(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-512070
(P2024-512070A)
(43)公表日　令和6年3月18日(2024.3.18)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14		4C050
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	108A	4C063
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	104Z	4C065
C07D 403/14	*(2006.01)*	C07D	487/04	144	4C076
C07D 417/06	*(2006.01)*	C07D	403/14	CSP	4C086

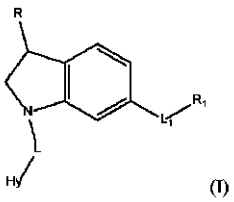
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全189頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-558777(P2023-558777)
(86)(22)出願日　令和4年3月25日(2022.3.25)
(85)翻訳文提出日　令和5年11月24日(2023.11.24)
(86)国際出願番号　PCT/EP2022/057939
(87)国際公開番号　WO2022/200577
(87)国際公開日　令和4年9月29日(2022.9.29)
(31)優先権主張番号　21165281.3
(32)優先日　令和3年3月26日(2021.3.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　591095465
キエシ・ファルマチエウテイチ・ソチエタ・ペル・アチオニ
イタリア・パルマ・ビアパレルモ２６／エイ
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(74)代理人　100103230
弁理士　高山 裕貢
(72)発明者　カルツァニーガ，ラウラ
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・ファルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオ
最終頁に続く

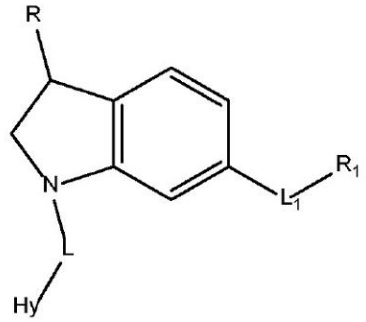
(54)【発明の名称】　ＤＤＲ阻害物質としてのインドリン

(57)【要約】
DDR阻害物質としてのインドリン誘導体
本発明は、ジスコイジンドメイン受容体を阻害する一般式(I)の化合物(DDR阻害物質)
、そのような化合物を製造する方法、それらを含む医薬組成物およびその治療的使用に関する。本発明の化合物は、例えば、DDRメカニズムと関連する多くの障害の処置に有用であり得る。



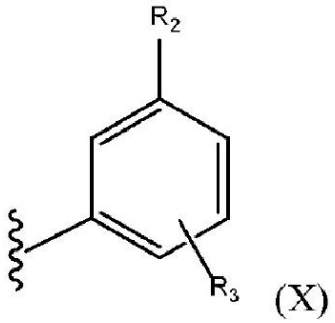
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(I)：
【化１】



(I)

[式中、
Rは、Hまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;
Lは、-CH_2-および-C(O)-からなる群から選択され;
L_1は、-C(O)NH-および-NHC(O)-からなる群から選択され;
Hyは、-(C_1-C_4)アルキル、ヘテロシクロアルキルおよび-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_Bから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい二環式ヘテロアリールであるか、または、Hyは、二環式準飽和ヘテロアリールであり;
R_Aは、Hまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;
R_Bは、Hまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;
R_1は、HetおよびXからなる群から選択され、ここに、
-Hetは、-(C_1-C_4)アルキル、-(C_1-C_4)ハロアルキル、-(C_1-C_4)アルキレン-ヘテロシクロアルキル-NR_AR_B、-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_Bおよびアリールから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよいヘテロアリールであり、ここで、前記アリールは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキルによって場合により置換されていてよく、
-Xは、式:
【化２】



(X)

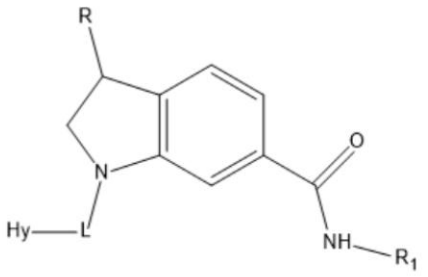
(式中、R_2は、-O(C_1-C_4)ハロアルキル、ハロゲン原子および-(C_1-C_4)ハロアルキルからなる群から選択され;
R_3は、Hであるか、または-O(C_1-C_4)アルキル、-C(O)NH-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_B、-C(O)-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキル、-O-ヘテロシクロアルキルによって場合により置換されていてよく、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、一つまたは

それ以上の-(C_1-C_4)アルキル、-O(C_1-C_4)アルキレン-ヘテロシクロアルキル、-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_B、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキルによって場合により置換されていてよいヘテロアリール、および単環式ヘテロシクロアルキル-(C_1-C_4)アルキレン-によって場合により置換されていてよく、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、-(C_1-C_4)アルキルおよび-NR_AR_Bから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい)
で示される基である]
の化合物、およびその薬学的に許容できる塩。

【請求項２】

L_1が-C(O)NH-である、式(IA)：

【化３】



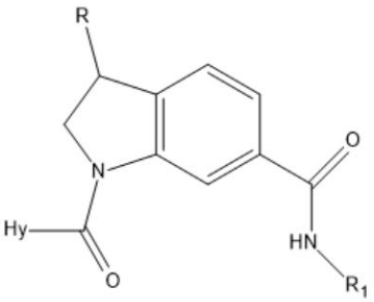
(IA)

で示される、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項３】

Lが-C(O)-である、式(IA’)：

【化４】



(IA')

で示される、請求項2に記載の式(IA)の化合物。

【請求項４】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

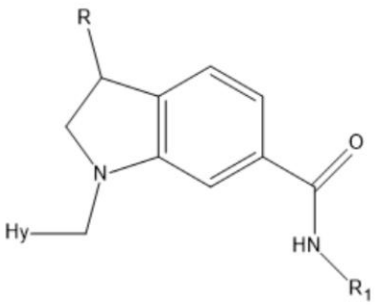
3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)インドリン-6-カルボキサミド;および

1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド、の少なくとも一つから選択される、請求項3に記載の式(IA')の化合物。

【請求項５】

Lが-CH_2-である、式(IA'')：

【化５】



(IA'')

で示される、請求項2に記載の式(IA)の化合物。

【請求項６】

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イソキノリン-7-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-インダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダ

ゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル

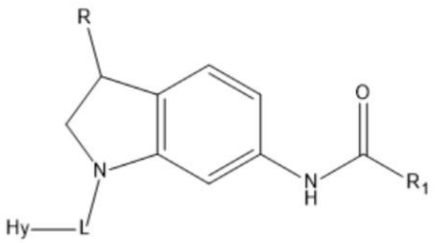
)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
3-エチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
(R)-N-(3-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;

1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
(R)-N-(2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド;
N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド;
1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド;および
1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド、の少なくとも一つから選択される、請求項5に記載の(IA'')の化合物。

【請求項７】

L_1が-NHC(O)-である、式(IB)：

【化６】



(IB)

で示される、請求項1に記載の式(I)の化合物。

【請求項８】

N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピ

ペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
N-(1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;および
N-(1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、の少なくとも一つから選択される、請求項7に記載の式(IB)の化合物。

【請求項９】
請求項1～8のいずれか一項に記載の式(I)の化合物を、一つまたはそれ以上の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共に含む医薬組成物。

【請求項１０】
吸入により投与するための、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項１１】
医薬として使用するための、請求項1～8のいずれか一項に記載の式(I)の化合物または請求項9または10に記載の医薬組成物。

【請求項１２】
DDRの調節不全と関連する疾患、障害または状態の予防および／または処置における、請求項11に記載の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

【請求項１３】
線維症および／または線維症が関与する疾患、障害または状態の予防および／または状態における、請求項11または12に記載の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

【請求項１４】
肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、肝線維症、腎線維症、眼線維症、心線維症、動脈性線維症および全身性硬化症を含む線維症の予防および／または処置ににおける、請求項13に記載の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

【請求項１５】
特発性肺線維症(IPF)の予防および／または処置における、請求項14に記載の使用のための式(I)の化合物または医薬組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ジスコイジンドメイン受容体を阻害する化合物(DDR阻害物質)、そのような化合物の製造方法、それらを含む医薬組成物およびそれらの医薬用途に関する。

【０００２】
本発明の化合物は、例えば、DDRメカニズムと関連する多くの障害の処置に有用であり得る。

【背景技術】

【０００３】
ジスコイジンドメイン受容体(DDR)は、I型膜貫通受容体チロシンキナーゼ(RTK)である。DDRファミリーは、DDR1およびDDR2といった二つの異なるメンバーを含む。
【０００４】
DDRがコラーゲンによって活性化されるのに対し、RTKスーパーファミリーの他のメンバーは主に、可溶性ペプチド様増殖因子によって活性化される点において、DDRは、RTKスーパーファミリーの他のメンバーの中で特異な受容体である(Vogel, W. (1997) Mol. Cell 1, 13-23; Shrivastava A. Mol Cell. 1997; 1:25-34を参照)。さらに、DDRは、非共有結合で結合している、リガンドに依存しない安定な二量体を形成することからも、DDRは、一般的ではないRTKである(Noordeen, N. A. (2006) J. Biol. Chem. 281, 22744-22751; Mihai C. J Mol Biol. 2009; 385:432-445を参照すること)。
【０００５】
DDR1サブファミリーは5つの膜アンカーアイソフォームで構成され、DDR2サブファミリーは単一タンパク質で代表される。5つのDDR1アイソフォームはすべて、細胞外ドメインと膜貫通ドメインを共通に有するが、細胞質領域が異なる(Valiathan, R. R. (2012) Cancer Metastasis Rev. 31, 295-321; Alves, F. (2001) FASEB J. 15, 1321-1323を参照)。
【０００６】
DDR受容体ファミリーは、肺線維症、特に特発性肺線維症(IPF)などの一連の線維性疾患に関与していることが見出されている。肺線維症におけるDDR1欠失の保護的役割に関する最初の証拠は、2006年にVogel博士の研究グループによって生み出された(Avivi-Green C, Am J Respir Crit Care Med 2006;174:420-427を参照)。この著者らは、DDR1欠損マウスがブレオマイシン(BLM)誘発傷害からほぼ保護されることを示した。さらに、これらの動物では、筋線維芽細胞の増殖とアポトーシスが、野生型の対照物と比較して、はるかに低かった。ノックアウトマウスに炎症がないことは、洗浄細胞の数とサイトカインELISAによって確認された。これらの結果から、DDR1の発現が肺の炎症と線維症の発症の前提条件であることが示された。
【０００７】
DDR2の欠損またはダウンレギュレーションは、ブレオマイシン誘発肺線維症を軽減する(Zhao H, Bian H, Bu X, Zhang S, Zhang P, Yu J, et al Mol Ther 2016; 24:1734-1744を参照)。Zhaoらは、DDR2が肺における線維化と血管新生の誘発に重要な役割を果たしていること、特にDDR2がトランスフォーミング増殖因子(TGF)-βと相乗的に作用することで筋線維芽細胞の分化を誘導することを示した。さらに、DDR2に対する特異的siRNAで傷害マウスを処置すると、肺線維症に対して治療効果を示したことも示した。2つ目の公開で、Jiaらは、DDR2欠損マウスがブレオマイシン誘発肺線維症から保護されることを示した(Jia S, Am J Respir Cell Mol Biol 2018;59:295-305を参照)。さらに、DDR2のない線維芽細胞は野生型線維芽細胞よりも有意にアポトーシスを有意に起こしやすく、これは、アポトーシスに対する線維芽細胞の抵抗性が線維症の進行に重要であるというパラダイムを支持している。
【０００８】
いくつかの化合物はDDR1またはDDR2アンタゴニストとして文献に記載されている。
【０００９】
WO2016064970(Guangzhou)は、炎症、肝線維症、腎線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、アテローム性動脈硬化症および癌の予防および処置のための治療薬として有用なDDR1阻害剤としてのイソキノリン誘導体を開示している。
【００１０】
注目すべきは、DDR受容体を阻害することは、線維症ならびに線維症に起因する疾患、障害および状態の処置に有用であるかもしれないし、さらに、受容体DDR1およびDDR2の両方をアンタゴナイズすることは、上記の疾患、障害および状態の処置に特に有効

であるかもしれない。

【００１１】

過去数年間、いくつかの疾患の処置に有用な新規ＤＤＲ１およびＤＤＲ２受容体阻害物質を開発するためにいくつかの努力がなされており、それらの化合物のいくつかはヒトにおいても有効性を示している。

【００１２】

上記で引用した先行技術にもかかわらず、吸入経路によって投与され、かつ全身曝露および関連する安全性の問題を最小限にするために、肺における良好な活性、良好な肺保持、および低い代謝安定性に対応する良好な吸入プロファイルを特徴とする、呼吸器領域、特に特発性肺線維症(ＩＰＦ)において、ＤＤＲ受容体の調節不全と関連する疾患または状態の処置に有用な、受容体ＤＤＲ１およびＤＤＲ２の両方の選択的阻害物質を開発する可能性が残っている。

【００１３】

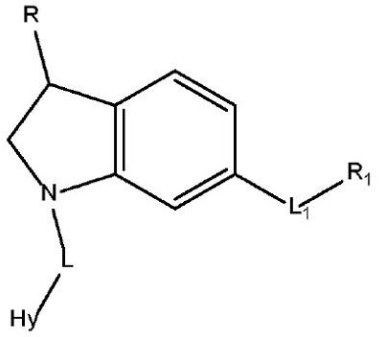
この方向において、驚くべきことに、吸入による投与のための受容体ＤＤＲ１およびＤＤＲ２に対する阻害物質を提供するという問題を解決し、他のヒトタンパク質キナーゼに対して受容体ＤＤＲ１およびＤＤＲ２の選択的阻害物質として活性である、本明細書で以下に報告するような一般式(Ｉ)の新しい一連の化合物を見出した。このような化合物は、高い効力、良好な吸入プロファイル、低い代謝安定性、低い全身曝露、改善された安全性および忍容性を示す。

【発明の概要】

【００１４】

第１の態様において、本発明は、式(Ｉ)：

【化１】



(I)

[式中、

Ｒは、Ｈまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;

Ｌは、-CH_2-および-C(O)-からなる群から選択され;

L_1は、-C(O)NH-および-NHC(O)-からなる群から選択され;

Ｈｙは、-(C_1-C_4)アルキル、ヘテロシクロアルキルおよび-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_Bから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい二環式ヘテロアリールであるか、または、

Ｈｙは、二環式準飽和ヘテロアリールであり;

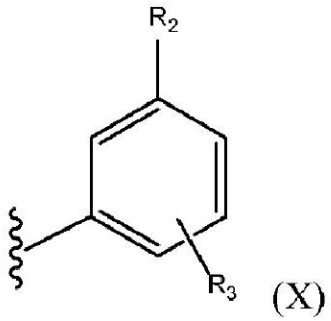
R_Aは、Ｈまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;

R_Bは、Ｈまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;

R_1は、ＨｅｔおよびＸからなる群から選択され、ここに、

-Ｈｅｔは、-(C_1-C_4)アルキル、-(C_1-C_4)ハロアルキル、-(C_1-C_4)アルキレン-ヘテロシクロアルキル-NR_AR_B、-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_Bおよびアリールから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよいヘテロアリールであり、ここで、前記アリールは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキルによって場合により

置換されていてよく、
-Xは、式：
【化２】



(式中、R_2は、-O(C_1-C_4)ハロアルキル、ハロゲン原子および-(C_1-C_4)ハロアルキルからなる群から選択され;
R_3は、Hであるか、または-O(C_1-C_4)アルキル、-C(O)NH-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_B、-C(O)-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキル、-O-ヘテロシクロアルキルによって場合により置換されていてよく、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキル、-O(C_1-C_4)アルキレン-ヘテロシクロアルキル、-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_B、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキルによって場合により置換されていてよいヘテロアリール、および単環式ヘテロシクロアルキル-(C_1-C_4)アルキレン-によって場合により置換されていてよく、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、-(C_1-C_4)アルキルおよび-NR_AR_Bから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい)
で示される基である]
の化合物、およびその薬学的に許容できる塩に関する。
【００１５】
第2の態様において、本発明は、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩を、一つまたはそれ以上の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共に含む医薬組成物に関する。
【００１６】
第3の態様において、本発明は、医薬として使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩、または式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物に関する。
【００１７】
さらなる態様において、本発明は、DDRの調節不全と関連する疾患、障害または状態の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩、または式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物に関する。
【００１８】
さらなる態様において、本発明は、線維症および／または線維症が関与する疾患、障害または状態の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩、または式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物に関する。
【００１９】
さらなる態様において、本発明は、特発性肺線維症(IPF)の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩、または式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩を含む医薬組成物に関する。

【００２０】
本発明の詳細な説明
定義
特に断らない限り、本発明の式(I)の化合物は、その立体異性体、互変異性体または薬学的に許容できる塩または溶媒和物も含むことを意図している。
【００２１】
特に断らない限り、本発明の式(I)の化合物は、式(IA)、式(IA')、式(IA'')、式(IAa)、式(IAa')、式(IAa'S)、式(IAa'')、式(IAa''S)、式(IAb)、式(IAb')、式(IAb'')、式(IB)、式(IBa)、式(IBa')、式(IBa'S)、式(IBa'')、式(IBa''S)、式(IBb)、式(IBb')、式(IBb'')の化合物も含むことを意図している。
【００２２】
本明細書で使用される用語「薬学的に許容できる塩」とは、いずれかの遊離酸または塩基性基(存在する場合)を、薬学的に許容できるものとして従来意図されている、いずれかの塩基または酸と対応する付加塩に変換させることによって親化合物が適切に修飾されている、式(Ｉ)の化合物の誘導体を意味する。
【００２３】
したがって、前記塩の適当な例としては、アミノ基などの塩基性残基の鉱酸付加塩または有機酸付加塩、ならびにカルボキシル基などの酸性残基の鉱酸付加塩または有機塩基性付加塩がある。
【００２４】
塩の調製に適当に使用できる無機塩基の陽イオンは、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のイオン、例えばカリウム、ナトリウム、カルシウムまたはマグネシウムを含む。
【００２５】
塩基として機能する主化合物を無機酸または有機酸と反応させることで塩を形成させて得られるものには、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩およびクエン酸塩がある。
【００２６】
用語「溶媒和物」とは、有機または無機を問わず、本発明の化合物と一つまたはそれ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合には水素結合も含まれる。特定の例において、溶媒和物は、例えば、一つまたはそれ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に取り込まれている場合、単離可能である。溶媒和物は、化学量論的または非化学量論的な量の溶媒分子を含み得る。
【００２７】
用語「立体異性体」とは、空間において原子の配置が異なる、同一構造の異性体を意味する。エナンチオマーおよびジアステレオマーは立体異性体の例である。
【００２８】
用語「エナンチオマー」とは、互いに鏡像であり、重ねることが出来ない一対の分子種の一方を意味する。
【００２９】
用語「ジアステレオマー」とは、鏡像体ではない立体異性体を意味する。
【００３０】
用語「ラセミ体」または「ラセミ混合物」とは、等モル量の二つのエナンチオマー種からなる、光学活性がない組成物を意味する。
【００３１】
用語「互変異性体」とは、平衡状態で一緒に存在し、分子内の原子または基の移動によって容易に交換される、化合物の二つまたはそれ以上の異性体それぞれを意味する。
【００３２】
本明細書で使用される用語「ハロゲン」または「ハロゲン原子」または「ハロ」には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子が含まれる。

【００３３】
用語「(C_x-C_y)アルキル」(ここで、xおよびyは整数である)とは、x～y個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖のアルキル基を意味する。したがって、例えば、xが1であり、yが6である場合、この用語には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチルおよびt-ブチルが含まれる。
【００３４】
用語「O(C_x-C_y)アルキル」(ここで、xおよびyは整数である)とは、炭素原子が酸素原子に結合している、上記で定義された「(C_x-C_y)アルキル」基、例えばエトキシを意味する。
【００３５】
用語「(C_x-C_y)ハロアルキル」(ここで、xおよびyは整数である)とは、一つまたはそれ以上の水素原子が一つまたはそれ以上の同一でも異なっていてもよいハロゲン原子と置き換えられている、上記で定義された「(C_x-C_y)アルキル」基を意味する。前記「(C_x-C_y)ハロアルキル」基の例としては、ハロゲン化アルキル基およびポリハロゲン化アルキル基、およびすべての水素原子がハロゲン原子と置き換えられている完全ハロゲン化アルキル基、例えばトリフルオロメチルが挙げられる。
【００３６】
用語「O(C_x-C_y)ハロアルキル」(ここで、xおよびyは整数である)とは、炭素原子が酸素原子に結合している、上記で定義された「(C_x-C_y)ハロアルキル」基を意味する。
【００３７】
したがって、前記の「O(C_x-C_y)ハロアルキル」基の例としては、ハロゲン化Oアルキル基、ポリ-ハロゲン化Oアルキル基、およびすべての水素原子がハロゲン原子と置き換えられている完全ハロゲン化Oアルキル基、例えばトリフルオロメトキシが挙げられる。
【００３８】
用語「アリール」とは、環が芳香族である、6個の環原子を有する単環式炭素環系を意味する。適当なアリール単環式環系の例としては、例えばフェニルがある。
【００３９】
用語「ヘテロアリール」とは、S、NおよびOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む単環式または二環式芳香族基を意味し、二つのそのような単環式環を有するか、または一つのそのような単環式環および一つの単環式アリール環が共通の結合を介して縮合している基を含む。適当なヘテロアリールの例としては、例えば、(イミダゾ[1,2-a]ピリジニル)、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、ベンゾ[d]チアゾリル、1H-インダゾリル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル、イソキノリニル、イミダゾ[1,2-a]ピラジニル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾリル;1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピラジニル、ピラゾリル、ピリジニル、イソオキサゾリル、ピリミジニルが挙げられる。
【００４０】
用語「準飽和ヘテロアリール」とは、S、NおよびOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む二環式基を意味し、一つまたはそれ以上の単環式ヘテロシクロアルキル環に縮合した単環式ヘテロアリールを含む。適当な準飽和ヘテロアリールの例としては、例えば、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジニルが挙げられる。
【００４１】
用語「ヘテロシクロアルキル」とは、N、SまたはOから選択される一つまたはそれ以上のヘテロ原子を含む、3～12個の環原子の飽和または部分的に不飽和の単環または二環式環系、例えばピペラジニル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニルを意味する。
【００４２】
用語「ヘテロシクロアルキル-(C_x-C_y)アルキレン」とは、x～y個の炭素原子を有する直鎖または分枝(C_x-C_y)アルキレン基に結合したヘテロシクロアルキル、例えば(4-メチ

ルピペラジン-1-イル)メチル、モルホリノメチル、ピロリジン-1-イルメチルを意味する。

【００４３】

本明細書の構造式で使用される

【化３】



などの波線または波線を指す結合は、部分または置換基のコアまたは主鎖構造への結合点である結合を示す。

【００４４】

置換基について言及する場合、二つの文字、単語、または記号の間のものではないダッシュ(「-」)は、そのような置換基の結合点を表すことを意味する。

【００４５】

カルボニル基は、-CO-、-(CO)-または-C(=O)-などの他の一般的な表現の代替として、本明細書では好ましくは-C(O)-として示される。

【００４６】

式(I)のL_1の基-C(O)NH-または-NHC(O)-について言及する場合、その基の左ダッシュ(「-」)は、その基とインドリンコアとの間の結合であり、その基の右ダッシュ(「-」)は、その基とR_1基との間の結合である。従って、式(I)のL_1の-C(O)NH-について言及する場合、炭素はインドリンコアに結合し、窒素はR_1基に結合する。式(I)のL_1の-NHC(O)-について言及する場合、窒素はインドリンコアに結合し、炭素はR_1基に結合する。

【００４７】

塩基性アミノ基が式(I)の化合物中に存在する場合は常に、塩化物、臭化物、ヨウ化物、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、硫酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩およびナフタレンジスルホン酸塩の中から選択される、生理学的に許容できる陰イオンが存在してもよい。同様に、酸性基の存在下では、例えばアルカリ金属イオンまたはアルカリ土類金属イオンを含む、対応する生理学的陽イオン塩も存在し得る。

【００４８】

用語「半極大阻害濃度」(IC50)とは、インビトロで生物学的プロセスを50％阻害するのに必要な特定の化合物または分子の濃度を示す。

【００４９】

用語「Ki」とは、酵素-阻害物質複合体の解離定数を示し、モル単位で表される。阻害物質とDDR1またはDDR2受容体との間の結合親和性の指標である。

【００５０】

本発明は、少なくとも共通の新しいコア足場について当該技術分野で開示されている構造とは異なる新規化合物を意味する。実際、本発明は、以下に詳細に記載する一般式(I)で示される、インドリンの窒素はリンカー-CH_2-または-C(O)-を介して二環式ヘテロアリール環Hyに結合しているインドリン誘導体である化合物あって、受容体DDR1およびDDR2に対する阻害活性を有する化合物に関する。

【００５１】

以下の実験部分で詳述するように、本発明の式(I)の化合物は、実質的かつ効果的な方法でDDR1およびDDR2受容体の両方のアンタゴニストとして作用することができる。特に、以下の表7は、本発明の化合物について、DDR1およびDDR2受容体のいずれかに対する親和性ならびにDDR1およびDDR2受容体のいずれかに対する阻害活性の両方が、結合(Kiとして表される)および細胞に基づくアッセイ(IC50として表される)においてそれぞれ約80nM未満であることを示している。このことは、式(I)の化合物が、主に線維症および線維症に起因する疾患に関与するDDR受容体の二つのアイソフォームを阻害でき

ることを確認することになる。従って、式(I)の化合物は、DDR1およびDDR2が関与する場合の線維症、特に肺線維症の処置に使用することができる。

【００５２】

Guangzhouは、選択的DDR1阻害物質としてのテトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミドを開示している。

【００５３】

注目すべきことに、本発明による式(I)の化合物において、少なくともインドリン部分および、ピロリジンの窒素原子とヘテロアリール基Hyとの間のスペーサー-CH2-または-C(O)-のの存在は、DDR1およびDDR2受容体の両方に対する高い親和性と、細胞アッセイにおけるDDR1およびさらにDDR2受容体に対する適切な阻害活性を予想外かつ顕著に決定する。

【００５４】

さらに、実験部分、比較例、特に表8に示すように、インドリン環とHy基との間の-CH$_2$-C(O)-リンカーを特徴とする実施例C1およびC2の化合物とは逆に、本発明の化合物においてその位置に-CH2-または-C(O)-リンカーが存在することは、DDR1およびDDR2受容体の両方に対する阻害活性において関連増加を予想外かつ顕著に決定することを示している。

【００５５】

特に、インドリン基とHyとの間のリンカーのみが異なる、本発明の実施例C1と実施例14および実施例11との直接比較では、実施例14および実施例11における-C(O)-および-CH2-リンカーのそれぞれの存在が、DDR1およびDDR2受容体の両方に対する活性の予想外かつ顕著な増加を決定することを強調している。同様に、インドリン基とHyとの間のリンカーのみが異なる、本発明の実施例C2の化合物と実施例16の化合物との直接比較では、-C(O)-リンカーの存在がDDR1およびDDR2受容体の両方に対する活性の予想外かつ顕著な増加を決定することを強調している。

【００５６】

有利なことに、本発明の化合物は非常に高い効力を有しており、先行技術の化合物よりも低用量でヒトに投与することができ、その結果、高用量の薬物を投与した場合に起こり得る有害事象を軽減することができる。

【００５７】

本発明の化合物は、受容体DDR1およびDDR2の両方に対する阻害活性に関して顕著に強力であることに加えて、他のヒトプロテインキナーゼに関してDDR1およびDDR2受容体の選択的阻害物質であること、肺コンパートメントに効果的に作用することを可能にする良好な吸入プロファイル、および同時に、安全性および忍容性の問題のような全身曝露と関連する欠点を最小化することを可能にする低い代謝安定性を有すること、を特徴とする。

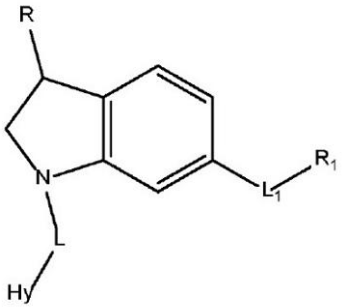
【００５８】

従って、本発明の化合物は、線維症、特に特発性肺線維症の処置に有用であり、吸入経路によって投与され、かつ肺に対する良好な活性、良好な肺の保持、および低い代謝安定性に相当する良好な吸入プロファイルを特徴とし、全身曝露および相関する安全性の問題を最小化する、適当かつ有効な化合物であるという観点から、当業者によって特に高く評価されている。

【００５９】

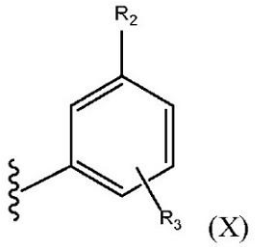
従って、一態様において、本発明は、一般式(I)：

【化４】



(I)

[式中、
Rは、Hまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;
Lは、-CH_2-および-C(O)-からなる群から選択され;
L_1は、-C(O)NH-および-NHC(O)-からなる群から選択され;
Hyは、-(C_1-C_4)アルキル、ヘテロシクロアルキルおよび-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_Bから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい二環式ヘテロアリールであるか、または、Hyは、二環式準飽和ヘテロアリールであり;
R_Aは、Hまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;
R_Bは、Hまたは-(C_1-C_4)アルキルであり;
R_1は、HetおよびXからなる群から選択され、ここに、
-Hetは、-(C_1-C_4)アルキル、-(C_1-C_4)ハロアルキル、-(C_1-C_4)アルキレン-ヘテロシクロアルキル-NR_AR_B、-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_Bおよびアリールから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよいヘテロアリールであり、ここで、前記アリールは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキルによって場合により置換されていてよく、および
-Xは、式：
【化５】



(X)

(式中、R_2は、-O(C_1-C_4)ハロアルキル、ハロゲン原子および-(C_1-C_4)ハロアルキルからなる群から選択され;
R_3は、Hであるか、または-O(C_1-C_4)アルキル、-C(O)NH-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_B、-C(O)-ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキル、-O-ヘテロシクロアルキルによって場合により置換されていてよく、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキル、-O(C_1-C_4)アルキレン-ヘテロシクロアルキル、-(C_1-C_4)アルキレン-NR_AR_B、一つまたはそれ以上の-(C_1-C_4)アルキルによって場合により置換されていてよいヘテロアリール、および単環式ヘテロシクロアルキル-(C_1-C_4)アルキレン-によって場合により置換されていてよく、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、-(C_1-C_4)アルキルおよび-NR_AR_Bから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい)

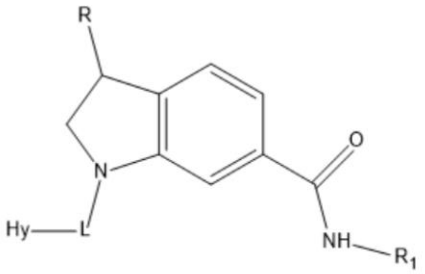
で示される基である］
の化合物またはその薬学的に許容できる塩に関する。
【００６０】
好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、Hyは二環式ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロ原子は、一つまたはそれ以上のN原子で示される］の化合物に関する。
【００６１】
別の好ましい実施態様において、本発明は、式(I)［式中、Hyは、メチル、(ジメチルアミノ)メチルおよびモルホリニルから選択される一つまたはそれ以上の基によって場合により置換されていてよい二環式ヘテロアリールであるか、または、Hyは、準飽和ヘテロアリールである］の化合物に関する。
【００６２】
別の好ましい実施態様において、本発明は、式(I)［式中、Hyは、(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、ベンゾ[d]チアゾール-6-イル、1H-インダゾール-5-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、イソキノリン-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イルおよびピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルからなる群から選択される］の化合物に関する。
【００６３】
さらなる好ましい実施態様において、本発明は、式(I)［式中、Hetは、3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル、2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル、5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル、5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルおよび5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イルからなる群から選択される］の化合物に関する。
【００６４】
別の特に好ましい実施態様において、本発明は、式(I)［式中、Xは、3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル、5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル、3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル;3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(ピロリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5-(

トリフルオロメチル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルおよび4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニルからなる群から選択される］の化合物に関する。

【００６５】

特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は、-C(O)NH-である］の化合物であって、式(IA)：

【化６】



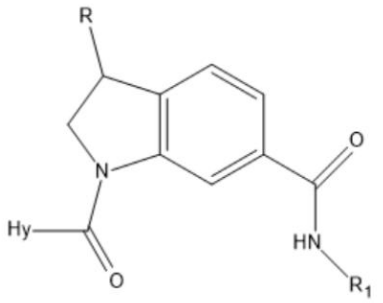
(IA)

［式中、R、L、HyおよびR_1は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００６６】

別の好ましい実施態様において、本発明は、式(IA)［式中、Lは、-C(O)-である］の化合物であって、式(IA')：

【化７】



(IA')

［式中、R、HyおよびR_1は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００６７】

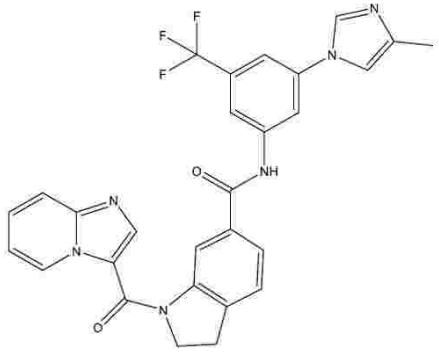
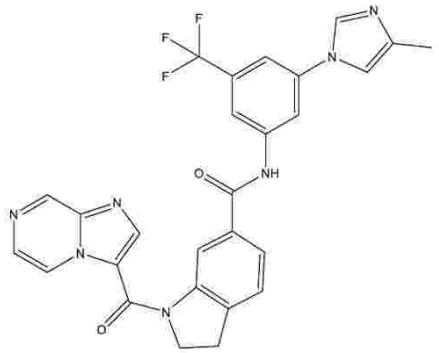
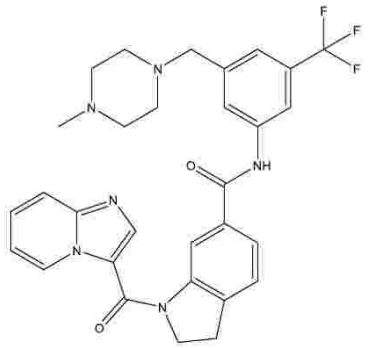
さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(IA')［式中、R_1は、3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルおよび3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニルからなる群から選択され、そして、Hyは、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルおよび1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルからなる群から選択される］の化合物に関する。

【００６８】

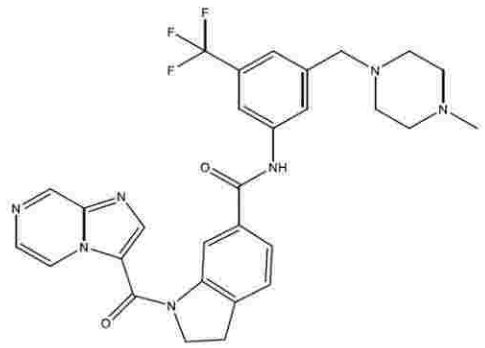
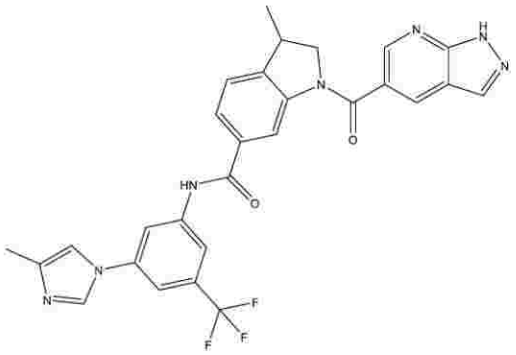
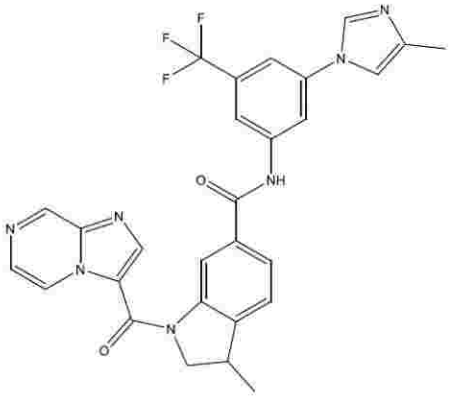
好ましい実施態様によれば、本発明は、以下の表1に示す式(IA')の化合物の少なくとも一つおよびその薬学的に許容される塩に関する。これらの化合物は、表7に示されているように、受容体DDR1およびDDR2に対して特に活性である。

【００６９】
【表１－１】

表1:式(IA')の好ましい化合物のリスト

実施例No.	構造	化学名
12		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
13		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
14		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

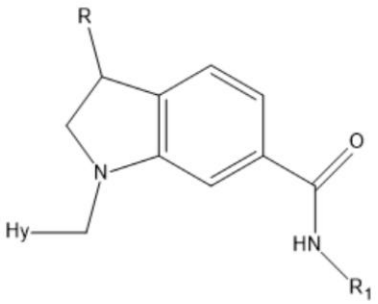
【表１－２】

15		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
28		3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)インドリン-6-カルボキサミド
29		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

【００７０】

別の好ましい実施態様において、本発明は、式(IA)［式中、Lは-CH_2-である］の化合物であって、式(IA'')：

【化８】



(IA'')

［式中、R、HyおよびR$_1$は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００７１】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(IA'')［式中、R$_1$は、3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)、3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル、4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル;3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル、5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル、3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル、4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル;3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、4-(ピロリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル、2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル、5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル、5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルおよび4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニルからなる群から選択され、そして、Hyは、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン、1H-インダゾール-5-イル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル、イソキノリン-7-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル、2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル、3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イルおよび1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イルからなる群から選択される］の化合物に関する。

【００７２】

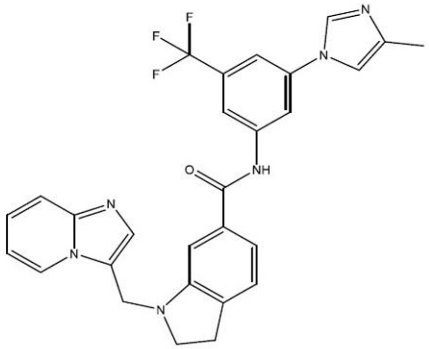
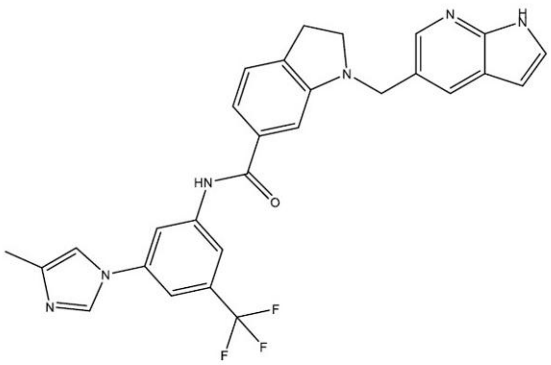
好ましい実施態様によれば、本発明は、以下の表2に列挙する式(IA'')の化合物の少な

くとも一つおよびその薬学的に許容できる塩に関する。これらの化合物は、表7に示されているように、受容体DDR1およびDDR2に対して特に活性である。

【００７３】

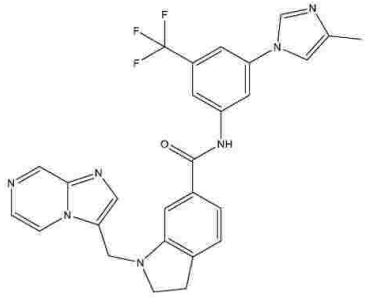
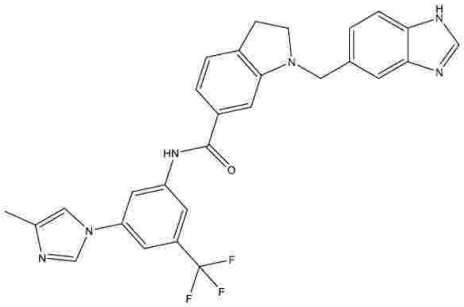
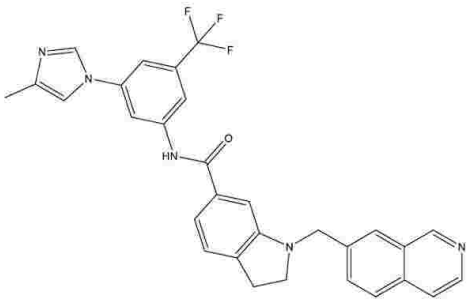
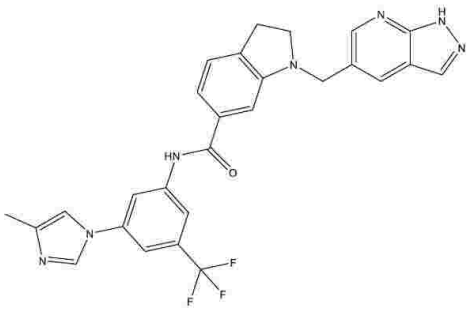
【表２－１】

表2:式(IA'')の好ましい化合物のリスト

実施例No.	構造	化学名
1		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
2		1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

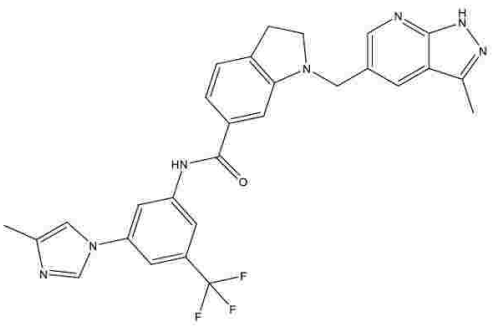
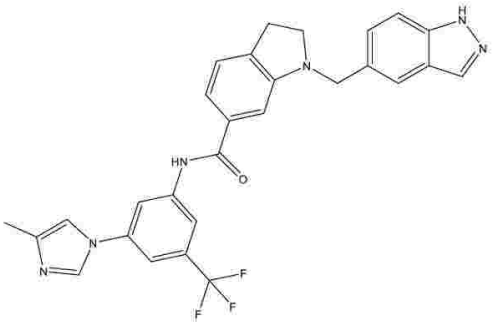
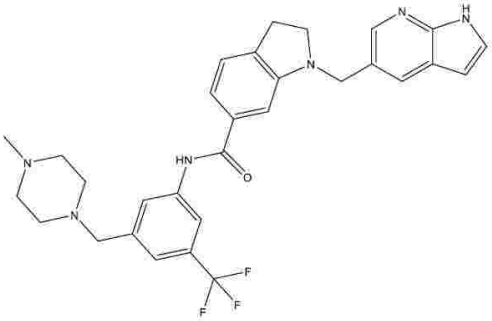
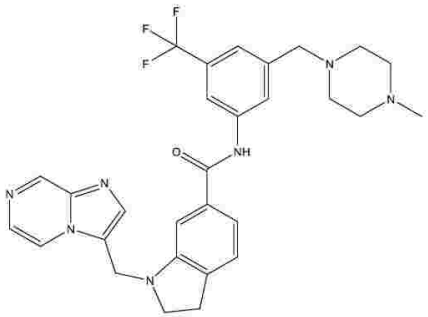
【００７４】

【表２－２】

3		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
4		1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
5		1-(イソキノリン-7-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
6		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

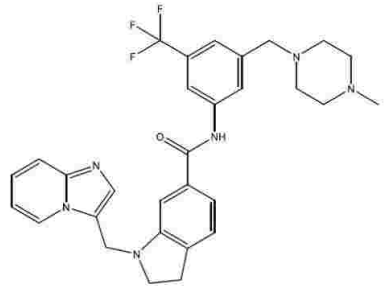
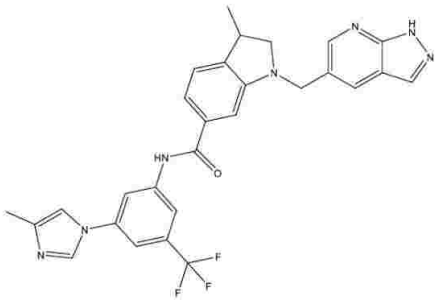
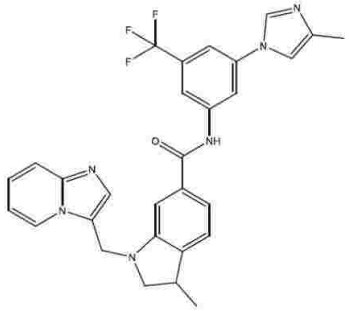
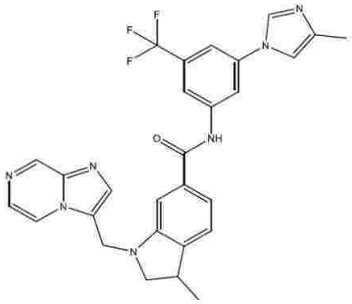
【００７５】

【表２－３】

7		N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
8		1-((1H-インダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
9		1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
10		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

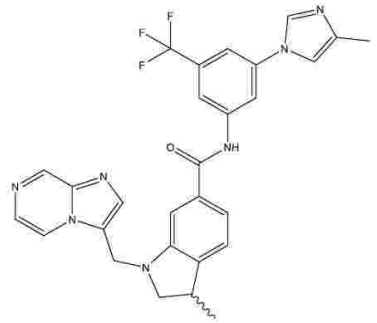
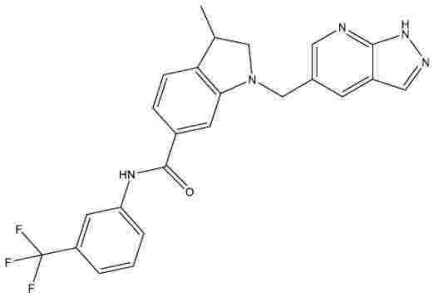
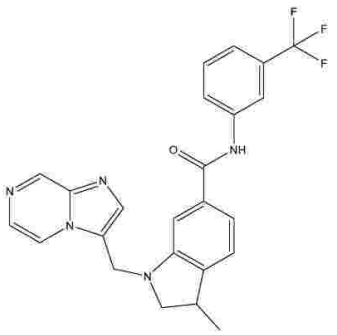
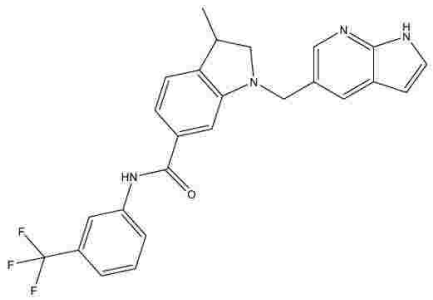
【００７６】

【表２－４】

11		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
24		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
25		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
26 ラセミ体		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

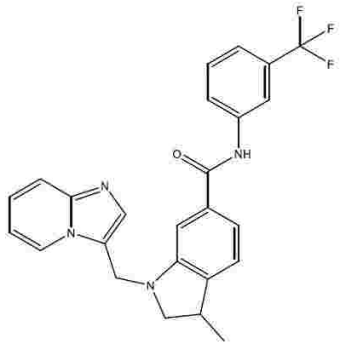
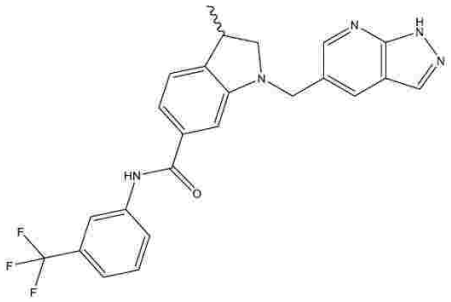
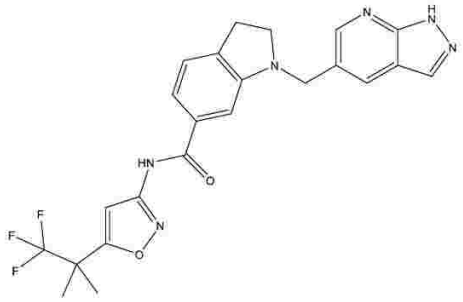
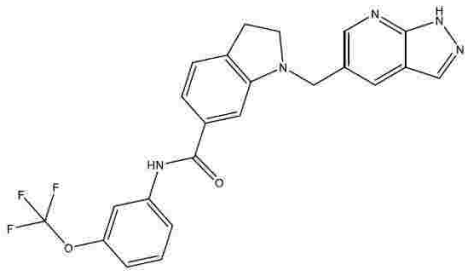
【００７７】

【表２－５】

27 単一エナンチオマー		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
30 ラセミ体		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
31		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
32		1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

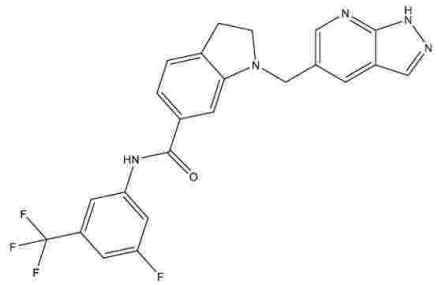
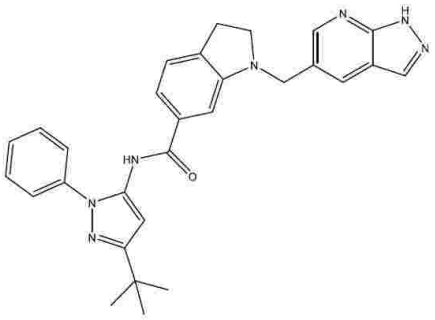
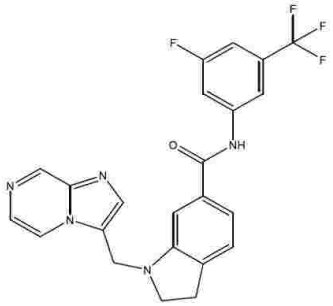
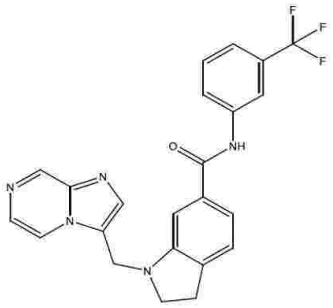
【００７８】

【表２－６】

33		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
34 単一エナンチオマー		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
36		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
37		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

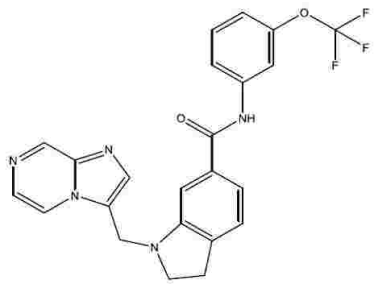
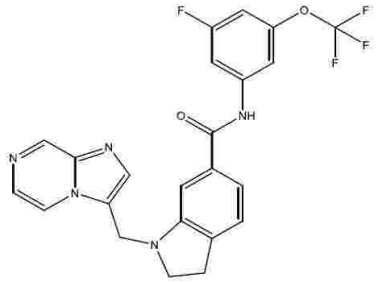
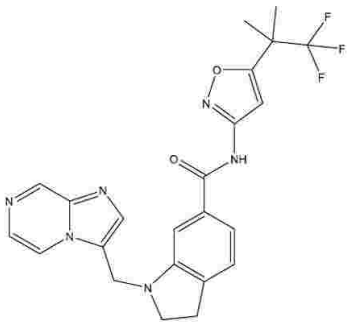
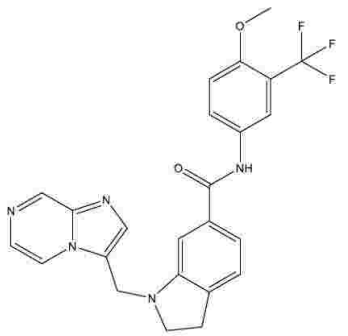
【００７９】

【表２－７】

39		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
40		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)インドリン-6-カルボキサミド
41		N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
42		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

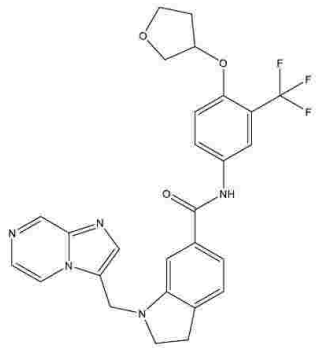
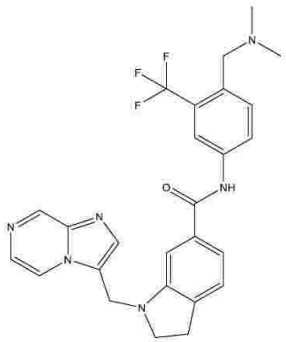
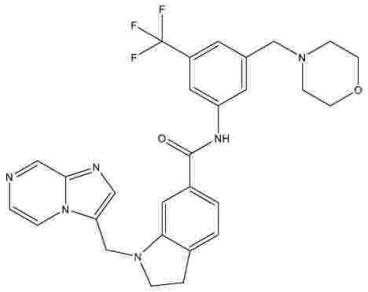
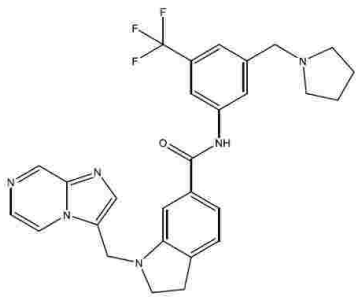
【００８０】

【表２－８】

43		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
44		N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
45		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
46		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

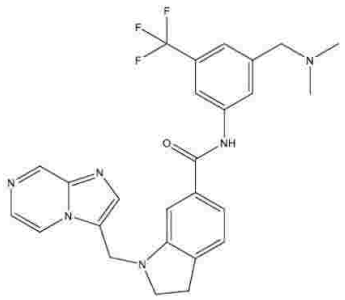
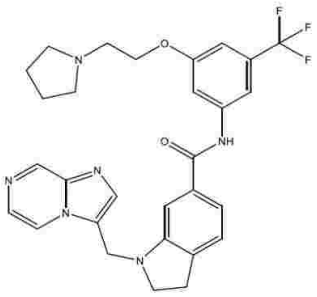
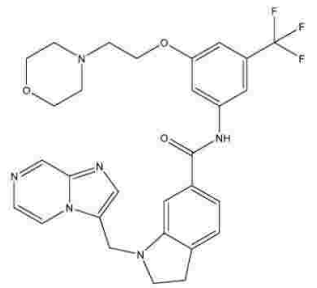
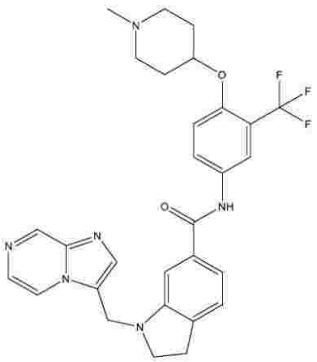
【００８１】

【表２－９】

47		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
48		N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
49		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
50		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

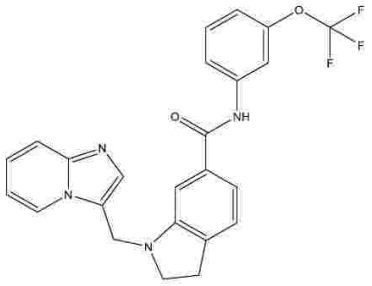
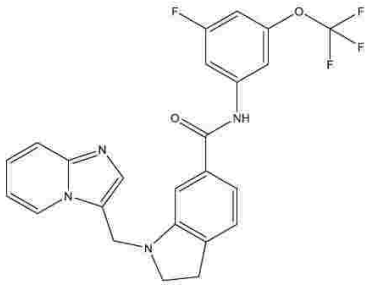
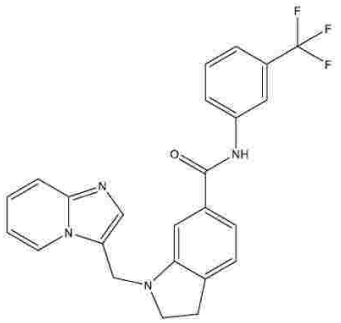
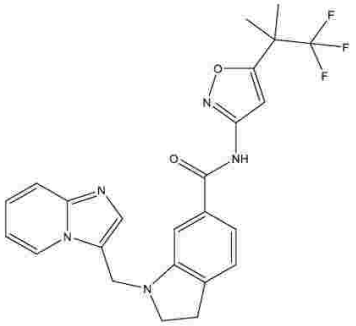
【００８２】

【表２－１０】

51		N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
52		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
53		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
54		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(4-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

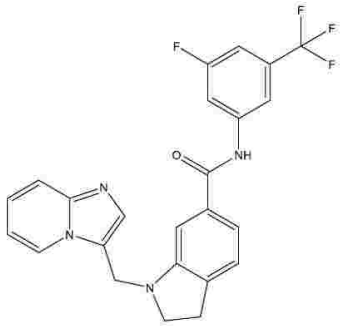
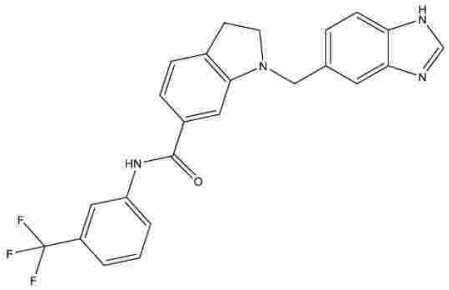
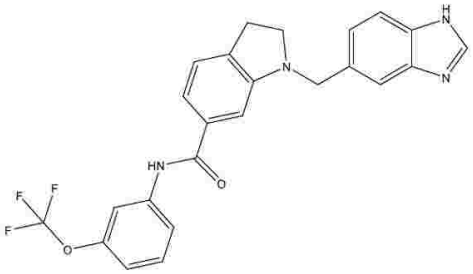
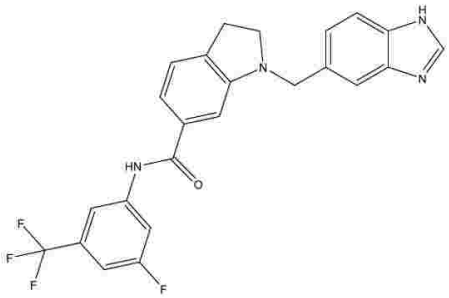
【００８３】

【表２－１１】

55		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
56		N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
57		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
58		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド

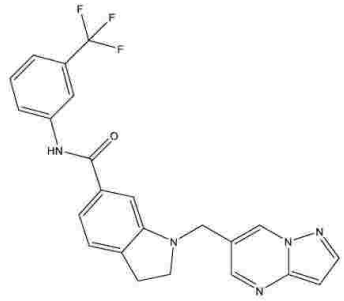
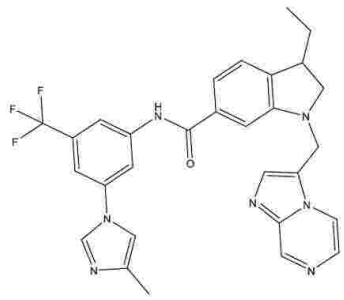
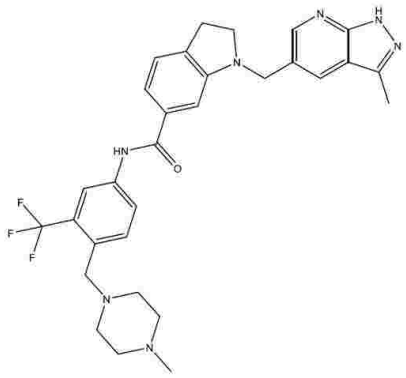
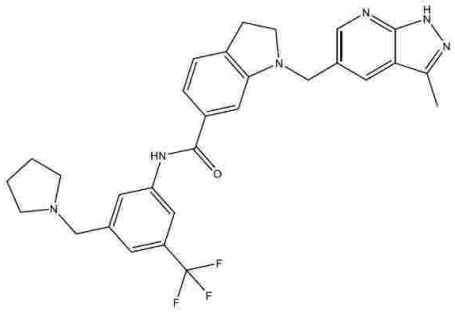
【００８４】

【表２－１２】

59		N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
60		1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
61		1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
62		1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

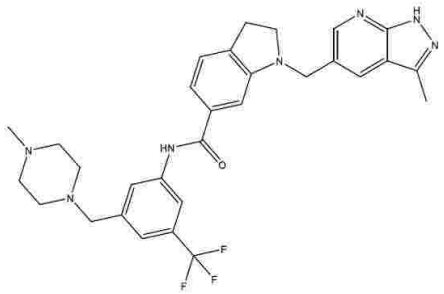
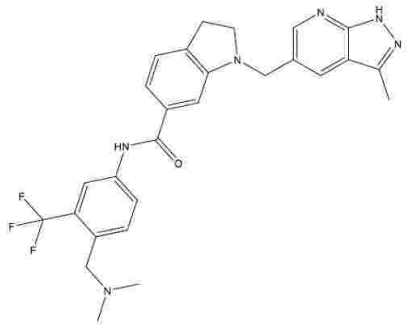
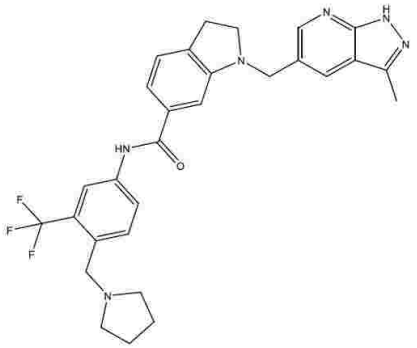
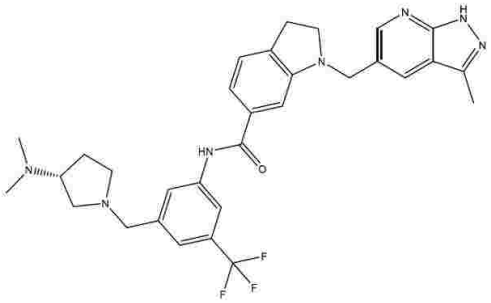
【００８５】

【表２－１３】

63		1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
64		3-エチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
65		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
66		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

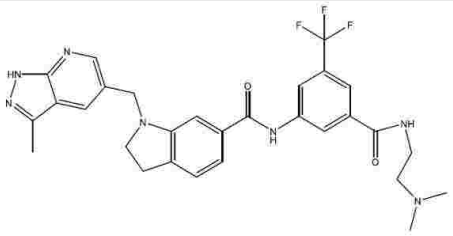
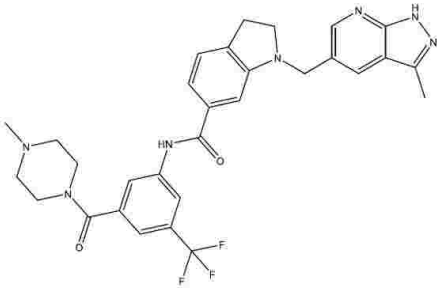
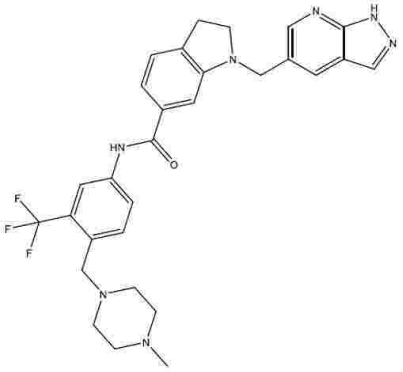
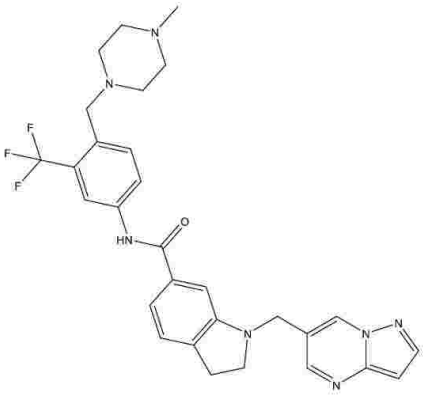
【００８６】

【表２－１４】

68		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
69		N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
70		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
72		(R)-N-(3-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド

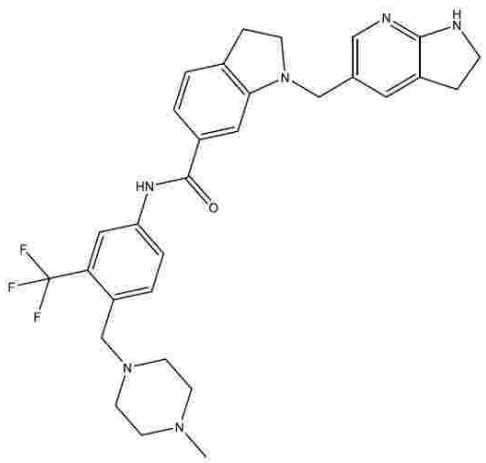
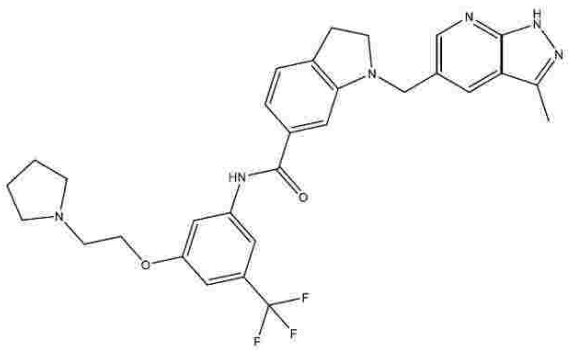
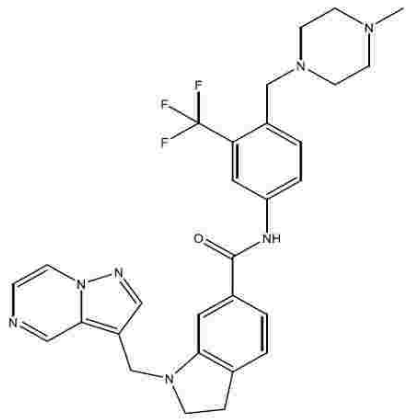
【００８７】

【表２－１５】

73		N-(3-((2-(ジメチルアミノ)エチル)カルバモイル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
74		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
75		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
76		N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド

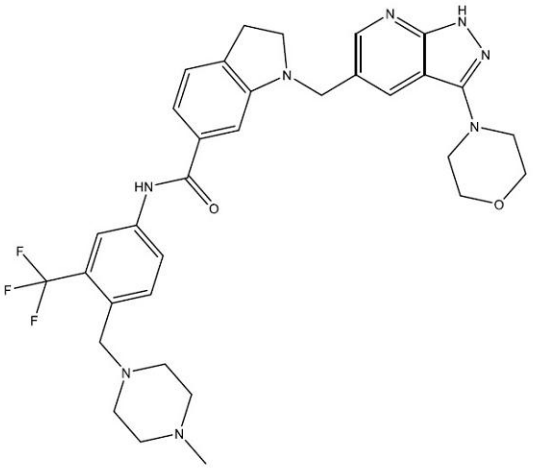
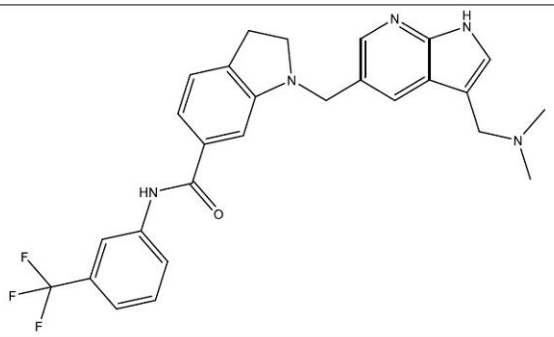
【００８８】

【表２－１６】

77		1-((2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
85		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
86		N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(ピラゾロ[1,5-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド

【００８９】

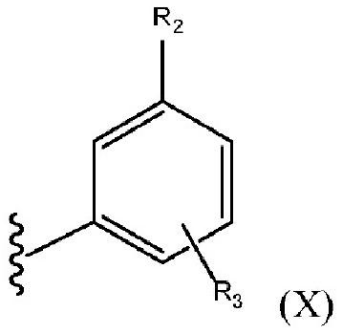
【表２－１７】

89		N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-((3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
90		1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド

【００９０】

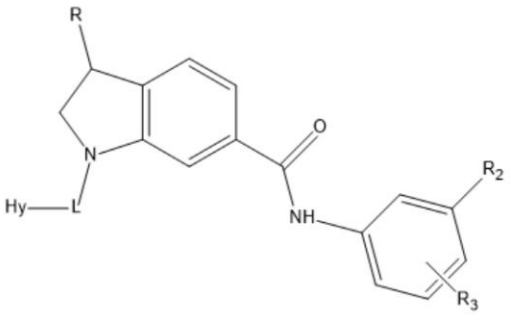
特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IA)［式中、R_1は、X基：

【化９】



である化合物であって、式(IAa)：

【化１０】



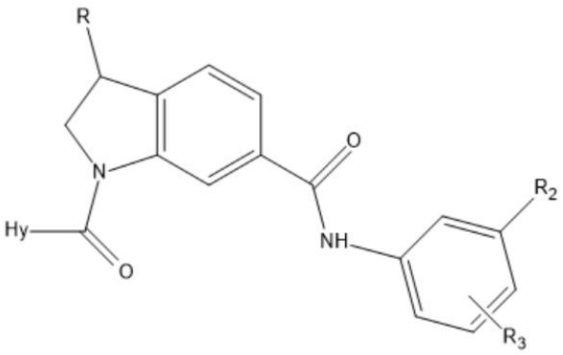
(IAa)

［式中、R、L、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９１】

特に好ましい実施態様において、本発明は、式(IAa)［式中、Lは-C(O)-である］の化合物であって、式(IAa')：

【化１１】



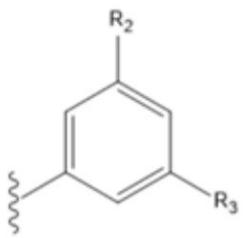
(IAa')

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９２】

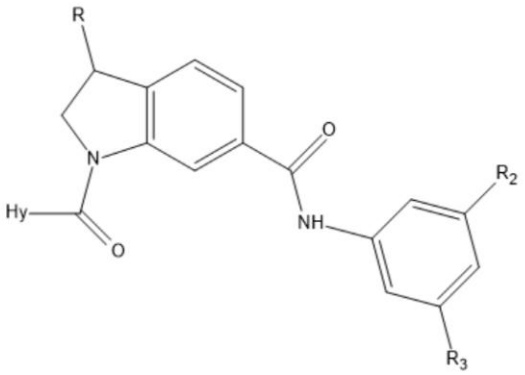
別の特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、Lは-C(O)-であり、L_1は-C(O)NH-であり、R_1はX’：

【化１２】



である］の化合物であって、式(IAa'S)：

【化１３】



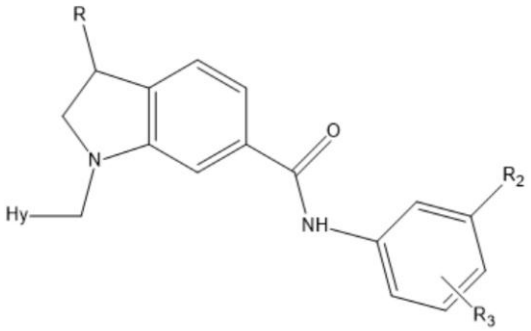
(IAa'S)

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９３】

さらに特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IAa)［式中、Lは-CH_2-である］の化合物であって、式(IAa'')：

【化１４】



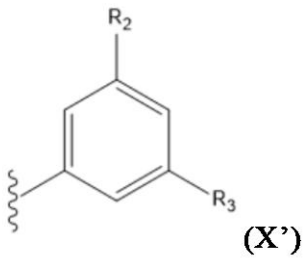
(IAa'')

［式中、R、Hy、R_1、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９４】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、Lは-CH_2-であり、L_1は-C(O)NH-であり、R_1はX'：

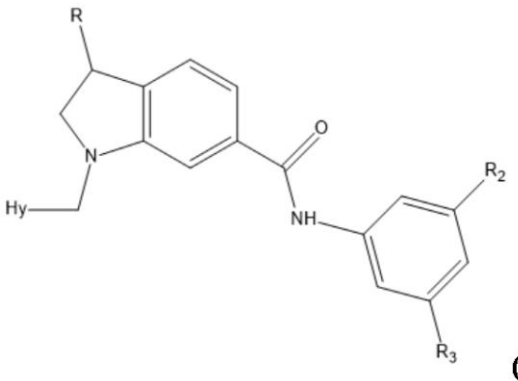
【化１５】



(X')

である］の化合物であって、式(IAa''S)：

【化１６】



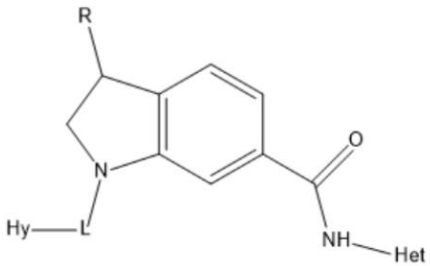
(IAa’’S)

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９５】

さらに特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は-C(O)NH-であり、R_1はHetである］の化合物であって、式(IAb)：

【化１７】



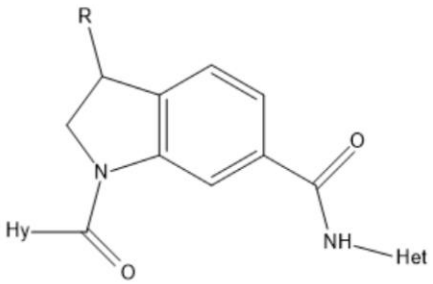
(IAb)

［式中、R、L、HyおよびHetは、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９６】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IAb)［式中、Lは-C(O)-である］の化合物であって、式(IAb')：

【化１８】



(IAb’)

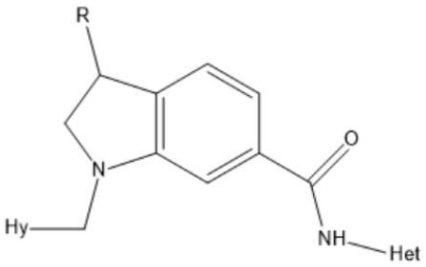
［式中、R、HyおよびHetは、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９７】

別の特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IAb)［式中、Lは-CH_2-であ

る］の化合物であって、式(IAb'')：

【化１９】



(IAb'')

［式中、R、HyおよびHetは、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【００９８】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(IAb'')［式中、Hetは、3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル、2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル、2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル、3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル、5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル、5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イルおよび5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)からなる群から選択される］の化合物に関する。

【００９９】

別の好ましい実施態様において、本発明は、式(IAb'')［式中、Hyは、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル、3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルおよびイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルからなる群から選択される］の化合物に関する。

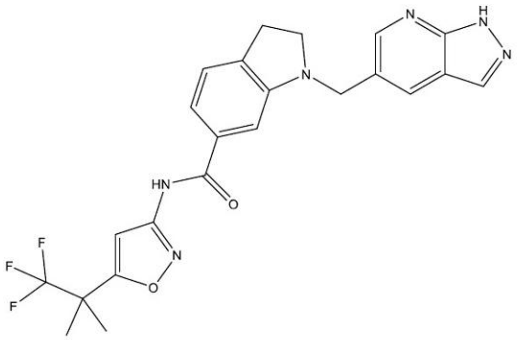
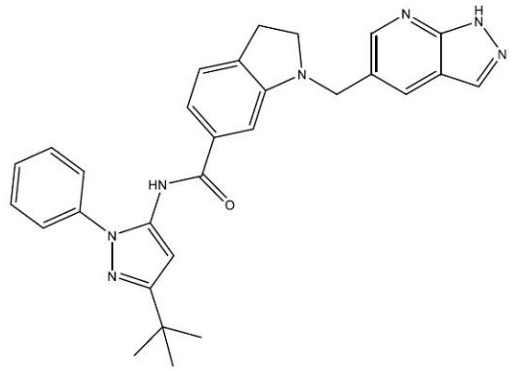
【０１００】

好ましい実施態様によれば、本発明は、以下の表3に列挙する式(IAb'')の化合物の少なくとも一つおよびその薬学的に許容できる塩に関する。これらの化合物は、表7に示されているように、受容体DDR1およびDDR2に対して特に活性である。

【０１０１】

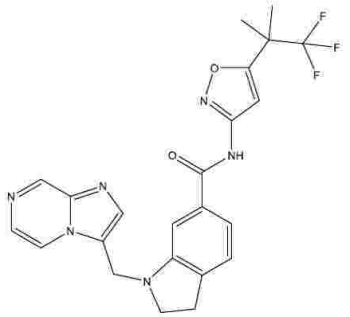
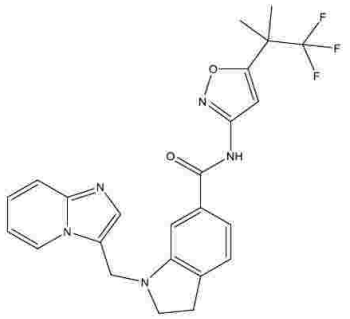
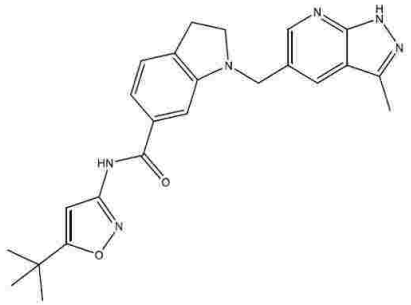
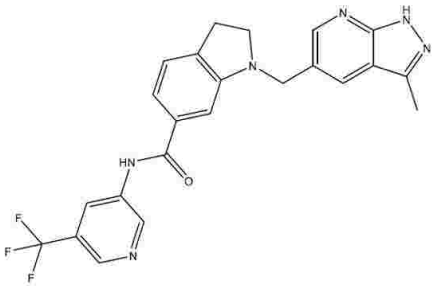
【表３－１】

表3:式(IAb'')の化合物のリスト

実施例 No.	構造	化学名
36		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
40		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(tert-ブチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)インドリン-6-カルボキサミド

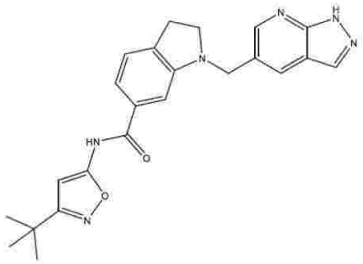
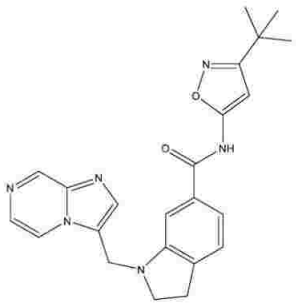
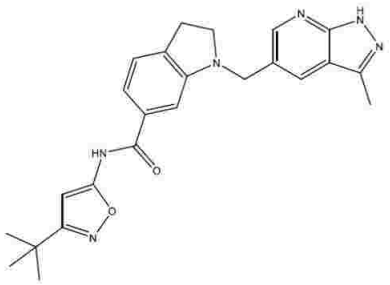
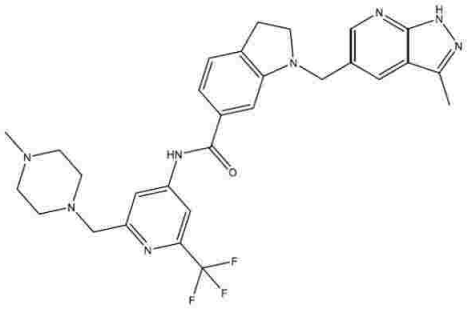
【０１０２】

【表３－２】

45		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
58		1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)イソキサゾール-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
67		N-(5-(tert-ブチル)イソキサゾール-3-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
71		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド

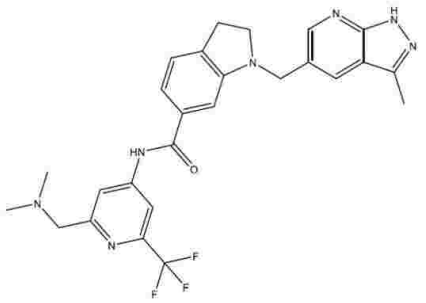
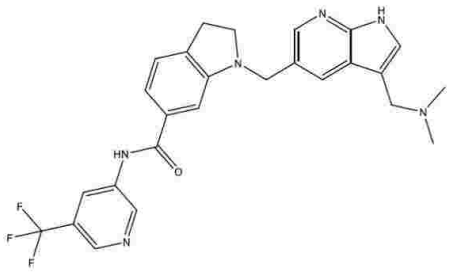
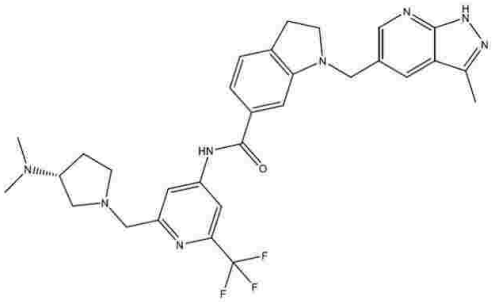
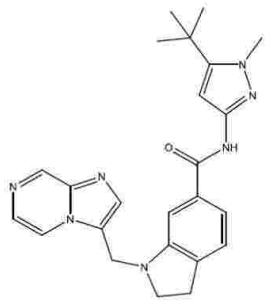
【０１０３】

【表３－３】

78		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)インドリン-6-カルボキサミド
79		N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド
80		N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
81		1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド

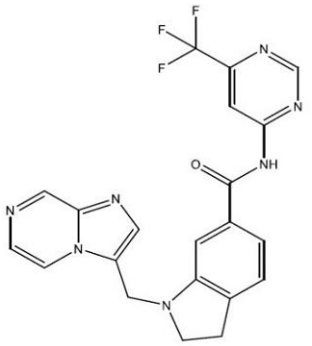
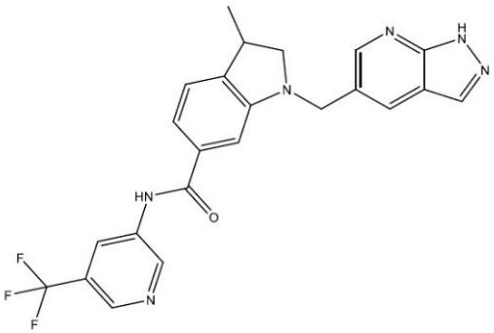
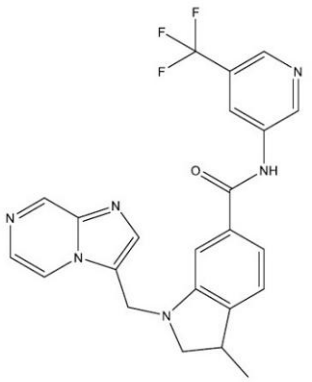
【０１０４】

【表３－４】

82		N-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
83		1-((3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
84		(R)-N-(2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキサミド
87		N-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド

【０１０５】

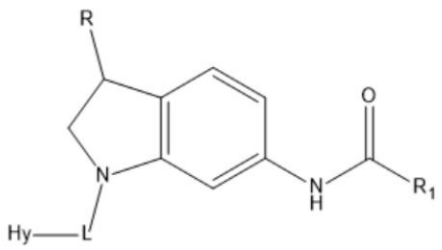
【表３－５】

88		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド
91		1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド
92		1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド

【０１０６】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は-NHC(O)-である］の化合物であって、式(IB)：

【化２０】



(IB)

［式中、R、L、HyおよびR_1は、上記に定義されている通りである］で示される化合物

に関する。

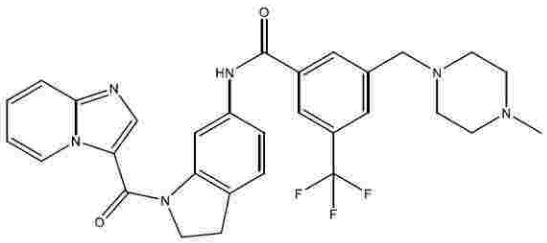
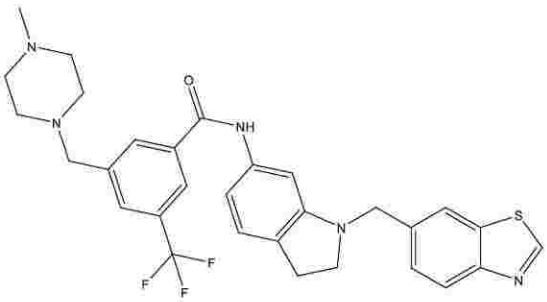
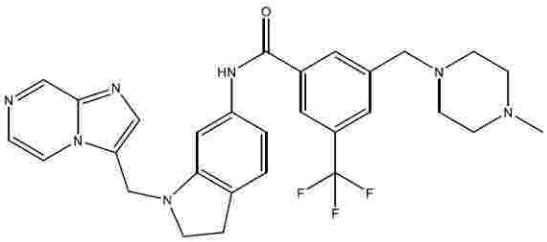
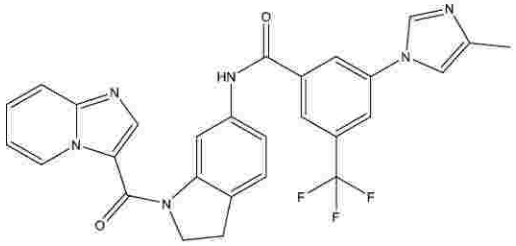
【０１０７】

好ましい実施態様によれば、本発明は、以下の表４に列挙する式(IB)の化合物の少なくとも一つおよびその薬学的に許容できる塩に関する。これらの化合物は、表７に示されているように、受容体ＤＤＲ１およびＤＤＲ２に対して特に活性である。

【０１０８】

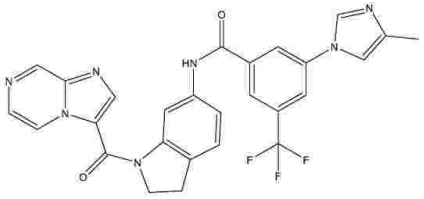
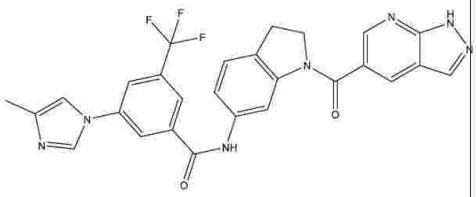
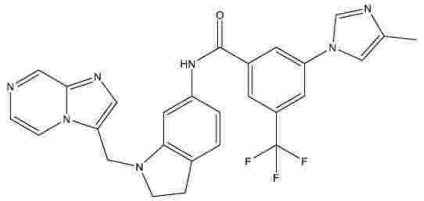
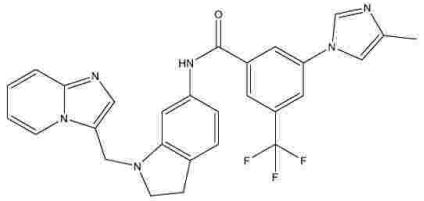
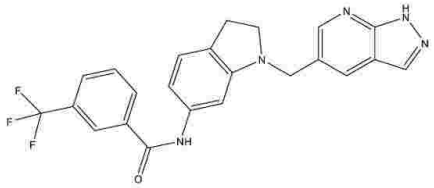
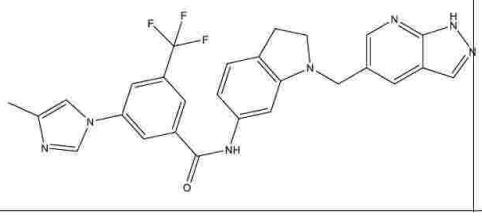
【表４－１】

表 4:式(IB)の化合物のリスト

実施例 No.	構造	化学名
16		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
17		N-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
18		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
19		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【０１０９】

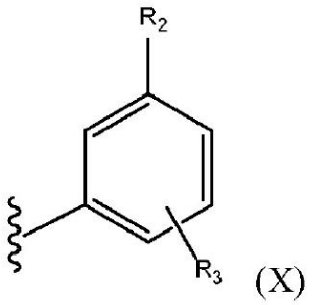
【表４－２】

20		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
21		N-(1-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
22		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
23		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
35		N-(1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
38		N-(1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【０１１０】

特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は-NHC(O)-であり、R_1は、X基：

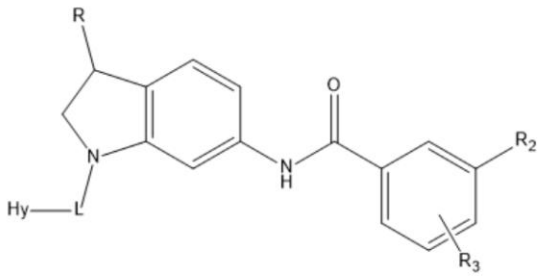
【化２１】



(X)

である］の化合物であって、式(IBa)：

【化２２】



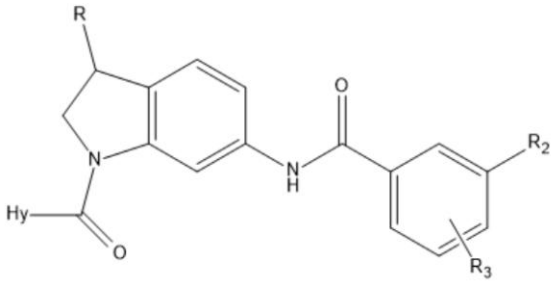
(IBa)

［式中、R、L、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１１１】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IBa)［式中、Lは-C(O)-である］の化合物であって、式(IBa')：

【化２３】



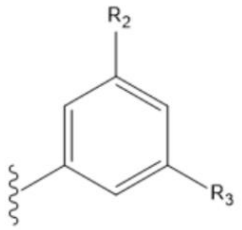
(IBa')

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１１２】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は-NHC(O)-であり、Lは-C(O)-であり、R_1はX'：

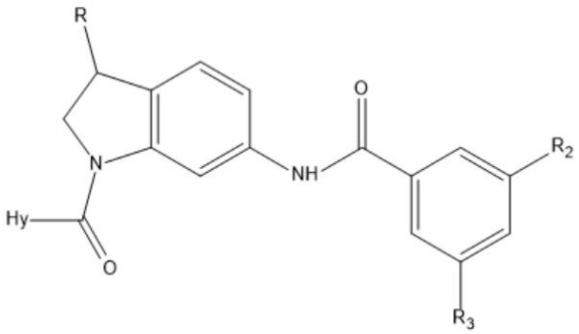
【化２４】



(X')

である］の化合物であって、式(IBa'S)：

【化２５】



(IBa'S)

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１１３】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(IBa'S)［式中、R_2は、トリフルオロメチルであり;R_3は、4-メチル-1H-イミダゾール-1-イルおよび(4-メチルピペラジン-1-イル)メチルであり;そして、Hyは、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルおよび1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルからなる群から選択される]の化合物に関する。

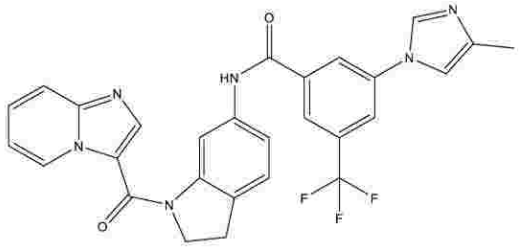
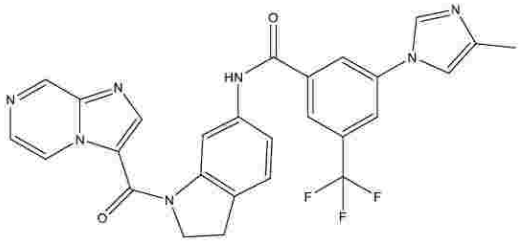
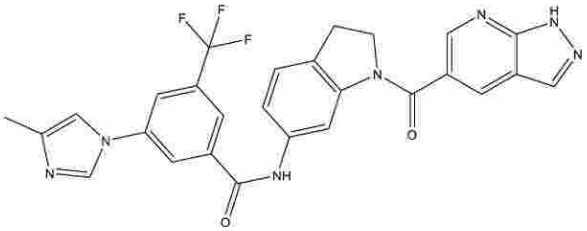
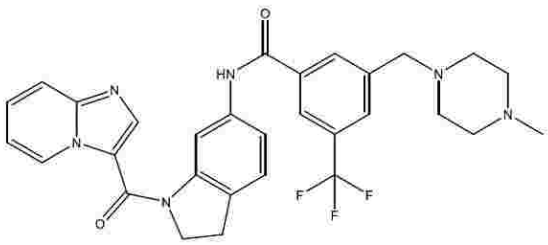
【０１１４】

好ましい実施態様によれば、本発明は、以下の表5に列挙する式(IBa'S)の化合物の少なくとも一つおよびその薬学的に許容できる塩に関する。これらの化合物は、表7に示されているように、受容体DDR1およびDDR2に対して特に活性である。

【０１１５】

【表５】

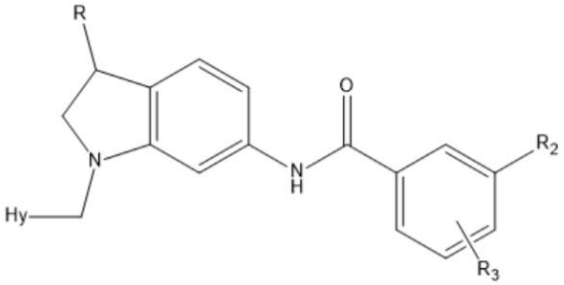
表5:式(IBa'S)の化合物のリスト

実施例No.	構造	化学名
19		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
20		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
21		N-(1-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
16		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【０１１６】

別の特に好ましい実施態様において、本発明は、式(IBa)［式中、Lは-CH_2-である］の化合物であって、式(IBa'')：

【化２６】



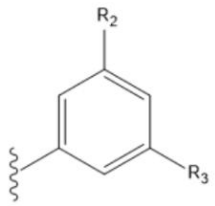
(IBa’’)

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１１７】

特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は-NHC(O)-であり、Lは-CH_2-であり、R_1はX'：

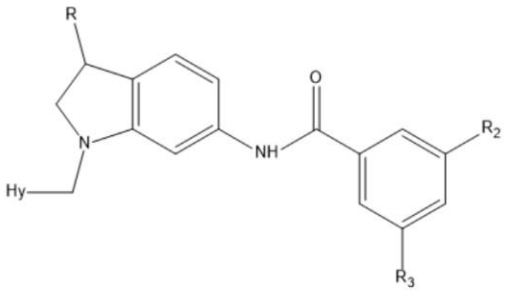
【化２７】



(X’)

である］の化合物であって、式(IBa''S)：

【化２８】



(IBa’’S)

［式中、R、Hy、R_2およびR_3は、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１１８】

さらに好ましい実施態様において、本発明は、式(IBa''S)［式中、R_2は、トリフルオロメチルであり;R_3は、Hであるか、または4-メチル-1H-イミダゾール-1-イルおよび4-(メチルピペラジン-1-イル)メチルからなる群から選択され;そして、Hyは、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル;ベンゾ[d]チアゾール-6-イル、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルおよび1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルからなる群から選択される］の化合物に関する。

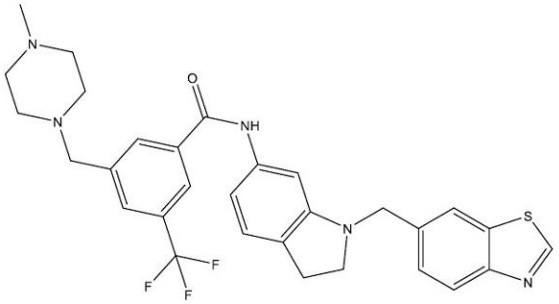
【０１１９】

好ましい実施態様によれば、本発明は、以下の表6に列挙する式(IBa''S)の化合物の少なくとも一つおよびその薬学的に許容できる塩に関する。これらの化合物は、表7に示されているように、受容体DDR1およびDDR2に対して特に活性である。

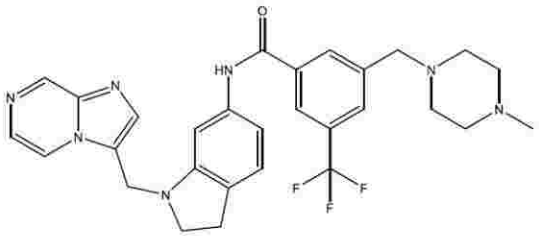
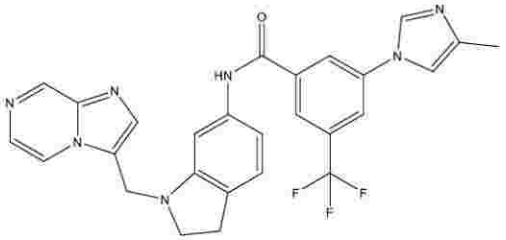
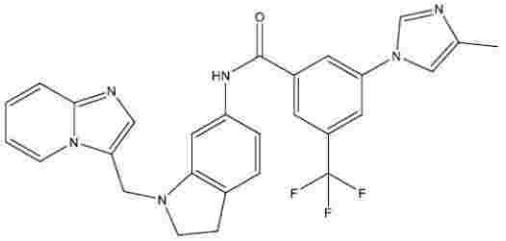
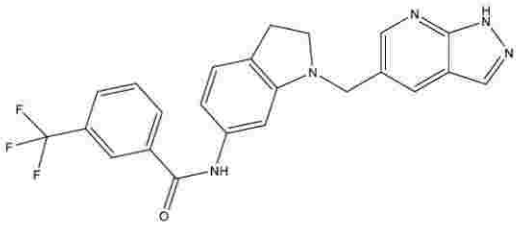
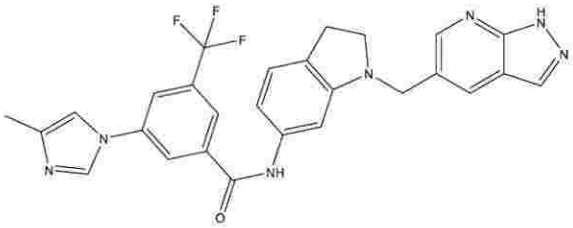
【０１２０】

【表６－１】

表6:式(IBa''S)の化合物のリスト

Ex. No.	構造	化学名
17		N-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

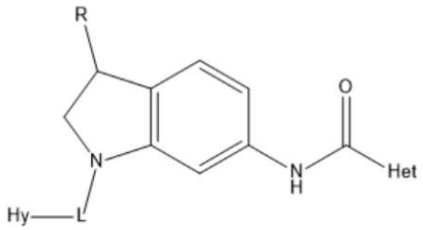
【表６－２】

18		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
22		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
23		N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
35		N-(1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
38		N-(1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【０１２１】

特に好ましい実施態様において、本発明は、一般式(I)［式中、L_1は-NHC(O)-であり、R_1はHetである］の化合物であって、式(IBb)：

【化２９】



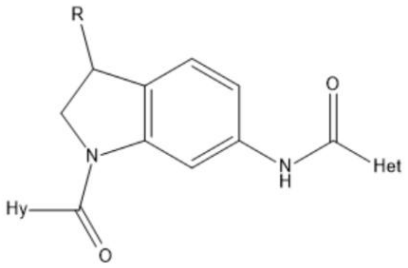
(IBb)

で示される化合物に関する。

【０１２２】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IBb)［式中、Lは-C(O)-である］の化合物であって、式(IBb')：

【化３０】



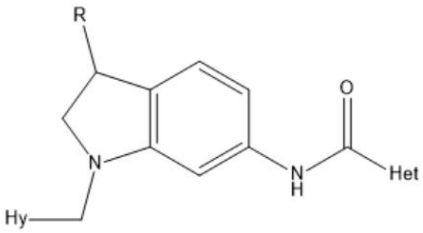
(IBb')

［式中、R、HyおよびHetは、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１２３】

別の好ましい実施態様において、本発明は、一般式(IBb)［式中、Lは-CH_2-である］の化合物であって、式(IBb'')：

【化３１】



(IBb'')

［式中、R、HyおよびHetは、上記に定義されている通りである］で示される化合物に関する。

【０１２４】

本発明の任意の化合物は、一つを超える一般式によって包含され得ることが明確に理解される。例えば、それに限定されないが、化合物は、式(IA'')および式(IAb'')の両方によって包含されてもよく、それらの両方においては、LがCH_2であり、L_1が-C(O)NH-である。

【０１２５】

本発明の化合物(ここに上に列挙したすべての化合物を含む)は、以下の一般的な方法および手順を用いて、または当業者に容易に利用可能なわずかに改変されたプロセスを用いて、容易に入手可能な出発材料から調製することができる。本発明の特定の実施態様が本明細書に示されるかまたは記載され得るが、当業者は、本発明の全ての実施実施態様または実施態様が、本明細書に記載される方法を使用して、または他の公知の方法、試薬および出発物質を使用して得られ得ることを認識するであろう。典型的または好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられる場合、特に断らない限り、他のプロセス条件も使用できる。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒に応じて変化し得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順によって当業者によって容易に決定され得る。

【０１２６】

場合によっては、一般的に知られている保護基(PG)を、化学の一般原則に従って、感受性部分または反応性部分をマスクまたは保護するために必要なときに採用することもできる(Protective group in organic syntheses, 3rd ed. T. W. Greene, P. G. M. Wuts)。

【０１２７】

本発明の式(I)の化合物は、驚くべきことに、受容体DDR1およびDDR2の両方を効果的に阻害することが見出された。有利には、受容体DDR1およびDDR2の阻害は、DDR受容体が関与する疾患または状態の有効な処置をもたらし得る。

【０１２８】

この点に関して、現在、本発明の式(I)の化合物は、本実験部分に示されるように、DDR1およびDDR2に対する阻害定数Kiとして表される阻害薬効が80nMより低いことが見出されている。好ましくは、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2に対して50nMより低いKiを有する。さらに好ましくは、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2に対して25nMより低いKiを有する。

【０１２９】

さらに、本発明の式(I)の化合物は、本実験部分に示されるように、結合(Kiとして表される)および細胞に基づくアッセイ(IC50として表される)において、DDR1およびDD2受容体のいずれかに対する親和性ならびにDDR1およびDDR2受容体のいずれかに対する阻害活性の両方が、それぞれ約80nM未満であることが見出された。好ましくは、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2受容体に対して50nMより低いKiおよび／またはIC50を有する。さらに好ましくは、本発明の化合物は、DDR1およびDDR2受容体に対して25nMより低いKiおよび／またはIC50を有する。

【０１３０】

一態様において、本発明は、医薬として使用するための、上記に開示された実施態様のいずれかによる式(I)の化合物に関する。

【０１３１】

好ましい実施態様において、本発明は、DDRの調節不全と関連する疾患、障害または状態の処置に使用するための、式(I)の化合物およびその薬学的に許容できる塩に関する。

【０１３２】

別の態様において、本発明は、DDRの調節不全と関連する障害の処置のための医薬の調製における、上記の式(I)の化合物の使用に関する。

【０１３３】

好ましい実施態様において、本発明は、DDR受容体メカニズムと関連する疾患、障害または状態の予防および／または処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩に関する。一実施態様において、本発明は、線維症および／または線維症が関与する疾患、障害または状態の予防および／または処置に有用な式(I)の化合物に関する。

【０１３４】

本明細書で使用される「線維症」または「線維化障害」という用語は、細胞および／ま

たはフィブロネクチンおよび／またはコラーゲンの異常な蓄積および／または線維芽細胞動員の増加と関連する状態を意味し、心臓、腎臓、肝臓、関節、肺、胸膜組織、腹膜組織、皮膚、角膜、網膜、筋骨格および消化管などの個々の臓器または組織の線維化を含むが、これらに限定されない。

【０１３５】

好ましくは、上記の式(I)の化合物は、肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、肝線維症、腎線維症、眼線維症、心臓線維症、動脈線維症および全身性硬化症などの線維症の処置および／または予防に有用である。

【０１３６】

より好ましくは、上記の式(I)の化合物は、特発性肺線維症(IPF)の処置用である。

【０１３７】

一態様、本発明はまた、DDR受容体メカニズムと関連する障害を予防および／または処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の上記の式(I)の化合物を投与することを含む方法に関する。

【０１３８】

さらなる態様において、本発明は、DDR受容体メカニズムと関連する障害を処置するための、上記の式(I)の化合物の使用に関する。

【０１３９】

別の態様において、本発明は、DDR受容体メカニズムと関連する障害を処置するための医薬の調製における、上記の式(I)の化合物の使用に関する。

【０１４０】

さらなる態様において、本発明は、DDR受容体1および2の調節不全に関連する障害または状態予防および／または処置する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の上記の式(I)の化合物を投与することを含む方法に関する。

【０１４１】

さらなる態様において、本発明は、DDR受容体1および2の調節不全と関連する疾患、障害または状態を処置するための、上記の式(I)の化合物の使用に関する。

【０１４２】

本明細書で使用される場合、式(I)の化合物またはその薬学的に許容できる塩または他の薬学的に活性な剤に関する「安全な有効量」とは、患者の状態を処置するのに十分であるが、重篤な副作用を回避するのに十分低い化合物の量を意味し、それにもかかわらず当業者によって日常的に決定され得る。

【０１４３】

式(Ｉ)の化合物は、単回投与されてもよく、所定の期間、様々な時間間隔で複数回の用量を投与する投与計画に従って投与されてもよい。典型的な一日用量は、選択された投与経路に応じて変化され得る。

【０１４４】

本発明はまた、その実施形態のいずれかに従う式(I)の化合物を、少なくとも一つまたはそれ以上の薬学的に許容できる担体または賦形剤と共に含む医薬組成物にも関する。

【０１４５】

一実施態様において、本発明は、一つまたはそれ以上の薬学的に許容できる担体または賦形剤、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., U.S.A.に記載されているものと共に混合される式(I)の化合物の医薬組成物に関する。

【０１４６】

本発明の化合物およびその医薬組成物の投与は、患者の必要性に応じて、例えば、経口投与、経鼻投与、非経腸投与(皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、胸骨内投与および注入)および吸入により達成され得る。

【０１４７】

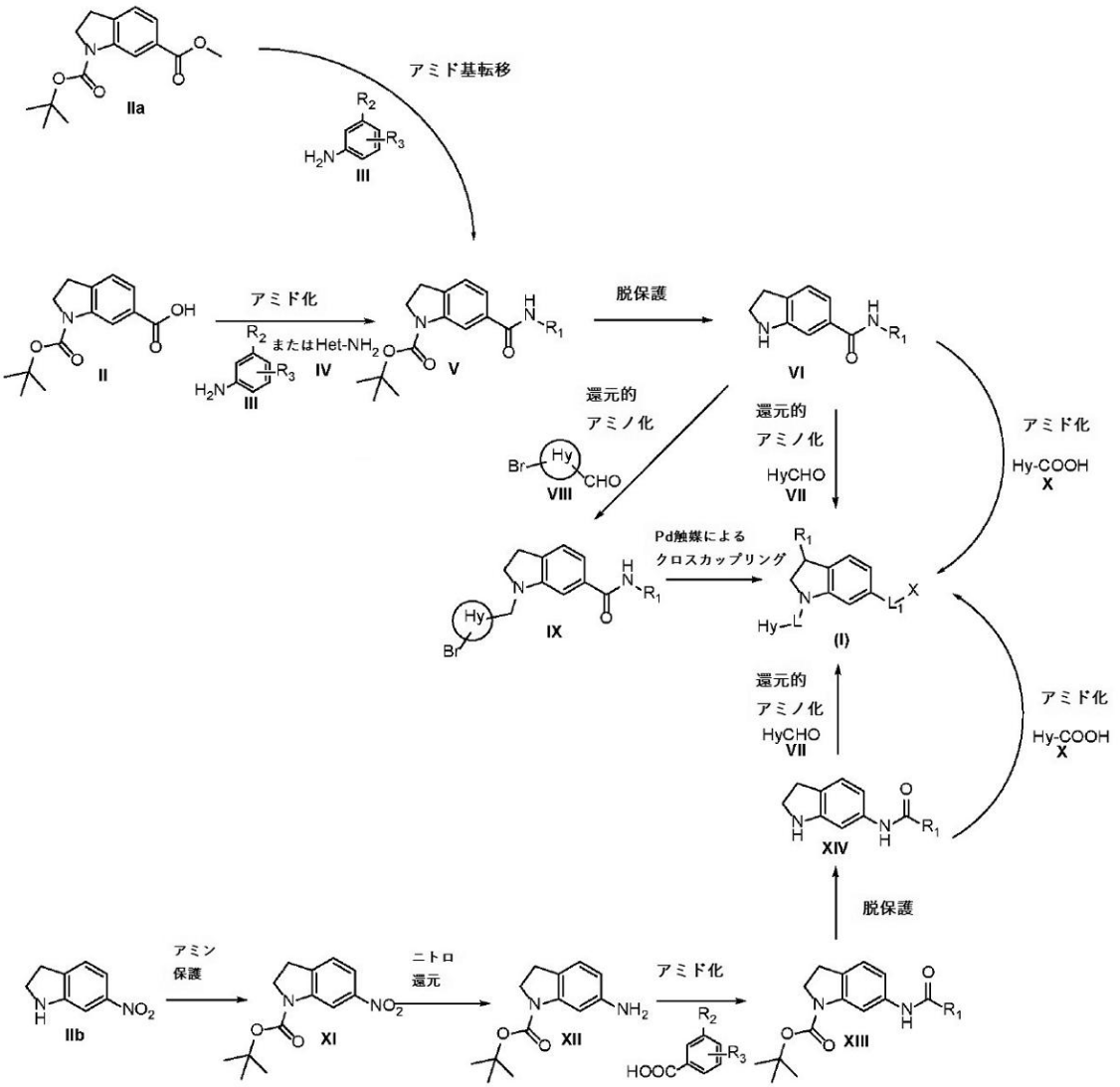
好ましくは、本発明の化合物は経口または吸入により投与される。

【０１４８】
好ましい一実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は、錠剤、ジェルキャップ、カプセル、カプレット、顆粒、トローチ剤および原末などの個体経口剤形である。
【０１４９】
一実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は錠剤である。
【０１５０】
本発明の化合物は、単独でまたは種々の薬学的に許容できる担体、希釈剤(スクロース、マンニトール、ラクトース、デンプンなど)および懸濁化剤、可溶化剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、防腐剤、着色剤、香味剤、滑沢剤などを含む公知の賦形剤と組み合わせて投与することができる。
【０１５１】
さらなる実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は、水性および非水性溶液、エマルジョン、懸濁液、シロップおよびエリキシルなどの液体経口剤形である。このような液体剤形はまた、水のような適切な公知の不活性希釈剤、および防腐剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤のような適切な公知の賦形剤、ならびに本発明の化合物を乳化および／または懸濁するための剤を含むことができる。
【０１５２】
さらなる実施態様において、式(I)の化合物を含む医薬組成物は、吸入可能な粉末、噴射剤含有計量エアロゾル、または噴射剤を含まない吸入可能な製剤などの吸入可能な調剤である。
【０１５３】
乾燥粉末として投与する場合は、従来技術から知られている単回用量または複数回用量の吸入器を利用することができる。その場合、粉末はゼラチン、プラスチックまたはその他のカプセル、カートリッジまたはブリスターパックまたはリザーバーに充填することができる。
【０１５４】
本発明の化合物に対して化学的に不活性な希釈剤または担体、例えばラクトースまたは呼吸可能な画分を改善するのに適した他の添加剤を、本発明の粉末化合物に添加してもよい。
【０１５５】
ヒドロフルオロアルカンなどの噴射剤ガスを含有する吸入用エアゾールは、本発明の化合物を溶液または分散形態のいずれかで含有されてもよい。噴射剤-駆動型製剤は、共溶媒、安定化剤、および任意に他の賦形剤などの他の成分を含有してもよい。
【０１５６】
本発明の化合物を含む、噴射剤を含まない吸入可能な製剤は、水性、アルコール性またはヒドロアルコール性媒体中の溶液または懸濁液の形態であってもよく、先行技術から公知のジェットネブライザーまたは超音波ネブライザーまたはソフトミストネブライザーによって送達され得る。
【０１５７】
本発明の化合物は、単独で、あるいは他の医薬活性成分と組み合わせて投与することができる。
【０１５８】
本発明の化合物の用量は、特に、処置される特定の疾患、症状の重症度、投与経路などを含む様々な要因に依存する。
【０１５９】
本発明はまた、本発明による式(I)の化合物を含む医薬組成物を、単回用量または複数回用量の乾燥粉末吸入器または計量式吸入器の形態で含む装置にも向けられる。
【０１６０】
式(I)の化合物について上述したすべての好ましい基または実施態様は、互いに組み合わせてもよく、同様に準用される。

【０１６１】
本発明の化合物(ここに上に列挙したすべての化合物を含む)は、以下の一般的な方法および手順を用いて、または当業者に容易に利用可能なわずかに改変されたプロセスを用いて、容易に入手可能な出発材料から調製することができる。本発明の特定の実施態様が本明細書に示されるかまたは記載され得るが、当業者は、本発明の全ての実施態様または態様が、本明細書に記載される方法を使用して、または他の公知の方法、試薬および出発物質を使用して得られ得ることを認識するであろう。典型的または好ましいプロセス条件(すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力など)が与えられる場合、特に断らない限り、他のプロセス条件も使用できる。最適な反応条件は、使用される特定の反応物または溶媒によって変化し得るが、そのような条件は、日常的な最適化手順によって当業者によって容易に決定され得る。
【０１６２】
したがって、以下に記載され、以下のスキームで報告されるプロセスは、本発明の化合物の調製に利用可能な合成法の範囲を限定するものと見なすべきではない。
【０１６３】
ここに列挙するすべての化合物または少なくとも一つを含む、式(I)の化合物は、一般に公知の方法を用いて、以下に示すスキームに詳細に概説した手順に従って調製することができる。
【０１６４】
本発明の第一の実施態様において、式(I)［式中、R_1、L、L_1、HyおよびXは、上記に定義されている通りである］の化合物は、スキーム1に記載したように調製することができる。
【０１６５】
式(I)の化合物は、すべての実施例の調製のための少なくとも一つの非限定的合成経路を提供する以下に記載するスキーム1に従って調製され得る。
【０１６６】

【化３２】

スキーム１



【０１６７】

スキーム1によれば、中間体Vは、適切なアミドカップリング反応条件下で、中間体IIから出発する一段階合成に従って調製することができる。例えば、中間体IIを、一般にRT付近の温度で数時間から一晩の範囲で、DCMまたはDMFなどの適切な有機溶媒中で、T3PまたはHATUなどの、その後のアミンとの反応のためにカルボン酸パートナーを活性化する剤の存在下で、DIPEAまたはTEAなどの有機塩基を用いて、適切なアミンIIIまたはIVと反応させることができる。あるいは、中間体IIIは、RTで、DMFなどの適切な溶媒中で、TCFHおよび1-メチルイミダゾールの存在下で中間体IIを反応させることで、適切なアミンIIIまたはIVと反応させることができる一過性に活性化されたアシルイミダゾリニウム中間体を与えることによって得ることができる。

【０１６８】

別のアプローチにおいて、室温から-78℃の範囲の温度で数時間、THFまたはジオキサンなどの適切な有機溶媒中で、例えば、塩基としてのブチルリチウムを用いて、中間体IIaと適切なアミンIIIとの間で直接トランスアミド化を行うことで中間体Vを得ることができる。

【０１６９】

中間体Vを、室温で数時間、DCM(これに限定されない)などの適切な溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの酸性条件下で、BOC保護アミンを脱保護することによって中間体VI

に変換させることができ、その後、中間体VIを、室温で、必要であれば酢酸などの酸およびチタンテトラヒドロイソプロポキシドなどの配位剤の存在下、DCMまたはEtOHなどの適当な溶媒中で、$Na(OAc)_3BH$または$NaCNBH_3$などの適切な還元剤を用いて、必要であればMg_2SO_4などの適切な脱水剤を用いて、還元的アミノ化条件を適用することによって、適切なアルデヒドVIIを有する式(I)の化合物に変換させることができる。

【０１７０】

これとは異なり、式(I)の化合物は、中間体VIから、一般に室温付近の温度で、DCMまたはDMFなどの適当な有機溶媒中で、DIPEAまたはTEAなどの有機塩基の存在下、TBTUまたはHATUまたはT3Pなどのカルボン酸パートナーを活性化する剤の存在下で、適切なカルボン酸Xとのアミド化条件を介して調製することができる。

【０１７１】

異なるアプローチにおいて、式(I)の化合物は、中間体VIから、上記のように、適切なブロモ-アルデヒドVIIIを用いて還元的アミノ化条件を適用して中間体IXを得、次いで、適当な温度、例えば80℃で、ジオキサンなどの適切な溶媒、およびLiHMDSなどの適切な塩基中で、RuPhos Pd G3などの適当なパラジウム触媒を用いて、適当なアミンとのパラジウム触媒クロスカップリング条件を適用ことによって得ることができる。

【０１７２】

中間体XIIは、中間体IIbから、室温で、DCMまたはDMFなどの適切な溶媒、およびDIPEAまたはTEAなどの適切な塩基中で、DMAPなどの適切なプロモーターを用いて、Boc無水物(これに限定されない)などの適切な保護剤を用いてアミンを保護し、次いで、室温で、酢酸エチルなどの適切な溶媒中で、炭素上のパラジウムなどの適切な触媒を用いて、H_2などの適切な水素源を用いてニトロ基を還元させることによって調製することができる。中間体XIIは、適切なカルボン酸を用いて、上述の適切なアミド化条件を適用するアミド化を受け、次いで、上述のように実施されるBoc脱保護を受けて、中間体XIVを得ることができ、この中間体XIVを、上述のように還元的アミノ化条件下で適切なアルデヒドVIIと反応させて式(I)の化合物を得ることができる。

【０１７３】

これとは異なり、中間体XIVは、上述の条件を用いて適切なカルボン酸Xとのアミド化を受けて、式(I)の化合物を得ることができる。

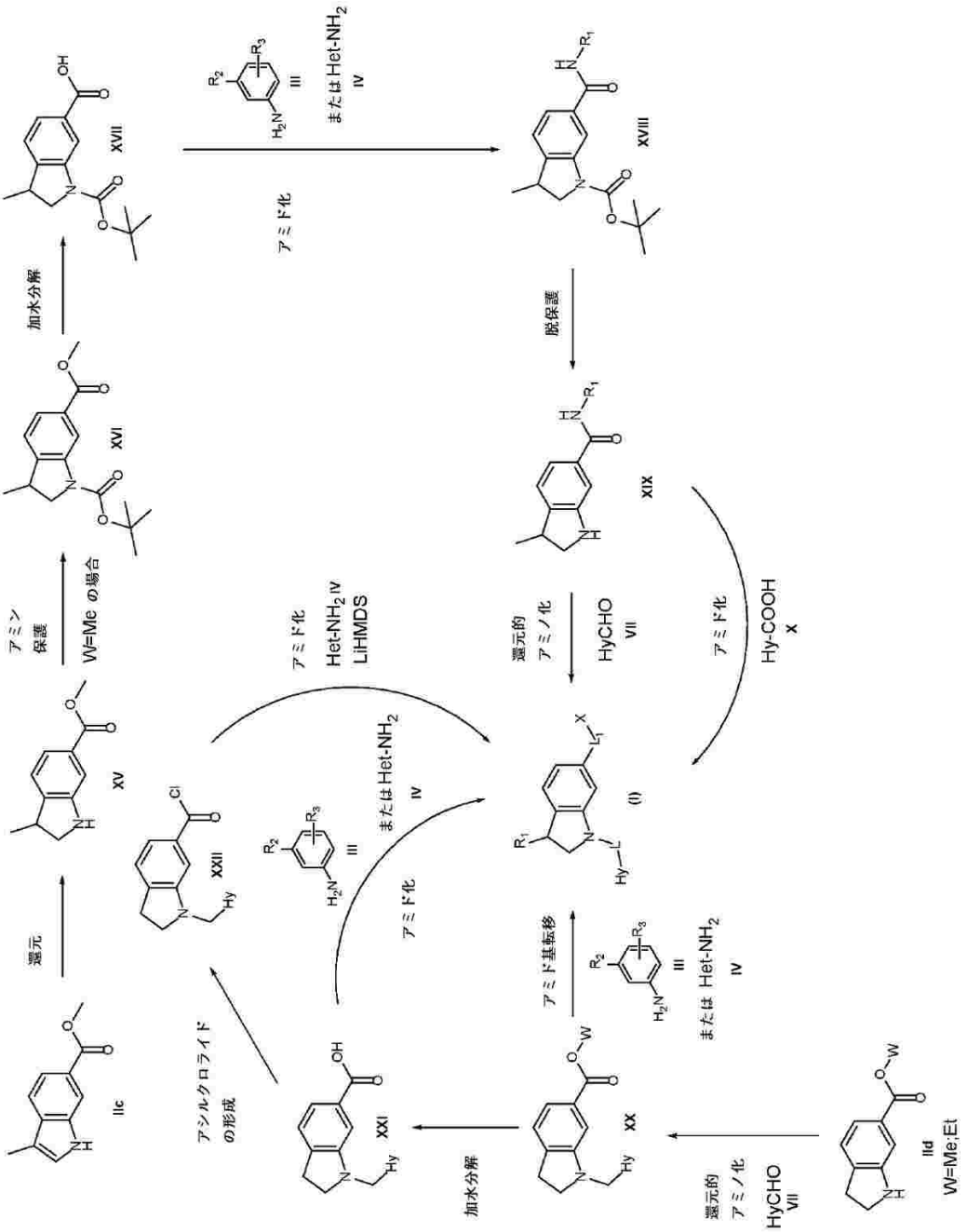
【０１７４】

別の実施態様において、式(I)の化合物はスキーム2に従って調製することができる。

【０１７５】

【化３３】

スキーム２



【０１７６】

スキーム2によれば、中間体XVは、中間体IIcから、一般に0℃付近の温度で数時間から一晩の範囲の時間、THFなどの適当な有機溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの酸性条件下で、、適切な水素源、例えばトリエチルシランを用いて、還元条件を適用することで調製することができる。一般にRT付近の温度で数時間から一晩の範囲の時間、DCMなどの適切な有機溶媒中で、BOC無水物などの適切な保護基の存在下で、DIPEAまたはTEAなどの適切な有機塩基、DMAPなどの適切な活性化剤を用いて、中間体XVに対してアミンの保護を行うことで中間体XVIを得ることができる。

【０１７７】

一般に室温付近の温度で、MeOHなどの適当な有機溶媒中で、水酸化リチウムなどの塩基性条件下で、エステルXVIの加水分解を行うことができる。中間体XVIIIは、中間体XVIから適当なアミドカップリング反応条件下で調製することができる。例えば、中間体XVIIを、一般にRT付近の温度で数時間から一晩の範囲の時間、DCMまたはDMFなどの適当な有機溶媒中で、T3PまたはHATUなどのアミンとのその後の反応のためにカルボン酸パートナーを活性化する剤の存在下で、DIPEAまたはTEAなどの有機塩基を用いて、適切なアミンIIIまたはIVと反応させることができる。

【０１７８】

中間体XVIIIを、室温で数時間、DCMなど(これに限定されない)の適当な溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの適当な酸性条件下で、、BOC-保護化アミンを脱保護することにより、中間体XIXに変換させることができる。

【０１７９】

次に、式(I)の化合物は、上記の適当なアミドカップリング条件下で、適切なカルボン酸Xを用いて中間体XIXから得ることができる。あるいは、中間体XIXを、室温で、酢酸などの酸、および必要に応じでチタンテトラヒドロイソプロポキシドなどの配位剤の存在下、$Na(OAc)_3BH$または$NaCNBH_3$などの適切な還元剤を用いて、必要に応じてMg_2SO_4などの適当な脱水剤を用いて還元的アミノ化条件を適用することにより、適切なアルデヒドVIIを用いて式(I)の化合物に変換させることができる。

【０１８０】

別のアプローチにおいて、中間体XXIは、中間体Iidから、上記の条件を用いて適当なアルデヒドVIIを用いて還元的アミノ化を行い、次いで、室温で、MeOHまたはEtOHなどの適当な溶媒中で、LiOHまたはNaOHなどの適切な水性無機塩基を用いてエステルの加水分解を行うことで調製できる。

【０１８１】

式(I)の化合物は、中間体XXから、-78℃の範囲の温度で数時間、THFまたはジオキサンなどの適当な有機溶媒中で、ブチルリチウムまたはLDAなどの適当な塩基を用いて、適切なアミンIIIまたはIVでトランスアミド化条件を適用することで得ることができる。あるいは、式(I)の化合物は、中間体XXIから、一般にRT付近の温度で数時間から一晩の範囲の時間で、DCMまたはDMFなどの適当な有機溶媒中で、T3PまたはHATUなどのその後のアミンとの反応のためにカルボン酸パートナーを活性化する剤DIPEAまたはTEAのような有機塩基との存在下で、DIPEAまたはTEAなどの有機塩基を用いて、適切なアミンIIIまたはIVとの適当なアミドカップリング反応条件下で、得ることができる。別のアプローチのおいて、式(I)の化合物は、中間体XXIから、例えば0℃から室温の範囲の温度で、DCMなどの適切な溶媒中で、塩化チオニルまたは塩化オキサリルなどの適切な塩素化剤を用いてアシルクロリド形成条件を適用し、次いで、-78℃などの適切な温度で、THFなどの適切な溶媒中で、アミンIVをLiHMDSで処理するなどのアミド化を行うことにより、得ることができる。

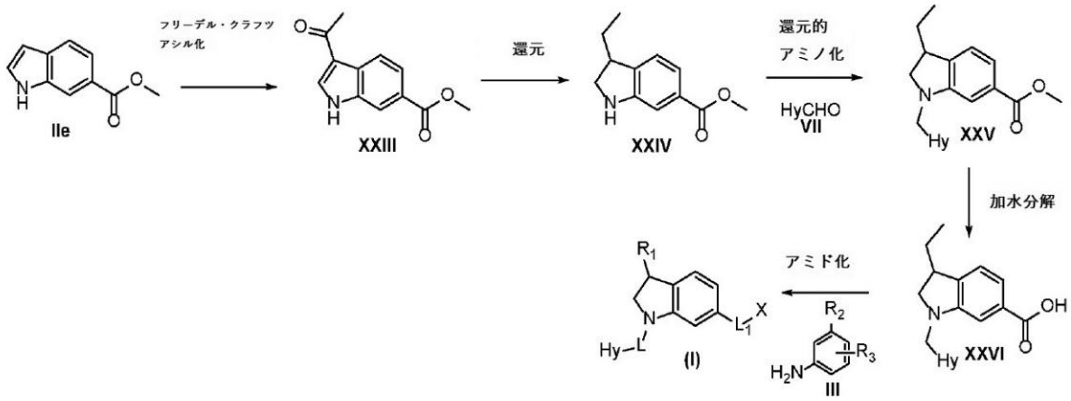
【０１８２】

さらなる実施態様において、式Iの化合物はスキーム3に従って調製することができる。

【０１８３】

【化３４】

スキーム 3



【０１８４】

スキーム3によれば、中間体XXIIIは、中間体IIeから、DCMなどの適切な溶媒中で、$AlCl_3$などの適切なルイス酸を用いて、塩化アセチルなどの適切なアシルクロリドを用いて、フリーデル・クラフト(Friedel-Craft)アシル化条件を適用することで調製することができる。一般に0℃付近の温度で一晩、THFなどの適当な有機溶媒中で、トリフルオロ酢酸などの酸性条件で、適切な水素源、例えばトリエチルシラン用いて中間体XXIIIを還元することで中間体XXIVを得ることができる。中間体XXIVを、室温で、酢酸などの酸および必要に応じてチタンテトラヒドロイソプロポキシドなどの配位剤の存在下(必要に応じて)、DCMまたはEtOHなどの適切な溶媒中で、$Na(OAc)_3BH$または$NaCNBH_3$などの適切な還元剤を用いて、必要に応じてMg_2SO_4などの適切な脱水剤を用いて、還元的アミノ化条件を適用することにより、適切なアルデヒドVIIヒドで中間体XXVに変換させることができる。エステルXXVの加水分解は、一般に室温付近の温度で、MeOHなどの適切な有機溶媒中で、水酸化リチウムなどの塩基性条件下で行うことができる。式(I)の化合物は、中間体XXVIから出発して、5℃または室温で、ピリジンまたはDCMなどの溶媒中で、$POCl_3$または塩化チオニルなどの適切な塩素化試薬の存在下で対応するアシルクロライドを得て、それを室温でDCMなどの適当な溶媒中で、適切なアミンIIIで直接処理することで得ることができる。

【０１８５】

本出願に記載の本発明の様々な態様は、以下の実施例によって例示されるが、これらは本発明を何ら限定するものではない。

【０１８６】

<u>中間体の調製と実施例</u>

【０１８７】

化合物の化学名は、Structure To Name Place IUPAC Name by PerkinElmer ChemDraw Professional 19.1.1.21で作成した。

【０１８８】

合成が実験部分に記載されていないすべての試薬は、市販されているか、既知の化合物であるか、または当業者によって既知の方法によって既知の化合物から形成され得る。

【０１８９】

以下の手順では、出発原料の一部を「中間体」または「実施例」の番号と工程番号で示す。これは単に熟練した化学者の補助のために提供されている。

【０１９０】

「類似(similar)」または「類似(analogous)」の手順とは、例えば反応温度、試薬/溶媒量、反応時間、ワークアップ条件、クロマトグラフィー精製条件など、そのような手順がわずかな変化を伴う可能性があることを意味する。

【０１９１】

略語-意味

t_R=保持時間;Boc=tert-ブトキシカルボニル;$(BOC)_2O$=Boc無水物、二炭酸ジ-tert-ブチル;TEA=トリエチルアミン;HATU=(ジメチルアミノ)-N,N-ジメチル(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イルオキシ)メタンイミニウムヘキサフルオロホスフェート;TBTU=O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート;DMAP=4-ジメチルアミノピリジン;DMF=ジメチルホルムアミド;EtOAc=酢酸エチル;ee=エナンチオマー過剰;RTまたはrt=室温;THF=テトラヒドロフラン;$SOCl_2$=塩化チオニル;DCM=ジクロロメタン;MeOH=メチルアルコール;LCMS=液体クロマトグラフィー/マススペクトロメトリー;HPLC=高速液体クロマトグラフィー;PrepHPLC=分取高速液体クロマトグラフィー;Int.=中間体;TLC=薄層クロマトグラフィー;d-DMSO=重水素化ジメチルスルホキシド。NMR=核磁気共鳴;DIPEA=N,N-ジイソプロピルエチルアミン;UPLC=超高速液体クロマトグラフィー;tBu XPhos=2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル;$PdCl_2(dppf)$=[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II);STAB=ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド;$Pd(OAc)_2$=パラジウム(II)アセテート;AcOH=酢酸;Py=ピリジン;T3P=プロパンホスホン酸無水物;$NaBH_3CN$=ナトリウムシアノボロハイドライド;Na_2SO_4=硫酸ナトリウム;pTLC=分取薄層クロマトグラフィー;FCC=フラッシュカラムクロマトグラフィー;nBuLi=nブチルリチウム;ACN=アセトニトリル;$NaHCO_3$=重炭酸ナトリウムの15%または飽和溶液(sat.aq.sol.);RuPhos Pd G3:(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、3世代SCX=強陽イオン交換;SFC=超臨界流体クロマトグラフィー;SM=出発物質;eq.=当量。

【０１９２】

Xphos Pd G2=(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、2世代;Xphos Pd G3=(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、3世代。

【０１９３】

一般的な実験の詳細と方法

NMR特徴付け

^1H NMRスペクトル、400MHZ(プロトン周波数)で動作するVarianMR-400分光計に、逆検出用自己シールドZグラジエントコイル5mm 1H/nX広帯域プローブヘッド、重水素デジタルロックチャンネルユニット、トランスミッターオフセット周波数シフト付き直交デジタル検出ユニットを搭載して記録し、あるいは、^1H NMRスペクトルは、Bruker Avance III HD 400MHzまたはBruker Fourier 300MHzで記録した。化学シフトは、内部標準としてトリメチルシラン(TMS)に対するppmの6値で報告されている。結合定数(J値)はヘルツ(Hz)で示し、多重度は以下の略号を用いて報告する(s=シングレット、d=ダブレット、t=トリプレット、q=カルテット、m=マルチプレット、br. s=ブロードシングレット、nd=未定)。

【０１９４】

アミド結合またはアミン結合(交換性プロトン)のNHのシグナルが見えない場合がある。インドリン環のCH_2のシグナルが水またはDMSOのシグナルの下に隠れてしまう場合がある。ピロリジン環または1-メチルピペラジン環のCH_2のシグナルが水またはDMSOのシグナルに隠れる場合がある。CH_3基のシグナルが水またはDMSOのシグナルに隠れる場合がある。

【０１９５】

LC/UV/MS分析法

LC/MSの保持時間は、±0.5分の実験誤差の影響を受けると推定される。

【０１９６】
メソッド1：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に80%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０１９７】
メソッド2：Acquity UPLC HSS C18カラム、100x2.1mm、1.8μm(Plusガードカートリッジ)、40℃に維持。移動相：水(0.1%ギ酸)中のMeCN(0.1%ギ酸) 5.6分以内に5%から95%に。流速：0.4ml/分。波長:210～400nm DAD。UPLC + Waters DAD + Waters SQD2、シングル四重極UPLC-MS
【０１９８】
メソッド3：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、4.75分以内に95%から20%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０１９９】
メソッド4：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に90%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２００】
メソッド5：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に70%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２０１】
メソッド6：Acquity CSH C18カラム 50mmx2.1mm 1.7μm、40℃に維持；移動相：溶出液A(水/MeCN 95:5 +0.05%HCOOH)中の溶出液B(MeCN/水 95:5 +0.05%HCOOH)、1.5分以内に1%から99.9%に。流速：1mL/分 波長：210～400nm DAD。UPLC + Waters PDA + Waters QDA。
【０２０２】
メソッド7：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に80%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２０３】
メソッド8：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(ギ酸なし)中の水(ギ酸なし)、3.90分以内に60%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２０４】
メソッド9：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に60%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～350nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific ISQ ECマススペクトロメーター。
【０２０５】
メソッド10：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に70%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～350nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific ISQ ECマススペクトロメーター。

【０２０６】
メソッド11：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に80%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２０７】
方法12：Kinetex(登録商標) XB-C18 カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に75%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus
【０２０８】
メソッド13:ACQUITY UPLC BEH C8カラム、42.1x150mm、1.7μm、55℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、7.00分以内に80%から10%に；流速：0.5ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２０９】
メソッド14：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に50%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～350nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific ISQ EC -マススペクトロメーター
【０２１０】
メソッド15：Gemini-NX C18カラム、4.6x150mm、3μm、35℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、8.50分以内に80%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific MSQ Plus。
【０２１１】
メソッド16：Kinetex(登録商標) XB-C18カラム、4.6x50mm、2.6μm、25℃に維持。移動相：MeCN(0.1%ギ酸)中の水(0.1%ギ酸)、3.90分以内に60%から5%に；流速：1.0ml/分；波長：190～340nm DAD。DAD検出器付きDionex UHPLC Ultimate 3000/Thermo Scientific ISQ EC質量分析計。
【０２１２】
メソッド20：Acquity UPLC BEH C18、100x2.1mm、1.7μm、40℃に維持。移動相：水(0.1%ギ酸)中のMeCN(0.1%ギ酸)、1.5分以内に5%から80%に；流速：1.5ml/分；波長：210～400nm DAD。PDA検出器およびQda付きAcquity H-Class UPLC。
【０２１３】
メソッド21：Acquity BEH UPLCカラム、2.1x50mm、1.7μm、40℃に維持。移動相：水(0.03%アンモニア)中のMeCN(0.03%アンモニア)、1.5分以内に8%から97%に；流速：0.8ml/分;波長:210～400nm DAD。PDA検出器およびQDa付きAcquity H-Class UPLC。
【０２１４】
メソッド22：Waters Sunfire C18カラム、4.6x50mm、3.5μm、40℃に維持。移動相は水中MeCN+10mM炭酸水素アンモニウム、2.5分以内に5から95%に。流速：2.0ml/分。波長：210～400nm DAD。Waters 2795分離モジュール + Waters DAD + Micromass ZQ、シングル四重極LC-MS
【０２１５】
キラル超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)分離プロトコール
化合物のジアステレオマー分離は、Waters Thar Prep100分取SFCシステム(P200 CO_2ポンプ、2545モディファイアポンプ、2998 UV/VIS検出器、スタックドインジェクションモジュール付き2767リキッドハンドラー)を用いた超臨界流体クロマトグラフ

ィー(SFC)により達成された。Waters 2767リキッドハンドラーは、オートサンプラーおよび画分コレクターとして機能した。メタノール、エタノールまたはイソプロパノール溶媒系をベースに、非修飾または塩基性条件下で適切なアイソクラティック法を選択した。標準的なSFCメソッドでは、修飾剤、CO_2、100mL/min、背圧120Bar、カラム温度40℃を使用した。塩基性条件下で使用した修飾剤はジエチルアミン(0.1% V/V)であった。酸性条件下で使用した修飾剤はギ酸(0.1% V/V)またはトリフルオロ酢酸(0.1% V/V)であった。SFC精製は、Waters Fractionlynxソフトウェアにより210～400nmでモニターし、閾値収集値(通常は260nm)でトリガーすることで制御した。集めた画分をSFCで分析した(Waters/Thar SFCシステムとWaters SQD)。所望の生成物を含む画分を真空遠心分離で濃縮した。

【０２１６】

超臨界流体クロマトグラフィー-マススペクトロメトリー分析条件：

【０２１７】

メソッド17：SFC-MSは、YMC AMYLOSE-Cカラム(45% IPA/ CO_2(0.1%ジエチルアミン含有)アイソクラティックラン(isocratic run)、100mL/min、背圧120Bar、カラム温度40℃)を用いた、Waters SQD付きWaters/Thar SFCシステムとで行った。

【０２１８】

メソッド18：SFC-MSは、Lux C1(21.2mm×250mm、5um)カラム(アイソクラティックラン(50:50 ヘキサン:EtOH、 0.2% v/v NH3)、21mL/min、カラム温度30℃)を用いた、Gilson分取LCシステム(Gilson Pump - 333; Gilson 151;Gilson Valvemate 6 position)で行った。

【０２１９】

メソッド19：SFC-MS は、Lux C1(4.6mm×250mm、5um)カラム(アイソクラティックラン(50:50 HEX:EtOH(0.2% v/v NH3)、1mL/min、カラム温度30℃)を用いた、Gilson分取LCシステムで行った。

【０２２０】

出発物質の調製が記載されていない場合、これらは市販されているもの、文献で知られているもの、または当業者が標準的な手順で容易に入手できるものである。溶媒はすべて市販のものを使用し、精製せずに使用した。

【０２２１】

逆相(C18)分取HPLCを用いて、塩基性条件(ACN+0.1%NH_3、H2O+0.1%NH_3)および酸性条件((ACN+0.1%FA、H_2O+0.1%FA)の両方で分取HPLCを行い、最後の場合、別段の記載がない限り、残渣を$NaHCO_3$(15% aq. sol.)でトリチュレートし、沈殿物をショット漏斗で濾過し、水ですすぎ、バイアルに移し、高真空で一晩室温で乾燥させるか、あるいはSCX(NH)を使用して生成物の遊離塩基を得た。

【０２２２】

薄層クロマトグラフィーは、Merck silica gel 60 F254 TLCプレートで行った。分取薄層クロマトグラフィー(pTLC)は、ユニプレート1000ミクロンまたは500ミクロンのシリカゲルプレートで行った。

【０２２３】

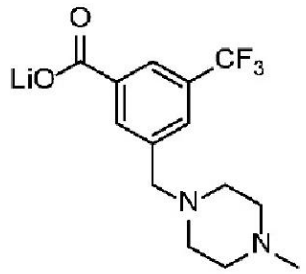
フラッシュクロマトグラフィー(FCC)は、本文中で特に断りのない限り、Interchim PuriFlash 450および520PlusシステムまたはIsolera™フラッシュ精製システムを用い、プレパックされたシリカゲルカートリッジを用いて行った。

【０２２４】

<u>中間体の調製</u>

リチオ 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート-中間体1の調製

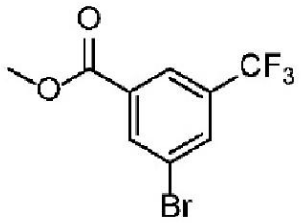
【化３５】



【０２２５】

工程１：メチル 3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート-中間体2

【化３６】



【０２２６】

0℃で、MeOH(282mL)中の3-ブロモ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(75.0g、279mmol)の溶液に、$SOCl_2$(81.0mL、1115mmol)を滴下した。次に、反応混合物を還流下で一晩攪拌し、その後で、真空下で揮発性物質を除去した。残渣に水(200mL)を添加し、水相をEtOAc(2x250mL)で抽出した。有機相を一緒にし、$NaHCO_3$の飽和溶液で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮して、表題化合物(74.5g、94%)を得た。

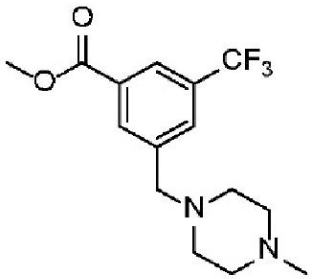
【０２２７】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.30 (dt, J = 1.8, 0.8 Hz, 2H), 8.13 (td, J = 1.6, 0.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H).

【０２２８】

工程２：メチル 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート-中間体3

【化３７】



【０２２９】

中間体2(47.5g、168mmol)、Cs_2CO_3(164g、503mmol)、カリウム1-メチル-4-トリトリフルオロボレートメチルピペラジン(40.6g、184.6mmol)を、THF(100mL)および水(11mL)の混合物に懸濁させた。懸濁液を脱気し、次に、$Pd(OAc)_2$(3.76g、16.8mmol)およびXPhos(16.0g、33.5mmol)を添加し、反応を80℃で24h行った。反応混合物を水(100mL)で希釈し、EtOAc(2x150mL)で抽出した。有機相を一緒にし、濃縮すし、真空下で乾燥させて、粗製物を得て、それを、DCM/MeOH(9:1)で溶出さ

せるカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(25.3g、48%)を得た。

【0230】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.97 - 7.86 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.38 (s, 8H), 2.15 (s, 3H).

【0231】

工程3：リチオ 3-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンゾエート-中間体1

中間体3(25.3g、80.0mmol)をMeOH(700mL)に溶解した。1M LiOH溶液(3.8g、160mL)を反応混合物に添加し、RTで一晩撹拌した。真空下で溶媒を除去し、粗製材料をジエチルエーテル(2x)で粉砕し、濾過した。固体を集めて、表題化合物(26.0g、100%)を得た。

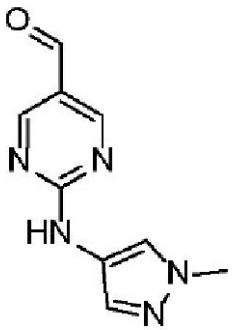
【0232】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.32 (s, 8H), 2.14 (s, 3H).

【0233】

2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ) ピリミジン-5-カルボアルデヒド-中間体4の調製

【化38】



【0234】

工程1：2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボアルデヒド-中間体4

【0235】

2-クロロピリミジン-5-カルボアルデヒド(50mg、0.351mmol)をTHF(3.5)に溶解し、次に、1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(41mg、0.421mmol)、TEA(0.1ml、0.719mmol)およびTHF(3.5ml)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、DCMおよび塩水を添加することによってクエンチした。相分離を行い、水相をDCM(x2)で洗浄した。有機相を全て一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製材料を、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(35mg、39%)を得た。

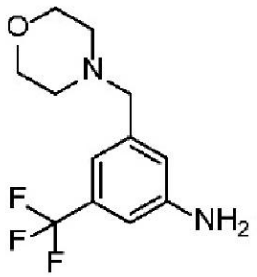
【0236】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.45 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 8.92 - 8.79 (m, 2H), 7.99 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

【0237】

3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体5の調製

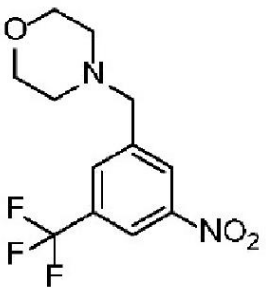
【化３９】



【０２３８】

工程１：４-(３-ニトロ-５-(トリフルオロメチル)ベンジル)モルホリン-中間体６

【化４０】



【０２３９】

３-ニトロ-５-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(１５０ｍｇ、０.６８５ｍｍｏｌ)およびモルホリン(０.０６６ｍＬ、０.７５３ｍｍｏｌ)をＤＣＭ(６.８ｍｌ)に溶解し、チタン(ＩＶ)イソプロポキシド(３８９.４ｍｇ、１.３７ｍｍｏｌ)および酢酸を添加した。反応混合物を室温で１ｈ撹拌した。ＳＴＡＢ(２９０ｍｇ、１.３７ｍｍｏｌ)を添加し、反応混合物を、ＬＣＭＳが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭおよび飽和$NaHCO_{3(aq)}$の間で分配し、混合物をセライトのベッドで濾過した。水相を２ｘＤＣＭで抽出し、有機相を一緒にし、飽和水性$NaCl_{(aq)}$で洗浄し、分離し、真空下で濃縮して、表題化合物(１９７ｍｇ、９９％)を得た。

【０２４０】

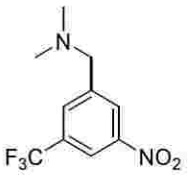
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＣＤＣｌ３) δ ８.４４ (ｓ, １Ｈ), ８.４０ (ｓ, １Ｈ), ７.９６ (ｓ, １Ｈ), ３.７６ - ３.７３ (ｍ, ４Ｈ), ３.６６ (ｓ, ２Ｈ), ２.５１ - ２.４８ (ｍ, ４Ｈ)

【０２４１】

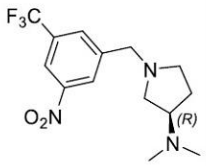
以下の化合物は、中間体６の工程１について記載されているように、適切な対応するアミンを反応させて調製した。

【０２４２】

【表７－１】

Int. N°	化学名	構造	アルデヒドの量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
7	N,N-iメチル-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン		0.20 g	84 mg, (37%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 - 8.37 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.29 (s, 6H) LCMS (Method 21) t_R = 1.50 min, m/z 249 $[M+H]^+$
8	N,N-ジメチル-1-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンアミン		0.125 g	132 mg (Y=93%)	SCXカートリッジ	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.38 (dd, J=2.3, 8.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J=8.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.30 (s, 6H) LCMS (Method 21) t_R = 1.58 min, m/z 249 $[M+H]^+$

【表７－２】

44	(R)-N,N-ジメチル-1-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-アミン		0.75 g	0.78 g (Y=72%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), {3.86 (d, J=14.2 Hz, 1H), 3.73 (d, J=14.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.53 (m, 3H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 1H). LCMS (Method 20): t_R 0.81 m/z 318 $[M+H]^+$

【０２４３】

工程２：3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体5

パラジウム(炭素１０%)(１０wt%)に、エタノール(５ml)中の中間体6(１５３mg、0.５２７mmol)の溶液を添加した。フラスコを真空排気し、アルゴン(x3)でパージし、次に、真空排気し、水素(x3)でパージした。反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケークをDCMで洗浄し、濾液を一緒にし、真空下で濃縮して、表題化合物(１３４mg、９８%)を得た。

【０２４４】

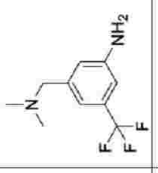
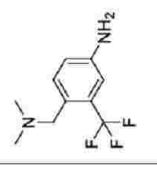
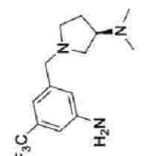
^{1}H NMR (４００ MHz, CDCl3) δ 6.９５ (s, １H), 6.８４ (s, ２H), 6.７９ (s, １H), 3.８２ (s, ２H), 3.７４ - 3.６９ (m, ４H), 3.４４ - 3.４３ (m, ２H), ２.４６ - ２.４３ (m, ４H).

【０２４５】

以下の化合物は、工程1で前述した適当な対応する中間体7および8から出発して、中間体5の工程2について記載されているようにして調製した。

【０２４６】

【表８】

Int. N°	化学名	構造	ニトロ誘導体の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
9	3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン		0.084 g	0.067 g (Y=91%)	さらに精製せずに使用	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.93 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.36 (s, 2H), 2.24 - 2.24 (m, 6H) LCMS (Method B) t_R = 1.26 min, m/z 219 $[M+H]^+$
10	4-((ジメチルアミノ)メチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン		0.13 g	104 mg (Y=90%)	さらに精製せずに使用	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.81 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.24 (s, 6H) LCMS (Method B) t_R = 1.26 min, m/z 174 $[M+H]^+$
45	(R)-1-(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン		0.78 g	0.71 g (Y=99%)	さらに精製せずに使用	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.94 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.50 (d, J=13.3 Hz, 1H), 2.83 - 2.69 (m, 3H), 2.53 - 2.45 (m, 1H), 2.31 (dd, J=6.8, 8.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H) LCMS (Method 21) t_R: 1.22 min, m/z 288 $[M+H]^+$

【０２４７】

3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体１１の調製

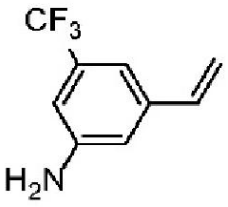
【化４１】



【０２４８】

工程１：３-(トリフルオロメチル)-５-ビニル-アニリン-中間体１２

【化４２】



【０２４９】

３-アミノ-５-ブロモベンゾトリフルオライド(２.５０ｇ、１０.４ｍｍｏｌ、１.００ｅｑ)、ビニルボロン酸ピナコールエステル(２.１０ｍＬ、１２.５ｍｍｏｌ、１.２０ｅｑ)、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３(４４１ｍｇ、０.５２１ｍｍｏｌ、０.０５ｅｑ)、ＸＰｈｏｓ(４９７ｍｇ、１.０４ｍｍｏｌ、０.１ｅｑ)およびK_3PO_4(５５２７ｍｇ、２６.０ｍｍｏｌ、２.５ｅｑ)の混合物を１,４-ジオキサン(４５ｍＬ)および水(５ｍＬ)に懸濁させた。反応混合物をアルゴンで１５分スパージングし、８０℃で１.５ｈ撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、水およびＥｔＯＡｃの間で分配した。水相を２ｘＥｔＯＡｃで抽出し、有機相を一緒にし、飽和ＮａＣｌ(ａｑ)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濃縮した。残渣を、シクロヘキサン中の０～３０％ＥｔＯＡｃで溶出させるＦＣＣにより精製して、表題化合物(１.５４ｇ、７９％)を得た。

【０２５０】

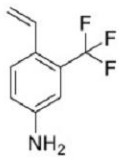
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, $CDCl_3$) δ ７.０４ (ｓ, １Ｈ), ６.８５ (ｓ, １Ｈ), ６.７９ (ｓ, １Ｈ), ６.６４ (ｄｄ, Ｊ=１１.０, １７.５ Ｈｚ, １Ｈ), ５.７５ (ｄ, Ｊ=１７.５ Ｈｚ, １Ｈ), ５.３０ (ｄ, Ｊ=１１.０ Ｈｚ, １Ｈ), ３.８６ (ｂｒ ｓ, ２Ｈ)

【０２５１】

次の中間体Ｃは、工程１のおいて中間体１２について記載されているように、適当な対応するブロマイドを反応させて調製した。このような手順には若干の変更が含まれることがある。場合によっては、クロマトグラフィー精製条件(例えば、ｐｒｅｐＨＰＬＣまたはフラッシュクロマトグラフィー)または触媒(例えば、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３またはＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ２)が変更に関与する場合、そのような変更は表に報告した。

【０２５２】

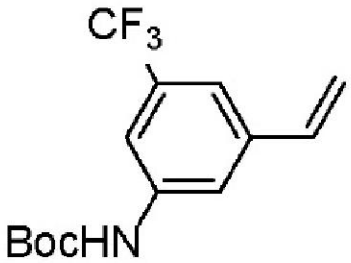
【表９】

Int. N°	Int. 化学名	構造	ブロマイドの量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
46	3-(トリフルオロメチル)-4-ビニルアニリン		2.5 g	1.12g, (Y=57%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.04 - 6.93 (m, 1H), 6.91 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.78 (dd, J=2.5, 8.5 Hz, 1H) 5.58 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.22 (dd, J=1.0, 11.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H)

【０２５３】

工程２：tert-ブチル N-[3-(トリフルオロメチル)-5-ビニル-フェニル]カルバメート-中間体１３

【化４３】



【０２５４】

中間体１２(５００mg、２.６７mmol、１.００eq)および二炭酸ジ-tert-ブチル(０.７７mL、３.３４mmol、１.２５eq)の混合物に、トルエン(５mL)を添加した。反応混合物を１００℃で１９h撹拌し、RTまで放冷し、真空下で濃縮した。残渣をヘプタンで希釈し、部分的に濃縮した結果、濃厚な沈殿が形成した。懸濁液を真空下で濾過して、表題化合物(４８８mg、６４%)を得た。濾液を真空下で濃縮し、残渣を、シクロヘキサン中のEtOAc(０～１０%)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(１５０mg、２０%)を得た。一緒にした収率=６３８mg、８４%。

【０２５５】

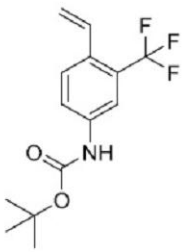
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 6.69 (dd, J=11.0, 17.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.81 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.35 (d, J=11.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)

【０２５６】

次の中間体47は、工程2において中間体13について記載されているように調製した。

【０２５７】

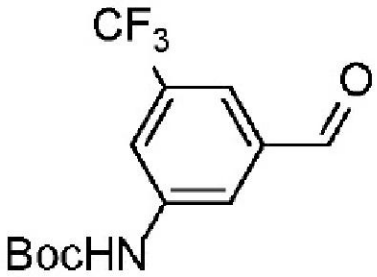
【表１０】

Int. N°	Int. 化学名	構造	アミンの量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
47	tert-ブチル (3-(トリフルオロメチル)-4-ビニルフェニル)カルバメート		1.12 g	1.91 (>100%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.08 - 6.97 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.67 (d, J=17.5 Hz, 1H), 5.35 - 5.29 (m, 1H), 1.53 (s, 9H)

【０２５８】

工程3：tert-ブチル N-[3-ホルミル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバメート-中間体14

【化４４】



【０２５９】

-78℃で、DCM(20mL)中の中間体13(488mg、1.70mmol、1.00eq)の溶液に30分間オゾンを通過させ、その時点で水色が観察された。ジメチルスルフィド(0.62mL、8.49mmol、5.00eq)を添加し、反応混合物を室温まで温めるようにし、1時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をカラムシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル/シクロヘキサン、0～20%)により精製して、表題化合物(278mg、57%)を得た。

【０２６０】

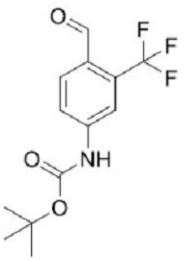
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 10.02 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 1.54 (s, 9H).

【０２６１】

次の中間体48は、工程3において中間体14について記載されているように調製した。

【０２６２】

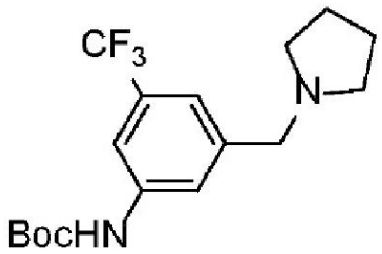
【表１１】

Int. N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量(収率)	Purification Method	分析データ
48	tert-ブチル(4-ホルミル-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート		1.72 g	1.19 g, (Y=39%)	FCC	LCMS (Method 20) t_R= 1.59 min, m/z $[M-H]^-$ =288

【０２６３】

工程4：tert-ブチル N-[3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル) フェニル]カルバメート-中間体15

【化４５】



【０２６４】

DCM(3.5mL)中の中間体14(140mg、0.484mmol、1.00eq)の溶液に、ピロリジン(440μL、0.532mmol、1.10eq)、酢酸(83μL、1.45mmol、3.00eq)およびチタン(IV)イソプロポキシド(290μL、0.968mmol、2.00eq)を添加した。反応混合物を室温で1h撹拌した。STAB(205mg、0.968mmol、2.00eq)を添加し、反応混合物を室温でさらに1.5h撹拌した。反応混合物を、飽和$NaHCO_{3(aq)}$および$EtOAc$の間で分配した。水相を3x$EtOAc$で再抽出し、有機相を一緒にし、水、飽和$NaCl_{(aq)}$で洗浄し、分離し、真空下で濃縮して、表題化合物を得た。

【０２６５】

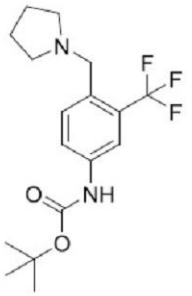
^1H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 7.65 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 4H), 1.81 - 1.77 (m, 4H), 1.52 (s, 9H).

【０２６６】

次の中間体49は、工程4において中間体15について記載されているように調製した。中間体49は、さらに精製することなく次の工程で使用した。

【０２６７】

【表１２】

Int. N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	分析データ
49	tert-ブチル (4-(ピロリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート		0.3 g	0.3 g (Y=89%)	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.54 - 6.52 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.58 - 2.51 (m, 4H), 1.82 - 1.77 (m, 4H), 1.52 (s, 9H)

【０２６８】

工程５：3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体１１

ＭｅＯＨ(3.0 ml)中の中間体１５(１８６mg、0.５４０mmol、1.0eq)の溶液に、ジオキサン(0.41ml、1.62mmol、3.0eq)中の４Ｍ ＨＣｌを添加した。反応混合物を室温で2h撹拌した。ジオキサン(0.41mL、1.62mmol、3.00eq)中の４Ｍ ＨＣｌをさらに添加し、反応混合物を室温でさらに4h撹拌した。ジオキサン(0.41mL、1.62mmol、3.00eq)中の４Ｍ ＨＣｌを添加し、反応混合物をさらに12h撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、表題化合物のＨＣｌ塩(１４０mg、９０％)を得た。

【０２６９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ) δ １０.６４ (ｓ, １Ｈ), ７.１２ (ｓ, １Ｈ), ６.９８ (ｓ, １Ｈ), ６.９６ (ｓ, １Ｈ), ４.２７ (ｄ, Ｊ=６.０ Ｈｚ, ２Ｈ), ３.３７ - ３.３１ (ｍ, ２Ｈ), ３.０７ - ２.９８ (ｍ, ２Ｈ), ２.０３ - １.９６ (ｍ, ２Ｈ), １.９１ - １.８６ (ｍ, ２Ｈ)

【０２７０】

次の中間体５０は、工程５において中間体１１ついて記載されているように調製した。

【０２７１】

【表１３】

Int. N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	分析データ
50	4-(ピロリジン-1-イルメチル)-3-(トリフルオロメチル)アニリン		0.31 g	0.28 g. HCl塩 (Y>100%)	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 7.66 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.87 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 2H), 2.03 - 1.88 (m, 4H)

【０２７２】

4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体１６の調製

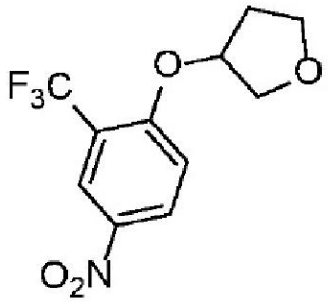
【化４６】



【０２７３】

工程１：3-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)テトラヒドロフラン-中間体17

【化４７】



【０２７４】

不活性雰囲気下、アセトニトリル(13ml)中の3-ヒドロキシテトラヒドロフラン(0.53g、6.00mmol)の撹拌溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中60%、158mg、6.60mmol)を添加した。反応混合物を1h撹拌し、次に、2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオライド(0.69mL、5.00 mmol)を一度に添加した。反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌した。反応混合物を、水およびDCMの間で分配し、水相をDCM(x2)で再抽出した。有機相を一緒にし、分離し、真空下で濃縮して、表題化合物(1.52g、99%)を得た。

【０２７５】

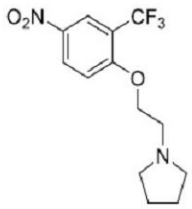
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.16 - 5.12 (m, 1H), 4.15 - 4.11 (m, 1H), 4.03 - 3.97 (m, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 2H)

【０２７６】

以下の化合物は、適当な対応するアルコールから出発して、中間体17において工程1について記載されいるように調製した。

【０２７７】

【表１４】

Int. N°	化学名	構造	量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
18	1-(2-(4-ニトロ-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)ピロリジン		0.69 ml	1.42 g (Y=94%)	さらなる精製なし	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (1H, d, J=2.5 Hz), 8.41 (1H, dd, J=3.0, 9.0 Hz), 7.10 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.32 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.99 (2H, t, J=6.0 Hz), 2.68 - 2.62 (4H, m), 1.81 (4H, m). LCMS (Method 20 t_R = 0.81 min, m/z $(M+1)^+$ =305

【０２７８】

工程２：4-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-3-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体１６

【０２７９】

必要な中間体１７(1.52g、5.48mmol)および鉄粉末(1.53g、27.4mmol)を、酢酸(18ml)およびメチルアルコール(18ml)中で一緒にした。反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、50℃で撹拌した。撹拌混合物を室温まで放冷し、真空下で濃縮した。残渣を、DCMおよび飽和Na_2CO_3(aq)の間で分配した。有機相を一緒にし、分離し、真空下で濃縮した。残渣をIsolute SCXカートリッジにロードし、DCM/MeOHで洗浄し、次に、2M NH_3/MeOHで溶出させた。溶出液を濃縮して、表題化合物(1.10g、75%)を得た。

【０２８０】

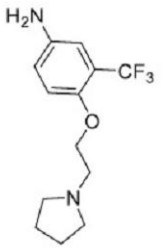
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.79-6.79 (m, 2H), 4.92 - 4.87 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H)

【０２８１】

以下の化合物は、適当な対応するニトロ誘導体から出発して、中間体１６について記載されているように、ニトロ残基の還元を介して調製した。

【０２８２】

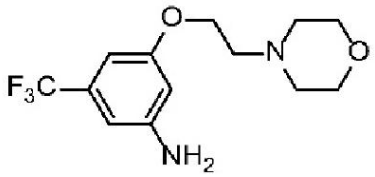
【表１５】

Int. Nº	化学名	構造	ニトロ誘導体の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
19	4-(2-(ピロリジン-1-イル) エトキシ)-3-(トリフルオロメチル) アニリン		中間体18: 1.5 g	1.13 g (Y=83%)	SCXカートリッジ	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.78 (dd, J=3.0, 9.0 Hz, 1H), 4.12 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.50 (br.s, 2H), 2.93 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.70 - 2.64 (m, 4H), 1.81 (m, 4H). LCMS (Method 22 t_R = 1.20 min, m/z $(M+1)^+$ = 275

【０２８３】

3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体２０の調製

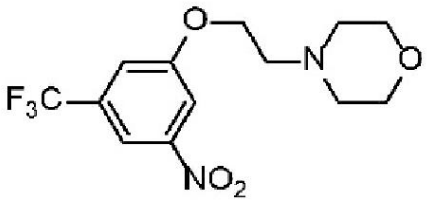
【化４８】



【０２８４】

工程１：4-(2-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)モルホリン-中間体２１

【化４９】



【０２８５】

N,N-ジメチルホルムアミド(12ml)中の3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノール(480.5mg、2.32mmol)の溶液に、4-(2-クロロエチル)モルホリンヒドロクロライド(431mg、2.32mmol)(1.20eq)を添加し、次いで、炭酸セシウム(1.5g、4.64mmol)

を添加した。混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、80℃で撹拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM(x2)で抽出した。有機相を一緒にし、濃縮した。

【０２８６】

残渣を、シクロヘキサン中のEtOAc(0～100%)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(0.6g、97%)を得た。

【０２８７】

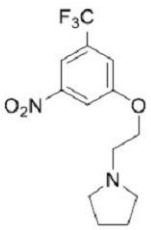
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.05 (d, J=2.5 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 4.34 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 2H), 3.58 (dd, J=4.6, 4.6 Hz, 4H), 2.74 (dd, J=5.6, 5.6 Hz, 2H), 2.52 (s, 4H), 2.51 (ddd, J=5.5, 5.5, 4.3 Hz, 4H).

【０２８８】

次の中間体51は、工程1において中間体21について記載されているように調製した。

【０２８９】

【表１６】

Int. N°	化学名	構造	誘導体の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
51	1-(2-(3-ニトロ-5-(トリフルオロメチル)フェノキシ)エチル)ピロリジン		0.26 g	0.36 g (Y=83%)	さらなる精製なし	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.94 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.49 (m, 1H), 4.23 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.96 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.62 (m, 4H), 1.86 - 1.81 (m, 4H).

【０２９０】

工程2：3-(2-モルホリノエトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン-中間体20

【０２９１】

窒素の雰囲気下、エタノール(3ml)中の中間体21(100mg、0.312mmol)に、1-メチル-1,4-シクロヘキサジエン(881mg、9.36mmol)および炭素上のパラジウム(10%)(33mg、0.312mmol)を順次に添加し、反応混合物を、LCMSが出発物質 の消費を示すまで、80℃で撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、セライトのパッドで濾過し、これをエタノールおよび酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物(84mg、93%)を得た。

【０２９２】

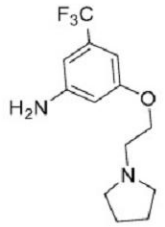
^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) δ 6.52 (d, J=9.5 Hz, 2H), 6.36 (t, J=2.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 2.79 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.59 - 2.55 (m, 4H).

【０２９３】

次の中間体52は、工程2において中間体20について記載されているように調製した。

【０２９４】

【表１７】

Int. N°	Int. 化学名	構造	ニトロ誘導体の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
52	3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)アニリン		0.36 g	0.31 g (Y=90%)	さらなる精製なし	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.55 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.37 (d, J=2.0 Hz, 1H), 4.10 - 4.06 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.91 - 2.86 (m, 2H), 2.64 - 2.58 (m, 4H), 1.83 - 1.79 (m, 4H).

【０２９５】

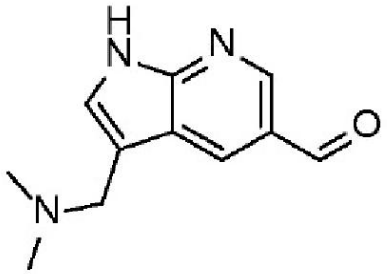
3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボアルデヒドの調製

【０２９６】

中間体53

工程1：3-((ジメチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド

【化５０】



【０２９７】

1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(100mg、0.684mmol、1.00eq)およびN,N-ジメチルメチレンイミニウムアイオダイド(190mg、1.03mmol、1.50eq)を、アセトニトリル(5.00mL)中で一緒にし、80℃で一晩撹拌しながら加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水(20.00mL)に溶解し、1N NaOHでpHを12に調整し、DCMで抽出した。有機相を一緒にし、疎水性フリットで濾過し、溶媒を減圧下で濃縮した。得られた材料を1:1のシクロヘキサン/ジエチルエーテルで洗浄し、濾過して、表題化合物(64mg、46%)を得た。

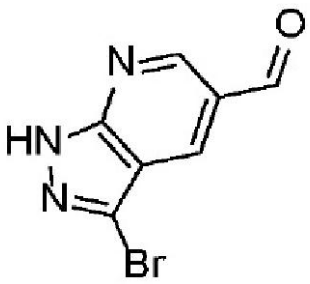
【０２９８】

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 10.14 (s, 1H), 10.05 - 10.05 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.30 (s, 6H)

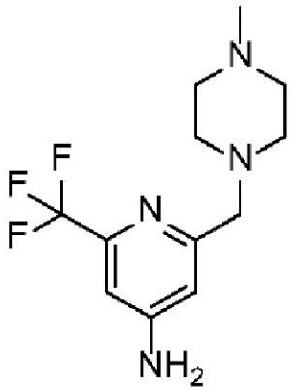
【０２９９】

3-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド中間体54の調製

【０３００】
工程１：３-ブロモ-１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-カルボアルデヒド
【化５１】

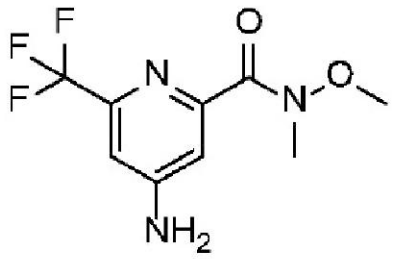


【０３０１】
２０℃で、Ｎ,Ｎ-ジメチルホルムアミド(２０ｍＬ)中の１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-カルボアルデヒド(６５０ｍｇ、４.４２ｍｍｏｌ、１.００ｅｑ)の溶液に、Ｎ-ブロモスクシンイミド(９８３ｍｇ、５.５２ｍｍｏｌ、１.２５ｅｑ)を添加した。反応混合物を室温で１８ｈ撹拌した。混合物をｓａｔ.ａｑ.NH_4Cl(１００ｍＬ)で希釈し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を一緒にし、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。材料を水で粉砕し、減圧下で乾燥させて、表題化合物(１.０２ｇ、９９.２％収率)を得た。
【０３０２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ (４００ ＭＨｚ, ＤＭＳＯ) δ １４.６１ - １４.５８ (ｍ, １Ｈ), １０.２３ (ｓ, １Ｈ), ９.１３ (ｄ, Ｊ=１.８ Ｈｚ, １Ｈ), ８.７３ (ｄ, Ｊ=１.５ Ｈｚ, １Ｈ)
【０３０３】
２-((４-メチルピペラジン-１-イル)メチル)-６-(トリフルオロメチル)ピリジン-４-アミンの調製
【０３０４】
中間体５５
【化５２】



【０３０５】
工程１：４-アミノ-Ｎ-メトキシ-Ｎ-メチル-６-(トリフルオロメチル)ピコリンアミド
中間体５６

【化５３】



【０３０６】

ＤＭＦ(0.1Ｍ濃度)中の4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピコリン酸(445mg、2.16mmol)およびＨＡＴＵ(1.6g 4.32mmol)の混合物に、Ｎ,Ｎ-ジイソプロピルエチルアミン(2.9mL、17.98mmol)を添加した。反応混合物を室温で15分撹拌し、次に、Ｎ,Ｏ-ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロライド(232mg、2.37mmol)を添加した。反応混合物を、ＬＣＭＳが出発物質の消費を示すまで撹拌し、次に、濃縮した。カラムシリカゲルクロマトグラフィー(80gカートリッジ、シクロヘキサン中の0～50% EtOAc(+0.1%NEt_3))による精製により表題化合物(369mg、68%)を得た。

【０３０７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO) δ 6.96 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.84 - 6.78 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.24 (s, 3H)

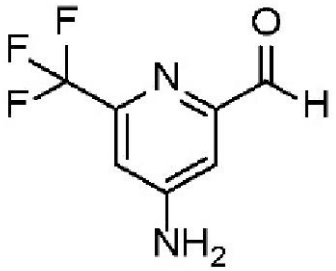
【０３０８】

工程2：4-アミノ-6-(トリフルオロメチル)ピコリンアルデヒド

【０３０９】

中間体57

【化５４】



【０３１０】

氷/水浴中で冷却したＴＨＦ(4.82 mL)中の中間体56(308mg、1.24mmol)の撹拌溶液に、6℃の内部温度を維持しながら$LiAlH_4$(ＴＨＦ中2Ｍ、0.62mL、1.24mmol)を滴下した。反応混合物を1h撹拌し、無水ジエチルエーテル(5mL)で希釈した。水(47μL)、15%$NaOH_{(aq)}$(47μL)および水(141μL)を添加し、反応混合物を室温まで温め、15分撹拌した。無水$MgSO_4$を添加し、反応混合物を15分撹拌し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体57(252mg、〉100%)を得て、それを精製することなく次の工程で使用した。

【０３１１】

ＬＣＭＳ (Method 21) t_R: 0.95 min, m/z (M+1); 191

【０３１２】

工程3：2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン

【０３１３】

中間体55

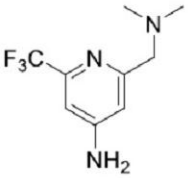
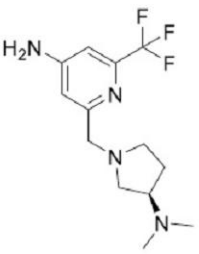
DCM(0.1M濃度)中の中間体57(126mg、0.663mmol)の溶液に、メチルピペラジン(0.074mL、0.663mmol)チタン(IV)イソプロポキシド(376.87mg 1.326mmol、2.00eq)および酢酸(114μL、1.988mmol eq)を添加した。反応混合物を室温で1h撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(281mg、1.325mmol)を添加し、反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌した。カラムシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中0～10% 2M NH_3/MeOH)による精製により表題化合物(85mg、46%)を得た。

【0314】

以下の中間体は、適切な市販のアミンを用いて中間体57から出発して、工程3において中間体55について記載されているように調製した。

【0315】

【表18】

Int. N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
58	2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン		0.126 g	0.065 g (Y=44%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6.78 - 6.77 (m, 2H), 6.49 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.18 (s, 6H).
59	(R)-2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-アミン		0.25 g	0.37 (Y=98%)	さらなる精製なし	LCMS (Method 21) t_R: 1.00 min, m/z $(M+H)^+$=289)

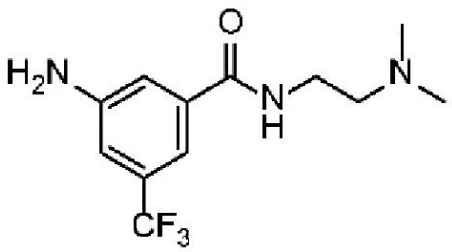
【0316】

3-アミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

【0317】

中間体60

【化55】



【0318】

工程1:3-アミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド中間体60

【０３１９】

ＤＭＦ(0.1Ｍ濃度)中の必要なカルボン酸(0.25g、1.21mmol)およびHATU(0.9、2.43mmol)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(639μL、3.66)を添加した。反応混合物をrtで15分撹拌し、次に、N,N-ジメチルエチレンジアミン(0.13g mg、1.46mmol)を添加した。反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌し、次に、濃縮した。残渣を、カラムシリカゲルクロマトグラフィー(12gカートリッジ、ＤＣＭ中0～10% 2M NH_3/MeOH)により精製して、表題化合物(237mg、71%)を得た。

【０３２０】

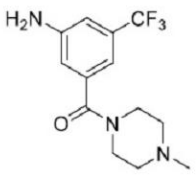
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.51 (t, J=5.5 Hz, 1H), 7.28 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 6.99 - 6.96 (m, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.44 (q, J=6.3 Hz, assumed 2H, overlapping with water peak), 2.75 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H)

【０３２１】

次の中間体は、対応する市販のアミンを変化させながら、中間体60について記載されているように調製した。

【０３２２】

【表１９】

Int. N°	化学名	構造	安息香酸の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
61	(3-アミノ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン		0.25 g	0.18 g (Y=51%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 6.90 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.80 (s, 2H), 3.57 (br s, 4H), 2.31 (br s, 4H), 2.20 (3H, s)

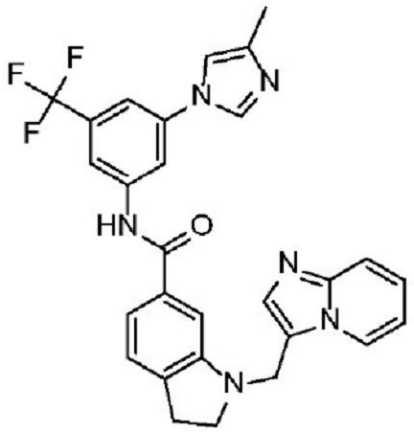
【０３２３】

<u>実施例の調製</u>

【０３２４】

実施例1：化合物1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミドの調製

【化５６】

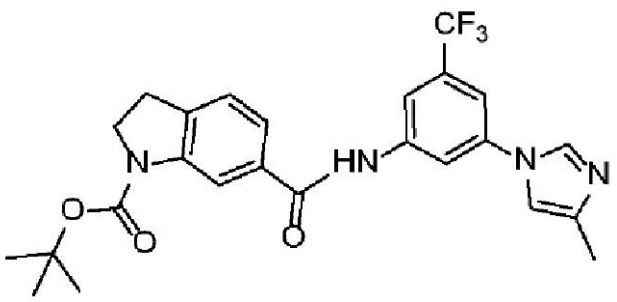


実施例１

【０３２５】

工程１：tert-ブチル 6-((3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート-中間体２２

【化５７】



【０３２６】

1-(tert-ブトキシカルボニル)インドリン-6-カルボン酸(1g、3.80mmol)および3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(0.916g、3.80mmol)をDCM(2ml)に溶解した。酢酸エチル中のDIPEA(1.990ml、11.39mmol)および50%T3P(4.48ml、7.60mmol)を添加した。反応混合物を20℃で20hrにわたって撹拌した。反応混合物をDCM(10ml)で希釈し、次に、水(5ml)を添加した。相分離を行い、有機相をクエン酸(5% aq.sol.、2x10ml)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製材料を、100% DCMからDCM中の5%MeOHになる、DCM/MeOHで溶出させるカラムクロマトグラフィーを介して精製した。200mgの純粋な所望の生成物を得た。所望の生成物および出発物質(酸)の1.4gの混合物を得た。この材料をDCM(100ml)に溶解し、Na_2CO_3(3x50ml)および塩水(100ml)で洗浄し、残留の酸を除去した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、表題化合物(1.01g、55%)を得た。

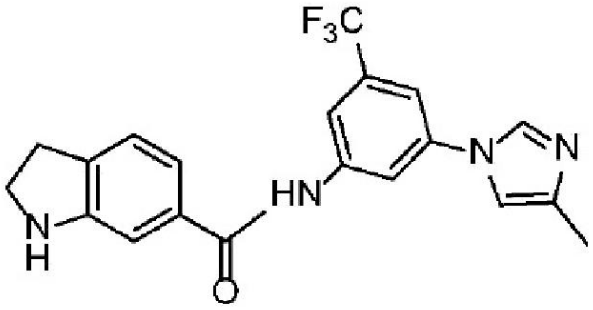
【０３２７】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.66 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.98 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 8H).

【０３２８】

工程２：N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド-中間体２３

【化５８】



【０３２９】

中間体22(1.01g、2.076mmol)をDCM(5ml)に溶解し、次に、トリフルオロ酢酸(1.440ml、18.68mmol)を添加した。反応混合物をRTで一晩撹拌した。反応混合物をDCM(10ml)で希釈し、$NaHCO_3$(sat.aq.sol.)を添加した。混合物を室温で30分撹拌した(泡立ちが観察された)。相を分配した。有機相を$NaHCO_3$で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させた。材料をさらなる精製することなく使用した。表題化合物を遊離塩基として得た(900mg、100 %)。

【０３３０】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 4.2, 2.1 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 3.47 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 2.98 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

【０３３１】

工程3：1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例1)

【０３３２】

N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(0.1g、0.259mmol)をDCM(2ml)に溶解し、次に、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボアルデヒド(0.038g、0.259mmol)、$NaCNBH_3$(0.024g、0.388mmol)およびAcOH(0.030ml、0.518mmol)を添加した。反応混合物を20℃で18hr撹拌した。反応混合物を蒸発させ、次に、DCM(5ml)で希釈し、次に、水(5ml)を添加した。相を分配し、有機相をK_2CO_3(aq.sat.sol.)2x10mlで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料を、ACN+0.1%NH_3、H_2O+0.1%NH_3を溶出させる分取HPLCを介して精製して、表題化合物(28mg、21%)を得た。

【０３３３】

【表２０】

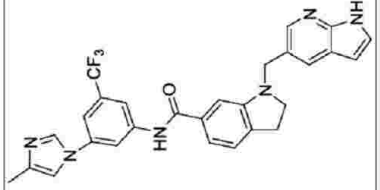
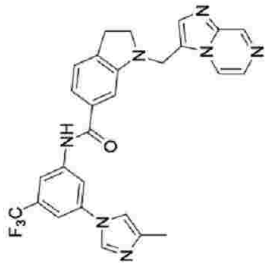
実施例No.	分析データ
1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO−d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.39 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 8.31 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 − 7.56 (m, 2H), 7.50 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.33 − 7.27 (m, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC−MS (ESI): (Method 3) t_R= 3.10 min; m/z (M+1)=517.02

【０３３４】

以下の化合物は、工程3において適切な対応する市販のカルバルデヒドから出発して、実施例1の工程1～3について記載されているように、、還元的アミノ化により調製し；還元剤としてNaCNBH$_3$の代わりにSTABを使用した場合は、当量(eq.)とともに表に示す。

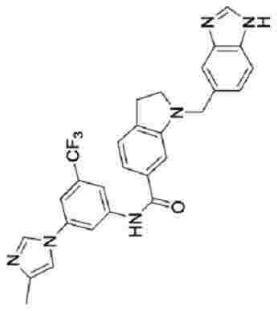
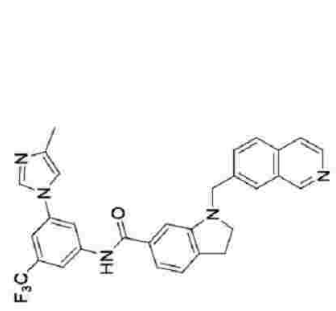
【０３３５】

【表２１－１】

実施例No	構造	量SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
2		0.10 g	0.027 g (Y=20%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.64 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 - 7.40 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 2.98 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =1.99 min; m/z (M+1)=517.6
3		0.10 g	0.050 g (Y=37%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.51 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.95 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) tR =1.79 min; m/z (M+1)= 518.15

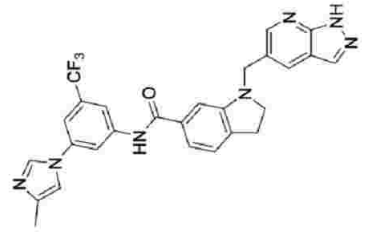
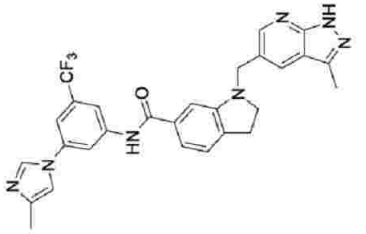
【０３３６】

【表２１－２】

4		0.10 g 1 eq. STAB	0.040 g (Y=30%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.39 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.16 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.28 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 4.6, 3.0 Hz, 3H), 4.49 (s, 2H), 3.38 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 4) t_R =2.037 min; m/z (M+1)= 517.07
5		0.10 1 eq. STAB	0.037 g (Y=27%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.50 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.81 - 7.72 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.34 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.03 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.99 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 7) t_R =1.98 min; m/z (M+1)= 528.16

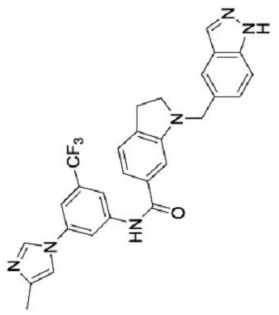
【０３３７】

【表２１－３】

6		0.10 4 eq. STAB	0.084 g (Y=62%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 - 8.18 (m, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 14.7, 7.4 Hz, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =1.99 min; m/z (M+1)= 518.16
7		0.10 4 eq. STAB	0.078 g (Y=55.5%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.21 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 3.9, 1.7 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.20 (m, 3H), 4.51 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 2.053 min; m/z (M+1)= 532.14

【０３３８】

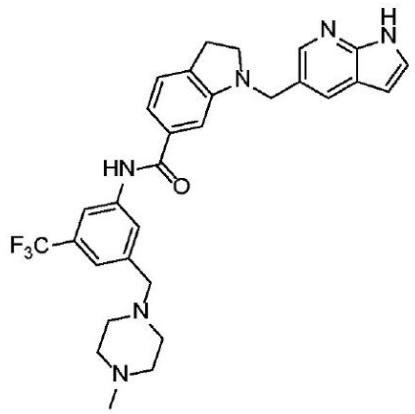
【表２１－４】

8		0.10 2 eq. STAB	0.040 g (Y=30%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.71 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 4.46 (s, 2H), 2.99 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 12) t_R =2.88 min; m/z (M+1)= 576.87

【０３３９】

実施例９：１-((１Ｈ-ピロロ[２,３-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル)-Ｎ-(３-((４-メチルピペラジン-１-イル)メチル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化５９】

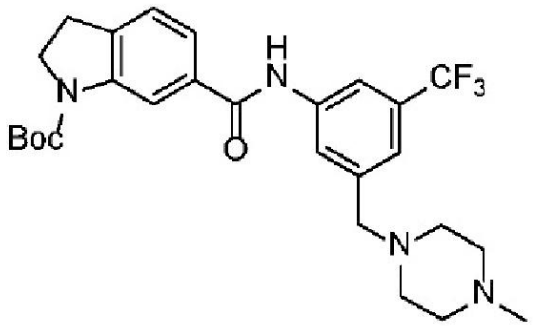


実施例９

【０３４０】

工程１：tert-ブチル 6-((3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート-中間体２４

【化６０】



【０３４１】

乾燥(ヒートガン/真空/N2サイクル)二つ口25mLフラスコ中で、3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(0.542g、1.983 mmol)を無水THF(15ml)に溶解し、-78℃に冷却し、次に、ブチルリチウム(0.793ml、1.983mmol)を滴下した。溶液を15分攪拌し、次に、無水THF(1mL)中の1-(tert-ブチル) 6-メチルインドリン-1,6-ジカルボキシレート(0.275g、0.992mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃から室温まで昇温させながら16時間撹拌した。水(50mL)を添加し、次に、EtOAc(3x10mL)で抽出を行った。有機相を塩水(30mL)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製物を、DCM/MeOH(100:0～90:10)を溶出させるシステムであるFCC(Biotage(登録商標) Sfar KP-Amino D -Duo)上で精製して、表題化合物(518mg、100%)を得た。

【０３４２】

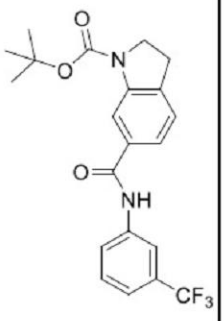
^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ = 10.48 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.36-7.32 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.97 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 3.14 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.33 (bs, 8H), 2.15 (s, 3H), 1.53 (s, 9H) ppm

【０３４３】

次の中間体62は、中間体24の合成に用いたのと同じ手順に従って、対応する市販のアミンを変えて調製した。

【０３４４】

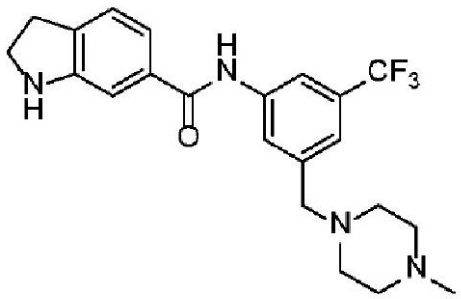
【表２２】

Int. Nº	化学名	構造	試薬の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
62	tert-ブチル 6-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		1.5g	1.70 g (Y: 77%)	FCC	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.09 - 8.00 (m, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 7.8, 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 9H).

【０３４５】

工程２：N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド-中間体２５

【化６１】



【０３４６】

中間体２４(0.514g、0.991mmol)を、DCM(12ml)および2,2,2-トリフルオロ酢酸(3.04ml、39.6mmol)の3:1混合物に溶解した。溶液を室温で1h撹拌した。溶媒を蒸発させた。粗製物を水(20mL)で希釈し、次に、pHを約7～8に調整した。生成物を、相分

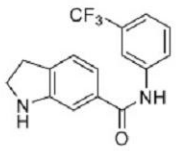
離装置を介してDCM(2x20mL)で抽出した。有機相を濃縮乾固させて、表題化合物(415mg、100%)を得た。

【0347】

^{1}H NMR (DMSO-d_6, 400MHz): δ = 10.25 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.11 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.01 (s, 1H), 4.04 (q, 1H, J = 5.1 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.44 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.94 (t, 2H, J = 8.7 Hz), 2.34-2.27 (m, 8H), 2.13 (s, 3H) ppm 次の中間体63は、中間体25について報告したのと同じ手順に従って調製した。クロマトグラフィー精製条件の変更は表に報告した。

【0348】

【表23】

Int. N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
63	N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド		1.94 g	0.37 g (Y=86%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.33 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (dt, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (ddt, J = 7.8, 1.9, 0.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.04 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.48 (td, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

【0349】

工程3：1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例9)

【0350】

中間体25(0.1g、0.239mmol)をDCM(2ml)に溶解し、次に、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(0.035g、0.239mmol)、$NaCNBH_3$(0.023g、0.358mmol)およびAcOH(0.027ml、0.478mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をDCM(5ml)で希釈し、水(5ml)で洗浄した。有機相をK_2CO_3(aq.sat.sol.、2x10ml)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。

【0351】

粗製材料を、ACN+0.1%FA、H_2O+0.1%FAで溶出させる分取HPLCを介して精製した。残渣を$NaHCO_3$(15% aq.sol.)で粉砕し、沈殿を、ショット漏斗を介して濾過し、水ですすぎ、バイアルに移し、室温で、高真空で一晩乾燥させて、表題化合物(17mg、13%)を得た。

【0352】

【表24】

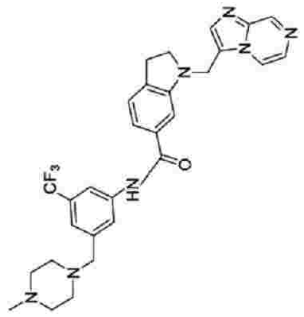
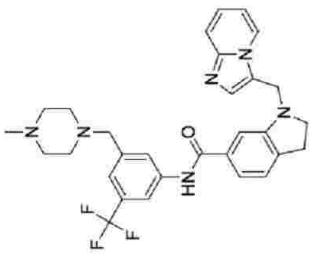
実施例No.	分析データ
9	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.63 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.31 (s, 2H), 2.96 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.41 (s, 8H), 2.16 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.91 min; m/z (M+1)= 549.07

【0353】

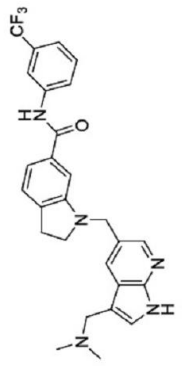
以下の化合物は、工程3で適切な対応する市販または合成のカルバルデヒドから出発して、実施例9の工程1～3ついて記載されているように、還元剤としてNaCNBH$_3$またはSTABを使用して、還元的アミノ化を介して調製した。場合によっては、還元剤としてチタン(IV)イソプロポキシドを使用した。これらの変更を表に報告した。

【0354】

【表２５－１】

実施例 N°	構造	量 SM	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
10		0.10g 4 equiv STAB	0.060 g (Y=46%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 19.1 Hz, 7H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.70 min; m/z (M+1)= 550.19
11		0.10 g 1.5 eq. $NaCNBH_3$	0.030 g (Y=23%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (s, 8H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 3) t_R = 3.06 min; m/z (M+1)= 549.03

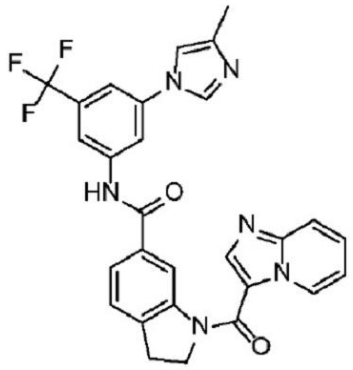
【表２５－２】

90		0.028 g STAB, Ti(OiPr)$_4$ 中間体53	0.022 g (Y= 32%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 8.86 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, J=7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.17 - 7.12 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.39 (t, J=8.3 Hz, 2H), 3.02 (t J=8.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 6H) LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.75 min; m/z (M+1)= 494.3

【０３５５】

実施例１２：１-(イミダゾ[１,２-ａ]ピリジン-３-カルボニル)-Ｎ-(３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化６２】



実施例 12

【０３５６】

工程１：Ｎ-(３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)-１-(２-(メチルカルバモイル)イソニコチノyl)インドリン-６-カルボキサミド(実施例１２)

【０３５７】

イミダゾ[１,２-ａ]ピリジン-３-カルボン酸(０.０４０ｇ、０.２４６ｍｍｏｌ)をＤＭＦ(２.５ｍｌ)に溶解し、次に、ＴＢＴＵ(０.０７９ｇ、０.２４６ｍｍｏｌ)、ＴＥＡ(０.０６９ｍｌ、０.４９２ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を室温で約１５分撹拌し、次に、中間体２３(０.０９５ｇ、０.２４６ｍｍｏｌ)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。

【０３５８】

反応混合物をＤＣＭ(５ｍｌ)および水(５ｍｌ)で希釈した。混合物を室温で１５分撹拌し、次に、相分離を行い、有機相を水(２ｘ１５ｍｌ)および塩水(２ｘ５ｍｌ)で洗浄し、次に、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。粗製材料は有機溶媒に低い溶解度を有する。残渣をH_2Oで一晩粉砕し、濾過し、高真空下で乾燥させて、表題化合物(４３ｍｇ、３３％)を得た。

【０３５９】

【表２６】

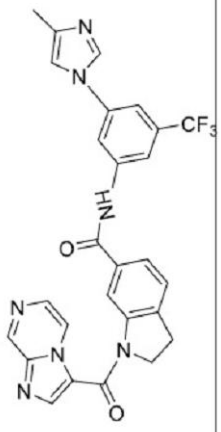
実施例No.	分析データ
12	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO−d6) δ 10.71 (s, 1H), 9.34 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.19 (d, J = 15.0 Hz, 2H), 7.89 − 7.64 (m, 3H), 7.53 (d, J = 13.4 Hz, 3H), 7.19 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.18 (s, 3H). LC−MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.61 min; m/z (M+1)= 530.94

【０３６０】

以下の化合物は、工程１における適当な対応する市販の酸から出発して、実施例１２の工程１について記載されているように、、アミド化を介して調製した。

【０３６１】

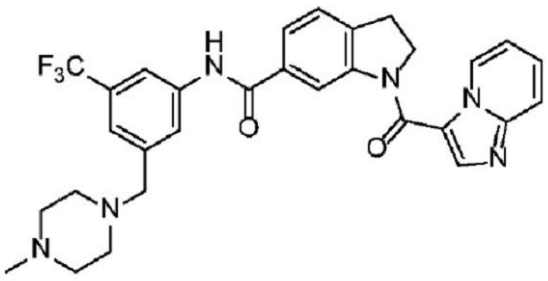
【表２７】

実施例N°	構造	量 SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
13		0.10 g	0.062 g (Y=45%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.74 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.41 - 8.23 (m, 2H), 8.20 - 8.14 (m, 2H), 7.80 - 7.72 (m, 2H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.60 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.80 min; m/z (M+1)= 532.1

【０３６２】

実施例１４：１-(イミダゾ[１,２-a]ピリジン-３-カルボニル)-Ｎ-(３-((４-メチルピペラジン-１-イル)メチル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化６３】



実施例 14

【０３６３】

工程１：１-(イミダゾ[１,２-a]ピリジン-３-カルボニル)-Ｎ-(３-((４-メチルピペラジン-１-イル)メチル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド

【０３６４】

イミダゾ[１,２-a]ピリジン-３-カルボン酸(０.０１２g、０.０７２mmol)およびＨＡＴＵ(０.０３０g、０.０７９mmol)を無水ＤＣＭ(３ml)およびＤＭＦ(１.０００ml)の３:１溶液に溶解し、次に、Ｎ-エチル-Ｎ-イソプロピルプロパン-２-アミン(０.０２７ml、０.１５８mmol)を一度に添加した。溶液を室温で１０分撹拌し、次に、中間体２５(０.０３g、０.０７２mmol)を一度で撹拌

した。撹拌を室温で16h維持した。DCM(10mL)で希釈した後、混合物をsat NH_4Cl(10mL)、sat $NaHCO_3$(10mL)および塩水(10mL)で洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製物を、H_2O/MeCNH/HCO_2H(95:5:0.1～5:95:0.1)で溶出させる逆相クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をギ酸塩(9mg、22%)として得た。

【0365】

【表28】

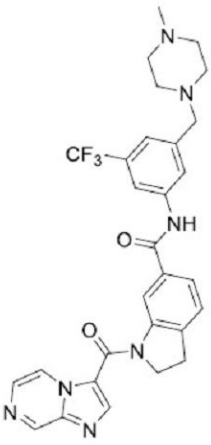
実施例No.	分析データ
14	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz): δ 10.55 (s, 1H), 9.34 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 8.69 (br d, J=1.1 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.80 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.72 (br dd, J=7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 1H), 7.47 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 4.58 (br t, J=8.3 Hz, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.53-2.55 (m, 2H), 2.35-2.45 (m, 6H), 2.17 ppm (s, 3H) LC-MS (ESI): (Method 6) t_R = 0.62 min; m/z (M+1)= 562.77

【0366】

以下の化合物は、工程1における適当な対応する市販の酸から出発して、実施例14の工程1について記載されているように、カップリング剤としてTBTUを使用して、アミド化を介して調製した。

【0367】

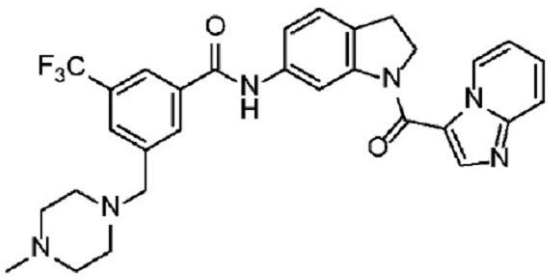
【表29】

Ex. No	構造	量 SM	量 生成物 (収率)	Purification Method	分析データ
15		0.10 g	0.050 g (Y=37%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.57 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.27 - 8.09 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.82 - 7.70 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.60 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.37 (d, J = 17.2 Hz, 8H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.71 min; m/z (M+1)= 564.15

【0368】

実施例16：N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

【化６４】

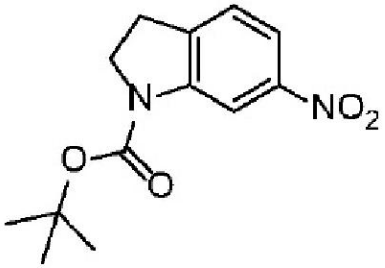


実施例 16

【０３６９】

工程1：tert-ブチル 6-ニトロインドリン-1-カルボキシレート-中間体26

【化６５】



【０３７０】

BOC-無水物(26.6g、122mmol)、6-ニトロインドリン(20g、122mmol)、DMAP(1.5g、12.18mmol)、TEA(51ml、365mmol)、DCM(244ml)をフラスコを入れた。反応混合物をrtで一晩攪拌した。溶媒を真空下で攪拌した。抽出はDCMで行った。溶媒をもう一回除去した。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(9:1)を溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(29g、90%)を得た。

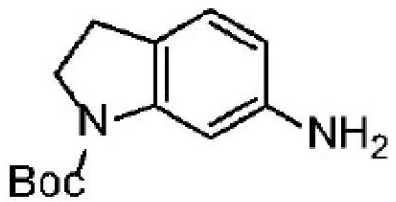
【０３７１】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.42 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 9.2, 8.2 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 1.54 (s, 9H).

【０３７２】

工程2：tert-ブチル 6-アミノインドリン-1-カルボキシレート-中間体27

【化６６】



【０３７３】

3つ首の丸いボタンに中間体26(29.13 g、110 mmol)を入れた。水ポンプを使用して空気を真空排気し、Arでパージし-工程を3回繰り返した。その後、炭素上パラジウム10wt.%(2.91g、27.3mmol)および酢酸エチル(551ml)を添加した。反応混合物をア

ルゴンでパージし、水ポンプを用いて除去し、次に、H_2でパージした。混合物を水素雰囲気下、rtで一夜攪拌した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、濃縮して、表題化合物(27g、100%)を得た。

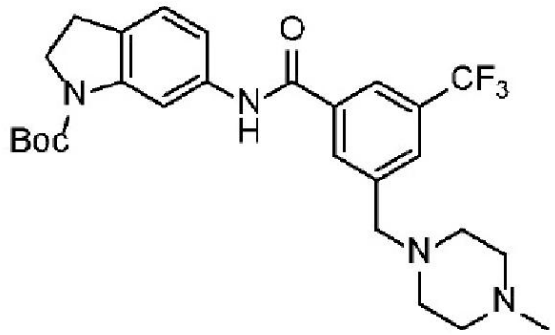
【0374】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.05 (s, 1H), 6.80 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.82 (dd, J = 9.2, 7.9 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 1.50 (s, 9H).

【0375】

工程3：tert-ブチル 6-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)インドリン-1-カルボキシレート-中間体28

【化67】



【0376】

中間体27(6.45g、21.34mmol)をフラスコに入れ、次に、HATU(16.23g、42.7mmol)、DIPEA(14.91ml、85mmol)、DMF(53.4ml)およびジクロロメタン(160ml)を添加した。反応混合物をrtで30分攪拌した。その後、tert-ブチル 6-アミノインドリン-1-カルボキシレート(5g、21.34mmol)を添加した。撹拌を一晩続けた。水およびDCMでの抽出を行った。有機相を減圧下で除去した。粗生成物を、ヘキサン/酢酸エチル(9:1)を溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(10.4g、92%)を得た。

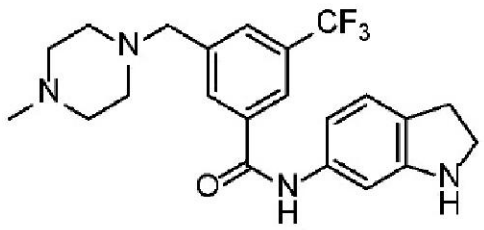
【0377】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.40 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.24 (d, J = 17.0 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.05 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.40 (s, 8H), 1.52 (s, 9H).

【0378】

工程4：N-(インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド-中間体29

【化68】



【0379】

中間体28(1.938g、3.74mmol)をDCM(37.4ml)に溶解し、TFA(2.59ml、33.6mmol)を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。混合物をsat $NaHCO_3$および塩水(10mL)で洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製材料を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製した。純粋な画分を水、

塩水および5%クエン酸で洗浄し、最後に、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で蒸発させて、表題化合物(770mg、48%)を得た。

【0380】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.16 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.82 (m, 1H), 5.61 (s, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 2.88 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.37 (d, J = 22.8 Hz, 8H), 2.16 (s, 3H).

【0381】

工程5：N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例16)

【0382】

イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(0.012g、0.072mmol)およびHATU(0.030g、0.079mmol)を無水DCM/DMF(5ml/1ml)の3:1溶液に溶解し、次に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.027ml、0.158mmol)を一度に添加した。溶液を室温で10分攪拌し、次に、中間体29(0.03g、0.072mmol)を一度で添加した。撹拌を室温で16h維持した。混合物をDCM(10mL)で希釈し、次に、sat NH_4Cl(10mL)、sat $NaHCO_3$(10mL)および塩水(10mL)で洗浄した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製材料を、H_2O/MeCN/HCO_2H(95:5:0.1～5:95:0.1を溶出させる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物をギ酸塩(31mg、71%)として得た。

【0383】

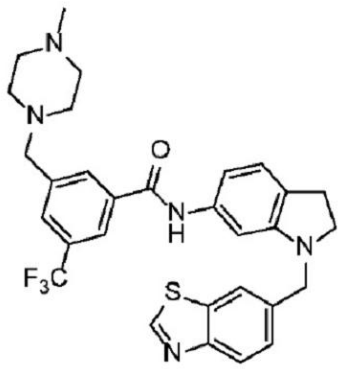
【表30】

実施例No.	分析データ
16	^{1}H NMR (DMSO-d6, 400MHz): d = 10.49 (s, 1H), 9.31 (d, *J*=7.0 Hz, 1H), 8.54 (d, *J*=1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=9.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J*=8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.50–7.56 (m, 1H), 7.29 (br d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.17 (br td, *J*=6.9, 0.9 Hz, 1H), 4.53 (br t, *J*=8.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.19 (br t, *J*=8.1 Hz, 2H), 2.34–2.48 (m, 7H), 2.18 ppm (s, 3H). LC–MS (ESI): (Method 6) t_R = 0.65 min; m/z (M+1)= 562.9

【0384】

実施例17：N-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

【化69】



実施例 17

【0385】

中間体29(0.1g、0.239mmol)を無水DCM(2.4ml)に溶解し、次に、ベンゾ[d]チア

ゾール-6-カルボアルデヒド(0.039g、0.239mmol)を添加し、次いでAcOH(0.027ml、0.478mmol)を添加した。反応混合物をrtで30分撹拌した。次に、NaBH3CN(0.023g、0.35)を添加し、反応混合物をrtで一晩撹拌した。混合物を$NaHCO_3$のsat.aq.溶液を添加することでクエンチした。相分離を行い、水相をDCM(x2)で洗浄した。有機相を集め、Na_2SO_4で乾燥させ、溶媒を真空下で除去した。粗製材料を、DCM/MeOH(9:1)を溶出させるカラムクロマトグラフィー、およびACN、H_2O+0.05%NH_3で溶出させる分取HPLCにより精製して、表題化合物(20mg、15%)を得た。

【0386】

【表31】

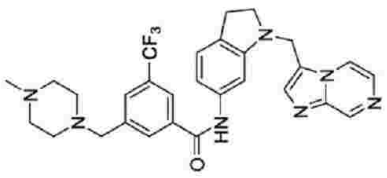
実施例No.	分析データ
17	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.23 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.04 (s, 3H), 4.44 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 22.1 Hz, 8H), 2.15 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R = 1.82 min; m/z (M+1)= 566.07

【0387】

以下の化合物は、工程1で適切な対応する市販のアルデヒドから出発して、実施例17の工程1について説明されているように、還元剤としてSTABを使用し、還元的アミノ化を介して調製した。

【0388】

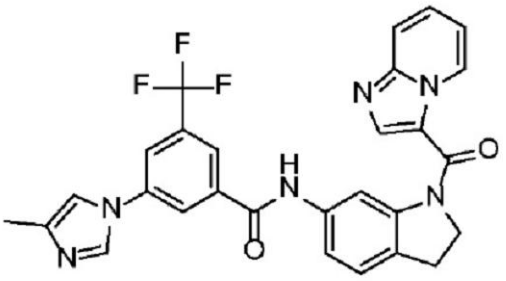
【表３２】

Ex. No	構造	試薬の量	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
18		0.10 g 2 eq. STAB	0.080 g (Y=56%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.6, 1.5 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.38 (d, J = 21.7 Hz, 8H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.71 min; m/z (M+1)= 548.04

【０３８９】

実施例１９：Ｎ-(１-(イミダゾ[１,２-ａ]ピリジン-３-カルボニル)インドリン-６-イル)-３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

【化７０】

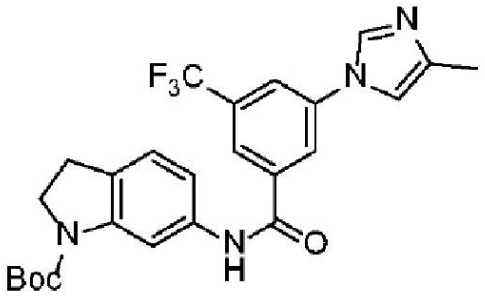


実施例 19

【０３９０】

工程1：tert-ブチル 6-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)インドリン-1-カルボキシレート-中間体30

【化７１】



【０３９１】

3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(1.15g、4.27mmol)、tert-ブチル 6-アミノインドリン-1-カルボキシレート(1.0g、4.27mmol)、HATU(4.87g、12.80mmol)、DIPEA(4.47ml、25.6mmol)をフラスコにいれ、次に、DMF(0.907ml)およびDCM(2.721ml)を添加した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。

【０３９２】

水およびDCMで抽出を行た。溶媒をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗製材料を、ヘキサン/酢酸エチル(1:1)溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(2.2g、90%)を得た。

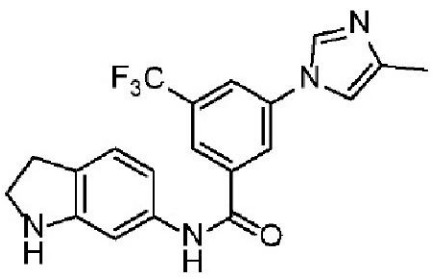
【０３９３】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 2H), 3.06 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.36 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H).

【０３９４】

工程2：N-(インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド-中間体31

【化７２】

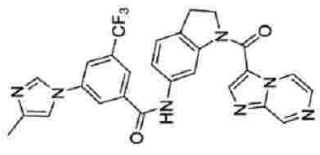
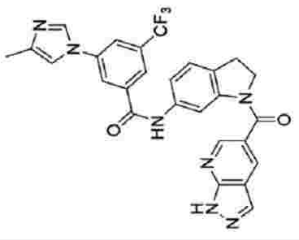


【０３９５】
中間体30(1.87g、3.84mmol)をDCM(38.4ml)に溶解した。次に、TFA(2.67ml、34.6mmol)を添加した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。$NaHCO_3$で洗浄した後、DCMをNa_2SO_4で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製した。その後、水、塩水および5%クエン酸で抽出を行って、表題化合物(1.09g、53%)を得た。
【０３９６】
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.21 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.89 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H).
【０３９７】
工程3：N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボニル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例19)
【０３９８】
イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボン酸(42.0mg、0.259mmol)、中間体31(100mg、0.259mmol)、TBTU(0.083g、0.259mmol)、TEA(72.1μl、0.518mmol)をバイアルに入れ、DMF(2.5ml)を添加した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。反応混合物を、sat.sol.$NaHCO_3$で塩基性に変化させた。DCMで抽出を行った。溶媒をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗生成物を、DCM/MeOH(95:5)を溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(98mg、69%)を得た。
【０３９９】
【表３３】

実施例No.	分析データ
19	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO−d6) δ 10.56 (s, 1H), 9.31 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.45 − 8.38 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (dt, J = 9.1, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.58 − 7.50 (m, 1H), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.18 (td, J = 6.9, 1.3 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC−MS (ESI): (Method 13) t_R = 3.10 min; m/z (M+1)= 531.02

【０４００】
以下の化合物は、工程3で適当な対応する市販の酸から出発して、実施例19の工程1～3について記載されているように、アミド化を介して調製した。
【０４０１】

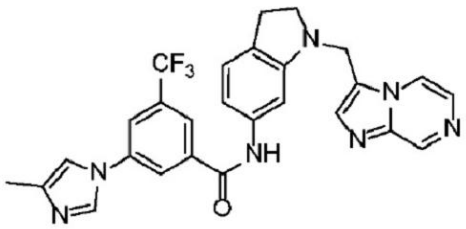
【表３４】

Ex. No	構造	量 SM	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
20		0.10 g	0.045 g (Y=32%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.59 (s, 1H), 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.17 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.79 min; m/z (M+1)= 532.14
21		0.10 g	0.020 g (Y=14%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.94 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.10 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R = 1.75 min; m/z (M+1)= 529.83

【０４０２】

実施例22：N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミドの調製

【化７３】



実施例 22

【０４０３】

工程１：N-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-イル)-3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(実施例22)

【０４０４】

フラスコに、中間体31(100mg、0.259mmol)、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボアルデヒド(38.1mg、0.259mmol)、硫酸マグネシウム(62.3mg、0.518mmol)およびDCM(2.6ml)を装入した。酢酸(29.6μl、0.518mmol)を添加した。反応混合物をrtで2h撹拌し、次に、STAB(110mg、0.518mmol)を添加し、混合物を一晩撹拌した。STAB(110mg、0.518mmol)を新たに添加し、撹拌をさらに1日続けた。混合物を、sat.$NaHCO_3$を添加することでクエンチした。相分離を行い、水相をDCM(x2)で洗浄した。有機相を全て一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製材料を、DCM/MeOH(95:05)で溶出させるカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物(75mg、53%)を得た。

【０４０５】

【表３５】

実施例No.	分析データ
22	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.12 – 7.01 (m, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.26 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.86 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 11) t_R = 1.78 min; m/z (M+1)= 518.00

【０４０６】

以下の化合物は、適当な対応する市販のアルデヒドから出発して、実施例22の工程1について記載されているように、還元剤として$NaBH_3CN$を使用して、アミド化を介して調製した。

【０４０７】

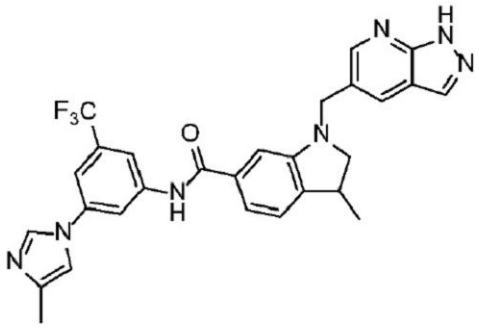
【表３６】

Ex. No	構造	量 SM	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
23		0.10 g	0.035 g (Y=25%)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.37 (s, 1H), 8.48 - 8.36 (m, 3H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.73 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 6.98 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 3) t_R = 3.07 min; m/z (M+1)= 517.07

【０４０８】

実施例２４：１-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル)-３-メチル-Ｎ-(３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド

【化７４】

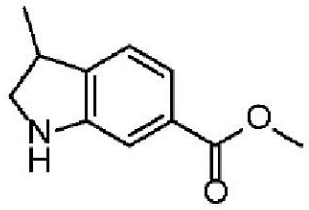


実施例 24

【０４０９】

工程１：メチル ３-メチルインドリン-６-カルボキシレート-中間体３２

【化７５】



【０４１０】

メチル 3-メチル-1H-インドール-6-カルボキシレート(1.5g、7.93mmol)、トリフルオロ酢酸(4.86ml、63.1mmol)、トリエチルシラン(5.06ml、31.7mmol)をフラスコに入れ、THF(30ml)を添加した。反応混合物を0℃で一晩攪拌した。$NaHCO_3$の飽和溶液を添加し、DCMで抽出を行った。溶媒をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗製材料を、ヘキサン/酢酸エチル(9:1)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(950mg、62%)を得た。

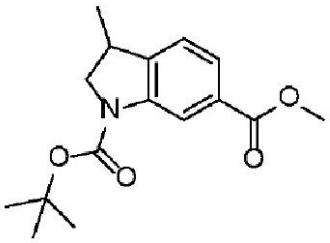
【０４１１】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.20 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.63 (td, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 1H), 3.02 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【０４１２】

工程2：1-(tert-ブチル) 6-メチル 3-メチルインドリン-1,6-ジカルボキシレート-中間体33

【化７６】



【０４１３】

中間体32(950mg、4.97mmol)、BOC-無水物(1084mg、4.97mmol)、DMAP(61mg、0.497mmol)、トリエチルアミン(2.077ml、14.90mmol)をフラスコに入れ、DCM(50ml)を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。DCMで抽出を行った。溶媒をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗製材料を、ヘキサン:/酢酸エチル(4:1)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(970mg、67%)を得た。

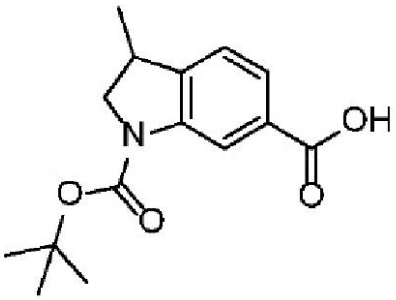
【０４１４】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【０４１５】

工程3：1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルインドリン-6-カルボン酸-中間体34

【化７７】



【０４１６】

中間体33(0.95g、3.26mmol)、水酸化リチウム1M(4.89ml、4.89mmol)、MeOH(32.6ml)をフラスコに入れ、rtで一晩撹拌した。その後、1M LiOHを0.7 eqさらに添加し、撹拌を翌日まで続けた。溶媒を減圧下で除去した。リチウム塩としての粗製材料をさらに精製することなく次の工程で使用した(1.09g、100%)。あるいは、クエン酸5%水溶液で抽出することにより塩化を除去し、表題化合物を定量的収率で得た。

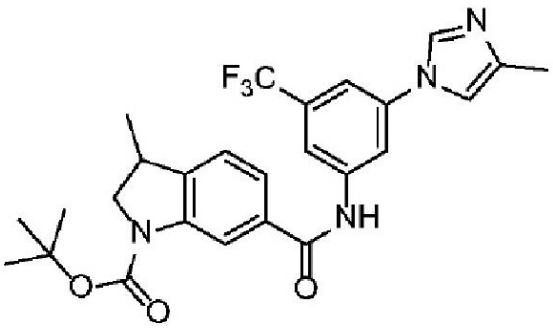
【０４１７】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.18 - 4.02 (m, 1H), 3.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.24 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【０４１８】

工程4：tert-ブチル 3-メチル-6-((3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート-中間体35

【化７８】



【０４１９】

無水DCM(54.1ml)中の中間体34(1.5g、5.41mmol)、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(1.305g、5.41mmol)およびDIPEA(5.67ml、32.5mmol)の溶液に、T3P(4.83ml、8.11mmol)を添加した。反応物をrtで一晩撹拌した。反応混合物をDCM(5ml)で希釈し、水を添加した。相分離を行い、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製材料を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(1.7g、61%)を得た。

【０４２０】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.50 (q, J = 8.7, 7.8 Hz, 2H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.31 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

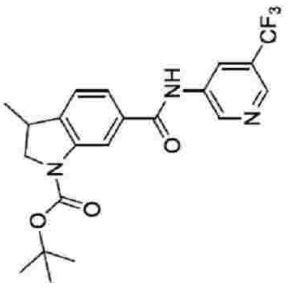
【０４２１】

次の中間体64は、中間体34から出発して、対応するアミンを変化させながら、中間体

35の工程4について記載されているように、アミド化を介して調製した。このような手順は、マイナーな変化を伴うことがある。場合によっては、カップリング剤(例えば、T3Pの代わりにTCFHおよび1-メチルイミダゾール)またはクロマトグラフィー精製条件(例えば、prepHPLCまたはフラッシュクロマトグラフィー)が変更に関与する場合、そのような変更を表に報告した。

【０４２２】

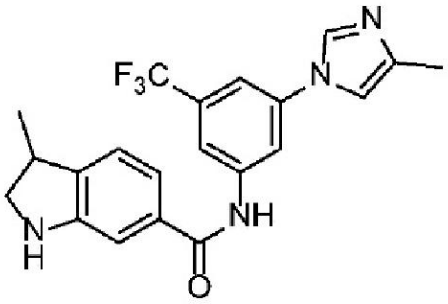
【表３７】

Int N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
64	tert-ブチル 3-メチル-6-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.30 gr 1 eq. アミン 1-メチルイミダゾール TCFH ACN	0.34 g (Y: 75%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.76 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.69 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.24 (brs, 1H), 7.61 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (m, 3H).

【０４２３】

工程5：3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド-中間体36

【化７９】



【０４２４】

中間体35(1.71g、3.42mmol)をDCM(34.2ml)に溶解した。次に、TFA(2.369ml、30.7mmol)を添加した。反応混合物をrtで2日撹拌した。反応混合物をDCM(5ml)で希釈し、$NaHCO_3$のaq.Sat.溶液を添加した。次に、相分離を行い、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、DCM:MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(1.07g、76%)を得た。

【０４２５】

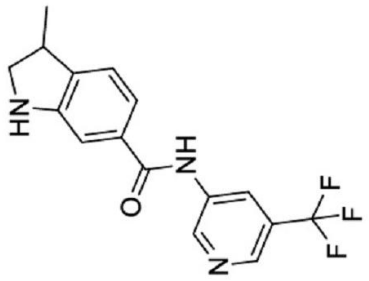
^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.48 (s, 1H), 8.33 - 8.26 (m, 1H), 8.22 - 8.15 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.66 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.27 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【０４２６】

次の中間体65は、工程5において中間体36について記載されているように、酸性開裂を介して調製した。このような手順には、若干の変更が含まれる場合がある。場合によっては、クロマトグラフィー精製条件(例えば、FCCをSCXに置き換えた)の変更が含まれる場合には、そのような変更を表中に報告した。

【０４２７】

【表３８】

Int. N°	化学名	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
65	3-メチル-N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド		0.34 g	0.21 g (Y=80%)	SCX	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.56 (s, 1H), 9.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.64 - 8.62 (m, 1H), 7.22 (dd, J=1.5, 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J=1.3 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (dt, J=1.0, 8.9 Hz, 1H), 3.36 - 3.25 (m, 1H), 3.08 - 3.02 (dt, J=2.4, 8.6 Hz, 1H), 1.26 (d, J=6.9 Hz, 3H).

【０４２８】

工程６：１-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル)-３-メチル-Ｎ-(３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド(実施例２４)

【０４２９】

フラスコに、１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-カルボアルデヒド(３６.７ｍｇ、０.２５０ｍｍｏｌ)、中間体３６(１００ｍｇ、０.２５０ｍｍｏｌ)、酢酸(２８.６μｌ、０.４９９ｍｍｏｌ)、硫酸マグネシウム(６０.１ｍｇ、０.４９９ｍｍｏｌ)およびＤＣＭ(２.５ｍｌ)を入れた。反応混合物をｒｔで２ｈ撹拌した。その後、ＳＴＡＢ(２１２ｍｇ、０.９９９ｍｍｏｌ)を添加した。撹拌を翌日まで続けた

。反応混合物をDCMで希釈し、$NaHCO_3$のaq.Sat.溶液を添加した。次に、相分離を行い、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製材料を、DCM:MeOH(9:1)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(105mg、77%)を得た。

【0430】

【表39】

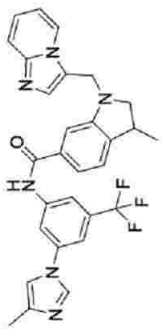
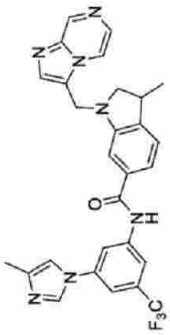
実施例No.	分析データ
24	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 4.63 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 3.55 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =2.14 min; m/z (M+1)= 532.16

【0431】

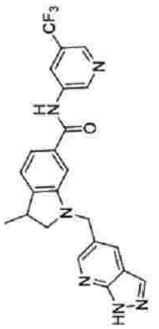
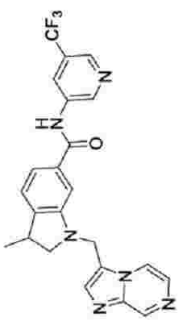
以下の化合物は、工程6において適当な対応する市販のアルデヒドおよび工程5において対応するアミンから出発して、実施例24の工程1～6について記載されているように、還元的アミノ化を介して調製した。場合によっては、チタン(IV)イソプロポキシドの添加またはクロマトグラフィー精製条件(例えばprepHPLCやフラッシュクロマトグラフィー)の変更を伴う場合には、そのような変更を表に報告した。

【0432】

【表４０－１】

Ex. No	構造	量 SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
25		0.10 g	0.075 g (Y=55%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.51 - 7.48 (m, 1H), 7.41 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 4.86 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.78 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =2.38 min; m/z (M+1)= 531.21
26		0.10 g	0.090 g (Y=63%)	FCCおよびprep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 4.91 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 2.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.24 - 1.21 (m, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =1.95 min; m/z (M+1)= 532.14

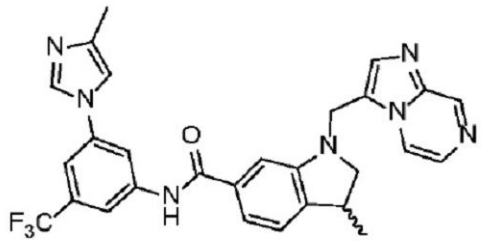
【表４０－２】

91		0.033 g アルデヒド STAB Ti(OiPr)$_4$, AcOH, DCM	0.025 g (Y=52%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.66 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.70 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.65 - 8.63 (m, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (dd, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=0.7, 7.6 Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.43 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.56 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 2.91 (t, J=8.5 Hz, 1H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 3H) LC-MS (ESI): (Method J) t_R =4.61 min; m/z (M+1)= 453.3
92		0.033 g アルデヒド STAB Ti(OiPr)$_4$, AcOH, DCM	0.028 g (Y: 59%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.63 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.3 Hz, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.72 - 8.70 (m, 1H), 8.66 - 8.63 (m, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.41 - 7.38 (m, 2H), 7.26 (dd, J=1.0, 8.1 Hz, 1H), 4.92 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.67 (d, J=15.3 Hz, 1H),), 3.45 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.82 (dd, J=8.5 Hz, 1H), 1.24 (d, J=6.7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 4.21 min; m/z (M+1)= 453.3

【０４３３】

実施例27：1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-3-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(単一エナンチオマー)の調製

【化８０】



実施例 27

【０４３４】

工程１：１-(イミダゾ[１,２-ａ]ピラジン-３-イルメチル)-３-メチル-Ｎ-(３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製(実施例２７)

【０４３５】

単離されたラセミ体実施例２６(６５ｍｇ)の量をＥｔＯＨに５ｍｇ/ｍＬに溶解し、次に、方法１８に従ってキラルＨＰＬＣ(ＳＦＣキラル分離)により精製した。第２溶出エナンチオマーの画分を一緒にし、回転蒸発装置を用いてほぼ乾燥するまで蒸発させた。得られた固体を、３５℃の圧縮空気気流下で除去したＤＣＭとともに最終容器に移した後、３５℃、５ｍｂａｒの真空オーブンで保存した、表題化合物(２３.１０ｍｇ)を得た。

【０４３６】

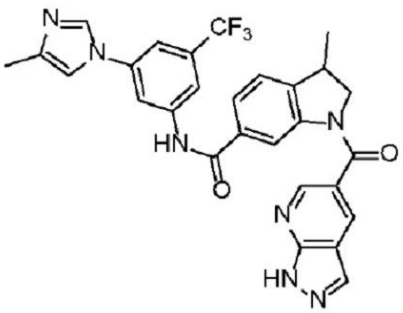
【表４１】

実施例No.	分析データ
27	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.52 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.49 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.43 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 1H), 2.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.23 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =1.96 min; m/z (M+1)= 532.20 Chiral analysis (SFC Method 19): t_R 10.43 min, ee 100%

【０４３７】

実施例２８：３-メチル-Ｎ-(３-(４-メチル-１Ｈ-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)-１-(１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-カルボニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化８１】



実施例 28

【０４３８】

中間体36(0.1g、0.250mmol)、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボン酸(0.041g、0.250mmol)、TEA(69.6μl、500mmol)、TBTU(0.08g、0.250mmol)をバイアルに入れ、DMF(2.5ml)を添加した。反応混合物をrtで一晩撹拌し、次に、温度を80℃に上げ、撹拌を翌日まで続けた。水およびDCMで抽出を行った。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗生成物を、FCC DCM/MeOH(9:1)およびACN、H2O+0.05%NH_3で溶出させる分取HPLCにより精製して、表題化合物(15mg、11%)を得た。

【０４３９】

【表４２】

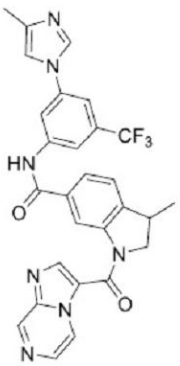
実施例No.	分析データ
28	1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.96 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 2H), 4.34 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.80 (dd, J = 10.3, 7.3 Hz, 1H), 3.54 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) tR =1.91 min; m/z (M+1)= 545.97

【０４４０】

以下の化合物は、工程1における適当な対応する市販の酸から出発して、実施例28の工程1について記載されているように、アミド化を介して調製した。

【０４４１】

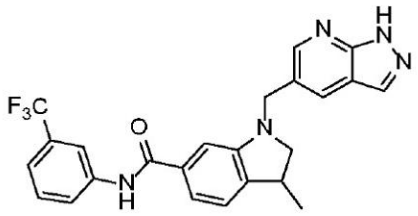
【表４３】

Ex. N°	構造	量 SM	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
29		0.10 g	0.120 g (Y=88%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.74 (s, 1H), 9.31 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.21 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.77 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 1H), 3.70 – 3.60 (m, 1H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =1.95 min; m/z (M+1)= 546.15

【０４４２】

実施例30：1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミドの調製

【化８２】

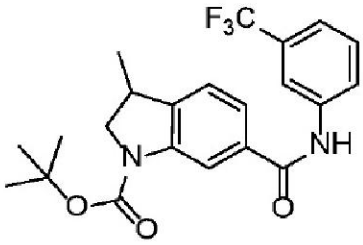


実施例 30

【０４４３】

工程1：tert-ブチル 3-メチル-6-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート-中間体37

【化８３】



【０４４４】

無水DCM(33.7ml)中の1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルインドリン-6-カルボン酸(935mg、3.37mmol)、3-(トリフルオロメチル)アニリン(543mg、3.37mmol)およびDIPEA(3.53ml、20.23mmol)の溶液に、T3P(3.01ml、5.06mmol)を添加した。反応物をrtで一晩撹拌した。反応混合物に水を添加し、この混合物をDCM(2x20ml)で抽出した。有機溶媒をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗製材料を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(560mg、39%)を得た。

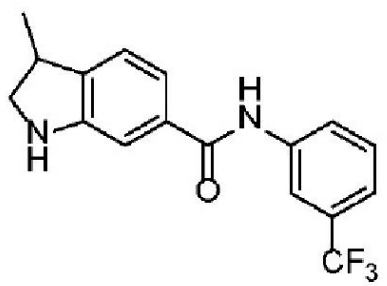
【０４４５】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.53 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.30 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【０４４６】

工程2：3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド-中間体38

【化８４】



【０４４７】

中間体37(560mg、1.332mmol)をDCM(13.32ml)に溶解し、TFA(0.924ml、11.99mmol)を添加した。反応混合物をrtで一晩撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、$NaHCO_3$のaq.sat.溶液を添加した。次に、相分離を行い、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製材料を、DCM:MeOH(99:1)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(375mg、86%)を得た。

【0448】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.64 (td, J = 8.9, 1.3 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.04 (td, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 1.26 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

【0449】

工程3：1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロ メチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例30)

【0450】

フラスコに、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(32.2mg、0.219mmol)中間体38(70mg、0.219mmol)、酢酸(25.02μl、0.437mmol)硫酸マグネシウム(52.6mg、0.437mmol)およびDCM(2185μl)を入れた。反応混合物をrtで2h撹拌した。その後、STAB(185mg、0.874mmol)を添加した。撹拌を翌日まで続けた。反応物を$NaHCO_3$により塩基性に変化させた。DCMで抽出を行った。次に、相分離を行い、有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗製材料を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(17mg、89%)を得た。

【0451】

【表44】

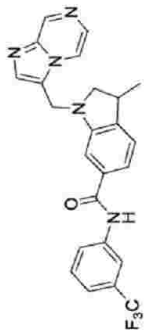
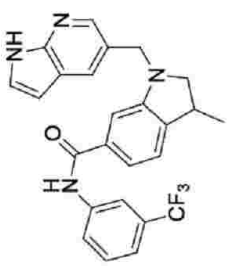
実施例No.	分析データ
30	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.65 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.25 (d, J = 6.9 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 8) t_R =2.91 min; m/z (M+1)= 452.15

【0452】

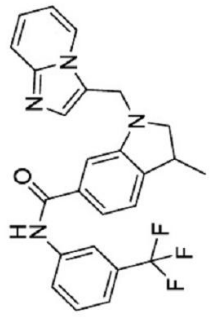
以下の化合物は、工程3における適切な対応する市販のアルデヒドから出発して、実施例30の工程1～3について記載されているように、還元的アミノ化を介して調製した。

【0453】

【表４５－１】

Ex. No	構造	量 SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
31		0.07 g	0.055 g (Y=55%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.38 (s, 1H), 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.91 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.42 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 2.79 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R =3.04 min; m/z (M+1)= 452.11
32		0.07 g	0.080 g (Y=79%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.63 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 3.4, 1.9 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.51 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.29 – 3.23 (m, 1H), 2.86 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 8) t_R =2.90 min; m/z (M+1)= 451.20

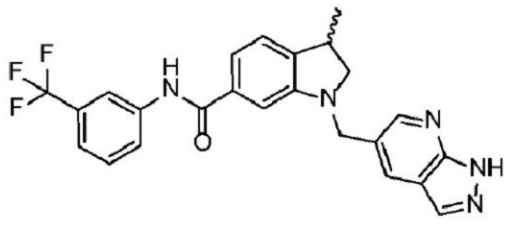
【表４５－２】

33		0.07 g	0.080 g (Y=81%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.38 (s, 1H), 8.38 (dt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 3H), 7.48 - 7.42 (m, 1H), 7.40 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 1H), 2.76 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.22 (d, J = 6.8 Hz, 3H). LC-MS (EST): (Method 5) t_R =1.84 min; m/z (M+1)= 451.12

【０４５４】

実施例34：1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-3-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(単一エナンチオマー)の調製

【化８５】



実施例 34

【０４５５】

工程１：１-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル)-３-メチル-Ｎ-(３-(トリフルオロ メチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド(実施例３４)

【０４５６】

７０ｍｇのラセミ体実施例３０をキラル分取ＳＦＣ分離により、表題化合物を単一異性体として得た。分取キラル分離後、第二溶出エナンチオマーを合わせた画分を回転蒸発装置で蒸発乾固させて、表題化合物(１１ｍｇ、１５.６％)を得た。

【０４５７】

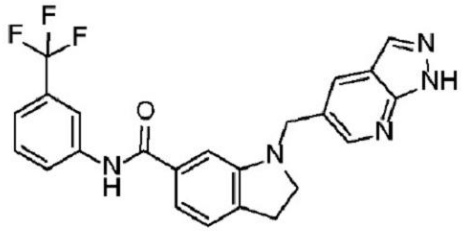
【表４６】

実施例No.	分析データ
34	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 13.66 (s, 1H), 10.36 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, J=1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.64 (d, J=14.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.55 (t, 1H), 3.32 – 3.28 (m, 1H – partially obscured by D_2O), 2.90 (t, 1H), 1.26 (d, J=6.8 Hz, 3H). LCMS (Method 2): t_R = 5.10 min, m/z 452.4 $[M+H]^+$ Chiral analysis (SFC Method 17): t_R = 1.8 min, ee 91.2%.

【０４５８】

実施例３５：１-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル)-Ｎ-(３-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化８６】

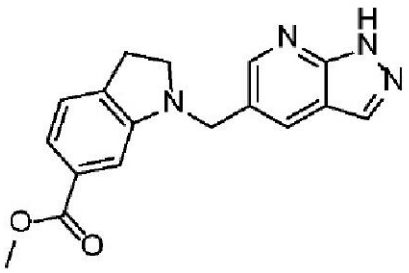


実施例 35

【０４５９】

工程１：メチル １-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル)インドリン-６-カルボキシレート-中間体３９

【化８７】



【０４６０】

メチル インドリン-6-カルボキシレート(1g、5.64mmol)、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(0.830g、5.64 mmol)、酢酸(0.646ml、11.29mmol)、硫酸マグネシウム(1.358g、11.29mmol)をDCM(56.4ml)に溶解した。反応混合物をrtで2h撹拌した。その後、STAB(2.392g、11.29mmol)を添加した。撹拌を一晩続けた。$NaHCO_3$のSat.溶液を添加し、DCMで抽出を行った。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗製材料を、ヘキサン/酢酸エチル(0～100%)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(571mg、32.7%)を得た。

【０４６１】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 8.54 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 4.49 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H).

【０４６２】

工程2：1-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例35)

【０４６３】

無水THF(1135μl)中の3-(トリフルオロメチル)アニリン(85μl、0.681mmol)の溶液を、アルゴン流下で、-78℃に冷却した。次に、nBuLi(ヘキサン中2.5M)(272μl、0.681mmol)を添加した。混合物を25分撹拌し、次に、無水THF(1135μl)中の中間体39(70mg、0.227mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃で0.5h撹拌し、室温までゆくっりと温めた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水を添加し、DCMで抽出を行った。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で除去した。粗製材料を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(77.4mg、77%)を得た。

【０４６４】

【表４７】

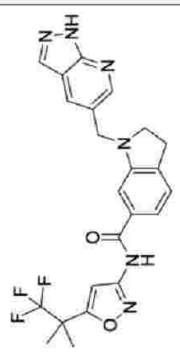
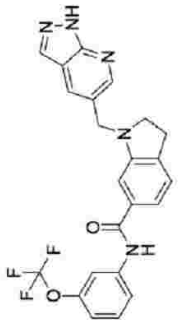
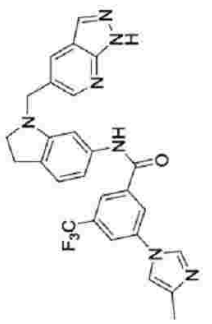
実施例No.	分析データ
35	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 - 8.18 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.36 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 9) t_R =2.56 min; m/z (M+1)= 438.04

【０４６５】

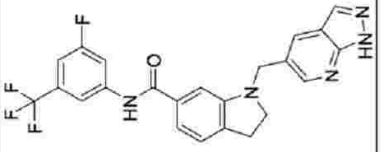
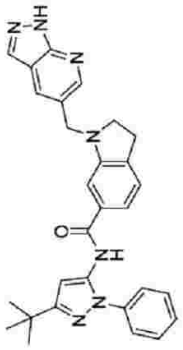
以下の化合物は、工程2における適当な対応する市販のアミンから出発して、実施例35の工程1～2について記載されているように、トランスアミド化を介して調製した。

【０４６６】

【表４８－１】

実施例No	構造	量SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
36		0.07 g	0.040 g (Y=36.7 %)	FCC 次いで prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.61 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R =3.03 min; m/z (M+1)=471.74
37		0.07 g	0.073 g (Y=70.5 %)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 3H), 7.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 8) t_R =2.74 min; m/z (M+1)=454.12
38		0.10 g	0.093 g (Y=66.8 %)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.56 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.19 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.05 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.43 (s, 2H), 2.90 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 1.0 Hz, 3H). LC-MS (ESI): (Method 15) t_R =5.65 min; m/z (M+1)=518.13

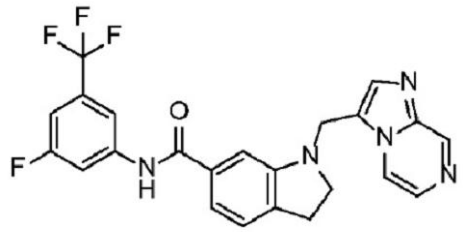
【表４８－２】

39		0.07 g	0.077 g (Y=74.1 %)	DCM、MeOHで粉砕、次いで濾過	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.64 (s, 1H), 10.51 (s, 1H), 8.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 8) t_R =2.94 min; m/z (M+1)=456.13
40		0.07 g	0.020 g (Y=17.5 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 13.56 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.55 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ESI): (Method 8) t_R =2.62 min; m/z (M+1)=492.23

【０４６７】

実施例４１：N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミドの調製

【化８８】

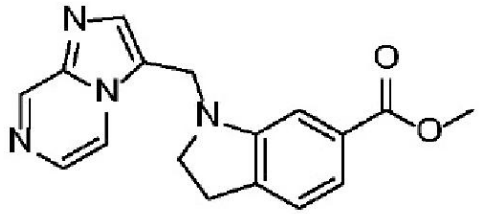


実施例 41

【０４６８】

工程1：メチル 1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキシレート-中間体40

【化８９】



【０４６９】

エチル インドリン-6-カルボキシレートヒドロクロライド(0.5g、2.340mmol)、イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボアルデヒド(0.344g、2.340mmol)および硫酸マグネシウム(0.563g、4.68mmol)をアルゴン下でフラスコに入れた。無水DCM(23.40ml)を添加し、次いでAcOH(0.268ml、4.68mmol)を添加した。反応混合物をRTで2h撹拌した。次に、STAB(1.736g、8.19mmol)を添加し、反応混合物をRTで一晩撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、$NaHSO_3$の10%水溶液を添加した。この混合物を20分撹拌し、相分離を行った。有機相を$NaHSO_3$の10%aqua溶液で三回洗浄して、アルデヒドの残渣を除去した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、DCM/MeOH(1:0～1:1)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(0.319g、44.2%)を得た。

【０４７０】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 9.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H).

【０４７１】

工程2：N-(3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例41)

【０４７２】

無水THF(1.216ml)中の3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン(0.095ml、0.730mmol)の溶液を-78℃に冷却した。次に、nBuLi(ヘキサン中2.5M)(0.243ml、0.608mmol)を添加した。混合物を25分撹拌し、次に、無水THF(1.2ml)中の中間体40(0.075g、0.243mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃で撹拌し、室温までゆっくりと温めた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加した。二つの相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗生成物を、ACN、H_2O+0.05% NH_3で溶出させる分取HPLCにより精製して、表題化合物(0.061g、55%収率)を得た。

【０４７３】

【表４９】

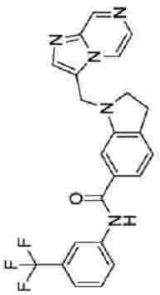
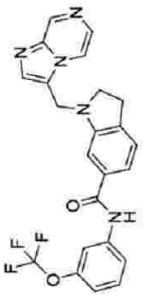
実施例No.	分析データ
41	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.55 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.07 - 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R =3.05 min; m/z (M+1)=456.11

【０４７４】

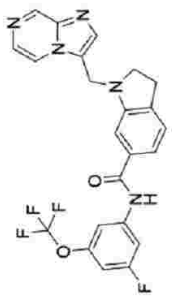
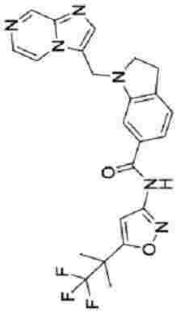
以下の化合物は、工程2で適当な対応する市販のアミンから出発して、実施例41の工程1～2について記載されているように、トランスアミド化を介して調製した。

【０４７５】

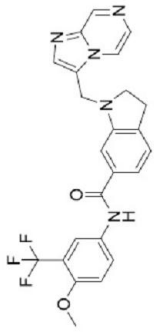
【表５０－１】

実施例No	構造	量 SM	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
42		0.075 g	0.061 g (Y=57.3 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.38 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R =2.76 min; m/z (M+1)=438.11
43		0.07 g	0.035 g (Y=34 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.34 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.99 - 7.93 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.48 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.23 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 16) t_R =2.89 min; m/z (M+1)=454.03

【表５０－２】

44		0.05 g	0.046 g (Y=60 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.81 – 7.70 (m, 2H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.25 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 14) t_R =2.18 min; m/z (M+1)=472.03
45		0.05 g	0.058 g (Y=76 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.31 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.24 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.58 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Method 10) t_R =2.68 min; m/z (M+1)=471.26

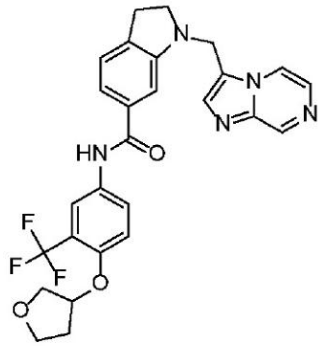
【表５０－３】

46		0.07 g	0.060 g, (Y=56.5)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.18 (s, 1H), 9.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.24 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 10) t_R =2.59 min; m/z (M+1)=468.02

【０４７６】

実施例４７：１-(イミダゾ[１,２-ａ]ピラジン-３-イルメチル)-Ｎ-[４-(オキセタン-３-イルメトキシ)-３-(トリフルオロメチル)フェニル]インドリン-６-カルボキサミド

【化９０】

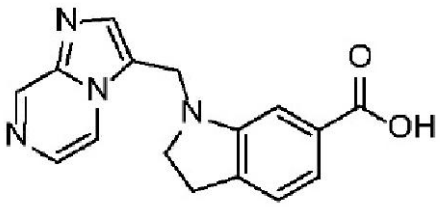


実施例 47

【０４７７】

工程１：１-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボン酸-中間体４１

【化９１】



【０４７８】

中間体４０(６８mg、0.21mmol)およびNaOH 1N(0.6ml)をrtで2h撹拌した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水で洗浄し、濾過し、真空下で乾燥させて、表題化合物(６５mg、１００%)を得た。

【０４７９】

工程２：１-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-[4-(オキセタン-3-イルメトキシ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]インドリン-6-カルボキサミド(実施例４７)

【０４８０】

DMF(0.6ml)中の中間体４１(６５mg、0.221mmol)およびHATU(１００.８mg、0.26)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(８５.６８mg、１２９.２mmol)を添加した。反応混合物を室温で１５分撹拌し、中間体１６(５５mg、0.221mmol)を添加した。反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌し、濃縮した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加した。二つの相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗生成物を、ACN/H_2O(10mM NH_4CO_3)で溶出させる逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物(１５.２８mg、１３.１%)を得た。

【０４８１】

【表５１】

実施例No.	分析データ
47	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=2.5, 9.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.71 (dd, J=6.0, 8.0 Hz, 2H), 4.47 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.32 (d, J=6.4 Hz, 2H), 3.47 – 3.38 (m, 1H), 3.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2H) LCMS (Method 2) t_R = 4.12min, m/z 524.3 [M+H]+

【０４８２】

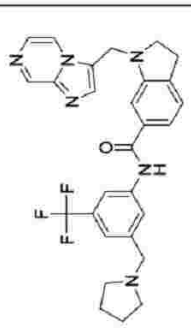
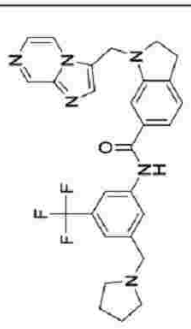
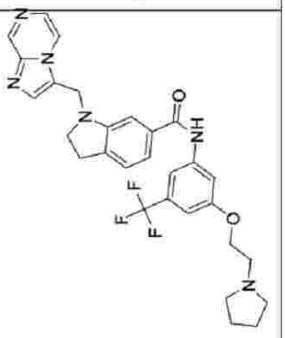
以下の化合物は、工程2の適当な対応するアミンから出発して、実施例47の工程1～2について記載されているように、アミド化を介して調製した。

【０４８３】

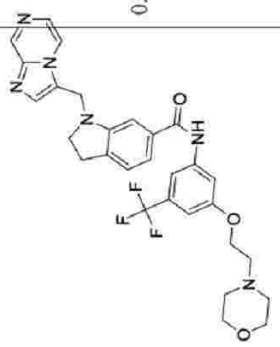
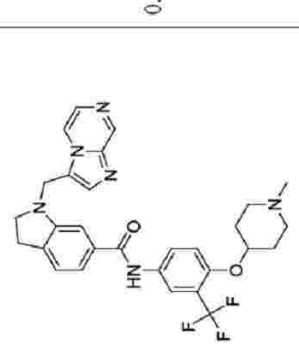
【表５２－１】

実施例No	構造	量SM(g)	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
48		0.060	0.013 g (Y=19%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (1H, s), 9.11 (1H, d, J=1.5 Hz), 8.50 (1H, dd, J=1.5, 4.6 Hz), 8.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.06 (1H, dd, J=1.9, 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J=4.6 Hz), 7.87 (1H, s), 7.73 - 7.70 (1H, m), 7.41 - 7.33 (2H, m), 7.23 (1H, d, J=7.5 Hz), 4.80 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.27 (2H, t, J=7.6 Hz), 2.95 (2H, t, J=8.3 Hz), 2.20 (6H, s) LCMS (Method 2) t_R= 2.93 min, m/z 495 $[M+H]^+$
49		0.100	0.010 g (Y=13%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 3H), 7.24 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.63 - 3.59 (m, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.27 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.38 (m, 4H) LCMS (Method 2) t_R = 3.13 min, m/z 537.3 $[M+H]^+$

【表５２－２】

50		0.10	0.012 g (Y=16%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.34 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.47 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 4H) LCMS (Method 2) t_R = 3.21 min, m/z 521.4 [M+H]+
51		0.10	0.005 g (Y=7%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.35 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.34 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H) LCMS (Method 2) t_R = 3.09 min, m/z 495.3 [M+H]+
52		0.04	0.007 g (Y=31%)	prep HPLC(ルナフェニルヘキシル21.2x150mm, 10um 20-80% MeOH / H2O (0.1% FA), 20ml/min, RT)、次に凍結乾燥	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.16 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 4H), 2.95 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.83 (t, J=5.8 Hz, 2H), 1.73 - 1.68 (m, 4H) LCMS (Method 2) t_R = 3.36 min, m/z 551 [M+H]+

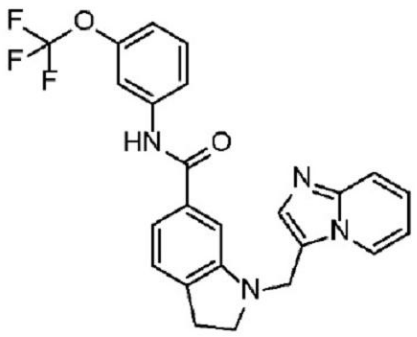
【表５２－３】

53		0.04	0.009 g (Y=12%)	prep HPLC (Sunfire C18 19x150mm, 10um 5-60% ACN / H20 (0.1% FA), 20ml/min, RT	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.6, 4.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.18 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.59 (t, J=4.6 Hz, 4H), 3.26 (t, J=10.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.74 (t, J=5.6 Hz, 2H), 2.53–2.51 (m, 4H) LCMS (Method 2) t_R = 3.24min, m/z 567 $[M+H]^+$
54		0.06	0.007 g (Y=5%)	prep HPLC ギ酸塩	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.18 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.99 – 7.95 (m, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.62 – 4.56 (m, 1H), 3.26 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.95 (t, J=7.9 Hz, 2H), 2.29 – 2.22 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.75 – 1.66 (m, 2H). One. LCMS (Method 2) t_R = 3.17min, m/z 551.4 $[M+H]^+$

【０４８４】

実施例５５：１-(イミダゾ[１,２-ａ]ピリジン-３-イルメチル)-Ｎ-(３-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化９２】

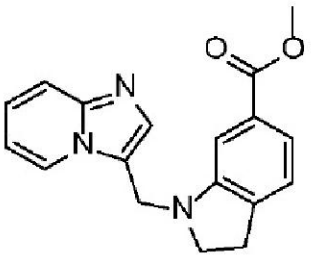


実施例 55

【０４８５】

工程１：メチル 1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキシレート-中間体４２

【化９３】



【０４８６】

メチル インドリン-6-カルボキシレート(1g、5.64mmol)、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-カルボアルデヒド(0.825g、5.64mmol)酢酸(0.646ml、11.29mmol)、硫酸マグネシウム(1.358g、11.29mmol)およびDCM(56.4 ml)をフラスコに入れ、反応混合物をrtで2h撹拌し、次に、STAB(2.392g、11.29mmol)を添加した。撹拌を翌日まで続けた。$NaHCO_3$飽和溶液を添加した。DCMで抽出を行った。溶媒を減圧下で除去した。粗製材料を、DCM/MeOH 95.5で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(760mg、43%)を得た。

【０４８７】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.36 (dt, J = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.35 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.20 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.91 (t, J = 8.3 Hz, 2H).

【０４８８】

工程２：1-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例55)

【０４８９】

無水THF(1139μl)中の3-(トリフルオロメトキシ)アニリン(121mg、0.683mmol)の溶液を-78℃に冷却した。次に、nBuLi(ヘキサン中2.5M)(228μl、0.569mmol)を添加した。混合物を25分撹拌し、次に、無水THF(1139μl)中の中間体42(70mg、0.228mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃で撹拌し、室温でゆっくりと温めた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水およびDCMを反応混合物に添加した。二つの相を分離し、水相をDCMでもう一度抽出した。有機相を一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗製材料を、DCM/MeOH(95:5)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(87mg、84%)を得た。

【０４９０】
【表５３】

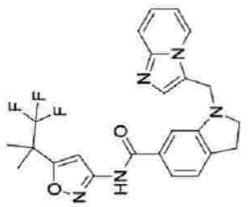
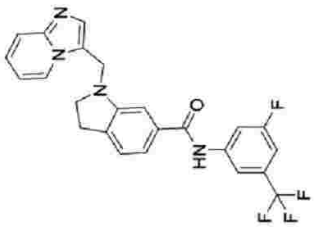
実施例No	分析データ
55	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 8.38 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.33 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =2.23 min; m/z (M+1)=453.12

【０４９１】
以下の化合物は、工程2における適当な対応する市販のアミンから出発して、実施例55の工程1～2について記載されているように、トランスアミド化を介して調製した。
【０４９２】

【表５４－１】

実施例 N°	構造	量 SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
56		0.07 g	0.045 g (Y=41 %)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.49 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.09 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R =1.94 min; m/z (M+1)=471.06
57		0.07 g	0.068 g (Y=68 %)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.36 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 3H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 - 6.94 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.3 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =2.16 min; m/z (M+1)=437.13

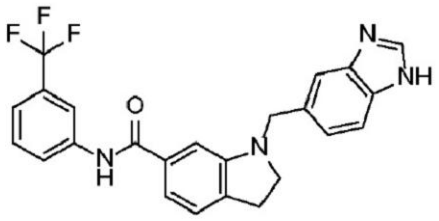
【表５４－２】

58		0.07 g	0.025 g (Y=23 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 11.29 (s, 1H), 8.40 – 8.34 (m, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 7.3, 6.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.21 (t, 2H), 2.91 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 1.59 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Method 1) t_R =2.14 min; m/z (M+1)=470.12
59		0.07 g	0.025 g (Y=23 %)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.54 (s, 1H), 8.38 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.08 – 7.98 (m, 2H), 7.61 (t, J = 4.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.34 – 7.18 (m, 3H), 7.00 – 6.93 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.22 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 8.2 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 5) t_R =1.85 min; m/z (M+1)=455.06

【０４９３】

実施例６０：１-((１Ｈ-ベンゾ[ｄ]イミダゾール-５-イル)メチル)-Ｎ-(３-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化９４】

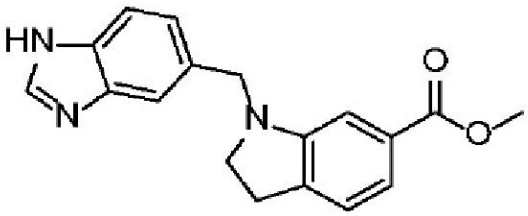


実施例 60

【０４９４】

工程1：メチル 1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)インドリン-6-カルボキシレート-中間体43

【化９５】



【０４９５】

メチル インドリン-6-カルボキシレート ヒドロクロライド(1.5g、7.02mmol)、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボアルデヒド(1.026g、7.02mmol)および硫酸マグネシウム(1.690g、14.04mmol)を、アルゴン下でフラスコに入れた。無水DCM(46.8ml)を添加し、次いでAcOH(0.804ml、14.04mmol)を添加した。反応混合物をRTで2h撹拌した。次に、STAB(5.21g、24.57mmol)を添加し、反応混合物をRTで一晩撹拌した。反応混合物をDCMで希釈し、$NaHSO_3$の10%aqua溶液を添加した。この混合物を20分撹拌し、相分離を行った。有機相を$NaHSO_3$の10%水溶液で三回洗浄した。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、DCM/MeOH(1:0～1:1)で溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィーを介して精製した。得られた固体を水で粉砕して、表題化合物(1.068g、49.5%収率)を得た。

【０４９６】

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.32 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (td, J = 7.9, 1.5 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.37 (t, 2H), 2.97 (t, J = 8.5 Hz, 2H).

【０４９７】

工程2：1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例60)

【０４９８】

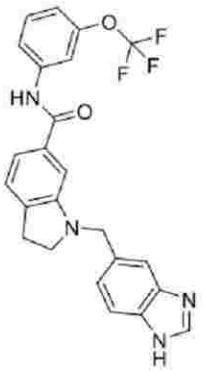
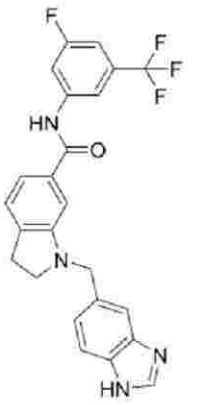
無水THF(1.220ml)中の3-(トリフルオロメチル)アニリン(0.091ml、0.732mmol)の溶液を-78℃に冷却した。次に、nBuLi(ヘキサン中2.5M)(0.244ml、0.610mmol)を添加した。混合物を25分撹拌し、次に、無水THF(1.2ml)中の中間体43(0.075g、0.244mmol)の溶液を滴下した。混合物を-78℃で撹拌し、室温でゆっくりと温めた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水および酢酸エチルを反応混合物に添加した。二つの相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。有機相を一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。粗生成物を、ACN、H_2O+0.05% NH_3で溶出させる分取HPLCを介して精製して、表題化合物(0.044g、41.3%収率)を得た。

【０４９９】
【表５５】

実施例No	分析データ
60	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.32 (s, 1H), 8.20 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.46 - 7.39 (m, 1H), 7.28 - 7.15 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 10) t_R =1.81 min; m/z (M+1)=437.05

【０５００】
以下の化合物は、工程2で適当な対応する市販のアミンから出発して、実施例60の工程1～2について記載されているように、トランスアミド化を介して調製した。
【０５０１】

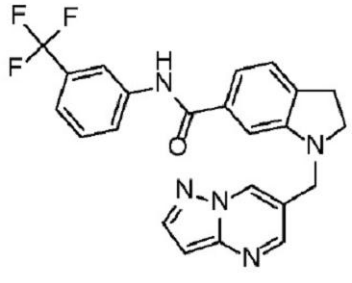
【表５６】

実施例 No	構造	量 SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
61		0.07 g	0.032 g (Y=31 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.27 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.15 (m, 4H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.38 (t, 2H), 2.97 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 10) t_R =1.88 min; m/z (M+1)=453.07
62		0.075 g	0.061 g (Y=55 %)	Prep HPLC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.27 - 7.16 (m, 4H), 4.48 (s, 2H), 3.39 (t, 3H), 2.98 (t, J = 8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 10) t_R =1.99 min; m/z (M+1)=454.79

【０５０２】

実施例63：1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミドの調製

【化９６】



実施例 63

【０５０３】

工程１：１-(ピラゾロ[１,５-a]ピリミジン-６-イルメチル)-N-(３-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド(実施例６３)

【０５０４】

MeOH(５ml)中で１-(tert-ブトキシカルボニル)-インドリン-６-カルボン酸から出発して実施例３２の工程１～２に記載されているようにして得られたピラゾロ[１,５-a]ピリミジン-６-カルボアルデヒド(２４mg、０.１６３ mmol)、N-(３-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド(５０mg、０.１６３mmol)の溶液に、チタン(IV)イソプロポキシド(１３９mg、０.４８９)を添加し、混合物を２h還流させた。反応物を室温に冷却し、$NaBH_3CN$(２６mg,０.４０７mmol)を添加し、撹拌を室温で一晩続けた。反応を水でクエンチし、セライトで濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ACN/H_2O(０.１%FA)で溶出させる逆相分取HPLCにより精製して、表題化合物(１５mg、３９%)を得た。

【０５０５】

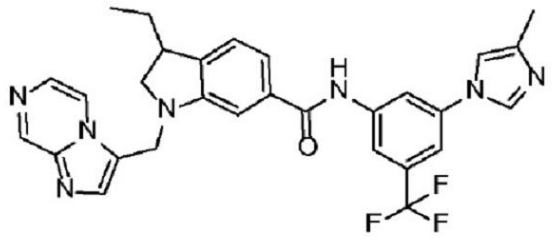
【表５７】

実施例No	分析データ
63	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.37 (s, 1H), 9.17 – 9.16 (m, 1H), 8.64 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.61 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.76 – 6.75 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.42 (t, J=8.4 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.3 Hz, 2H). LCMS (Method 2): t_R = 5.10 min, m/z 438.3 [M+H]+.

【０５０６】

実施例６４：３-エチル-１-(イミダゾ[１,２-a]ピラジン-３-イルメチル)-N-(３-(４-メチル-１H-イミダゾール-１-イル)-５-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化９７】

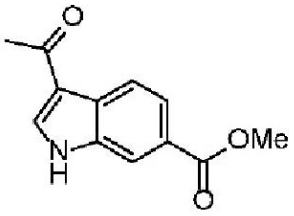


実施例 64

【０５０７】

工程１：メチル ３-アセチル-１H インドール-６-カルボキシレート-中間体６６

【化９８】



【０５０８】

ＤＣＭ(１００.００ｍＬ)中のアルミニウムクロライド(９.１３ｇ、６８.５ｍｍｏｌ、２.４０ｅｑ)およびアセチルクロライド(２.４ｍＬ、３４.３ｍｍｏｌ、１.２０ｅｑ)の懸濁液に、メチル インドール-６-カルボキシレート(５.００ｇ、２８.５ｍｍｏｌ、１.００ｅｑ)を添加し、混合物を室温で１ｈ撹拌した。混合物を氷上にかけ、酢酸エチル(ｘ３)で抽出した(セライトで濾過が必要)。有機抽出物を一緒にし、塩水で洗浄し、乾燥させた(Na_2SO_4)。溶媒を蒸発させ、残渣をエーテル下で粉砕し、濾過して、表題化合物(１.１９ｇ、１８％)を得た。

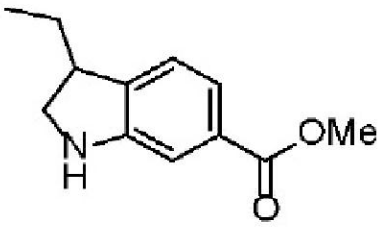
【０５０９】

LCMS (Method 21 Report) t_R=1.04 min, m/z (M+1)= 218.1

【０５１０】

工程２：メチル ３-エチルインドリン-６-カルボキシレート-中間体６７

【化９９】



【０５１１】

トリエチルシラン(１４ｍＬ、９０.３ｍｍｏｌ、１８.０ｅｑ)を、ＴＦＡ(１６ｍＬ、０.２１４ｍｏｌ、４２.６ｅｑ)中の中間体６６(１.０９ｇ、５.０２ｍｍｏｌ、１.００ｅｑ)の懸濁液に添加し、混合物を１８ｈ撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を$NaHCO_3$溶液およびＤＣＭの間で分配した。有機抽出物を一緒にし、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣を、シクロヘキサン中の５０％ＥｔＯＡＣで溶出させるＦＣＣにより精製して、表題化合物(０.３１ｇ、２９％)を得た。

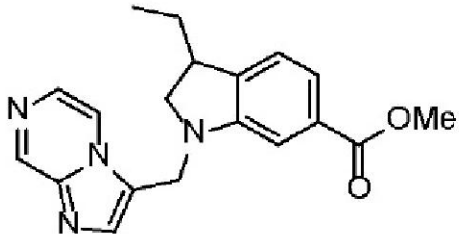
【０５１２】

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 - 7.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 3.74 - 3.69 (m, 1H), 3.30 - 3.19 (m, 2H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 1H), 1.01 - 0.96 (m, 3H).

【０５１３】

工程３：メチル ３-エチル-１-(イミダゾ[１,２-ａ]ピラジン-３-イルメチル)インドリン-６-カルボキシレート 中間体-６８

【化１００】



【０５１４】

STAB(613mg、2.89mmol、2.00eq)を、DCM(5.00mL)中のイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-カルボアルデヒド(266mg、1.81mmol、1.25eq)、中間体67(297mg、1.45mmol、1.00eq)、酢酸(15uL)および硫酸マグネシウム(697mg、5.79mmol、4.00eq)の混合物に添加し、混合物を5h撹拌した。混合物を$NaHCO_3$溶液およびDCM(x3)の間で分配した。有機抽出物を一緒にし、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣を、DCM中の1%MeOHで溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(382mg、83%)を得た。

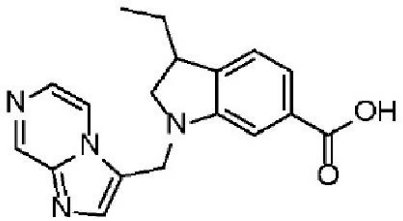
【０５１５】

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3) d 9.14 (s, 1H), 8.08 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.79 - 7.78 (m, 1H), 7.53 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.35 (m, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 4.70 - 4.65 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 3.92 - 3.91 (s, 3H), 3.32 - 3.26 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 1H), 1.56 - 1.44 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H).

【０５１６】

工程4：エチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボン酸-中間体69

【化１０１】



【０５１７】

LiOH(54mg、2.27mmol、2.00eq)を、MeOH(2.00mL)および水(0.50mL)中の中間体68(382mg、1.14mmol、1.00eq)の溶液に添加し、混合物を50℃で64h撹拌した。混合物を室温に冷却し、HCl(1M;2.27ml、2.27mmol)を添加した。反応混合物を凍結乾燥させた。得られた材料を、シリカゲル(40gカートリッジ、0～100% DCM中DCM/MeOH 1:5)上のFCCにより精製して、表題化合物(249mg、61%)を得た。

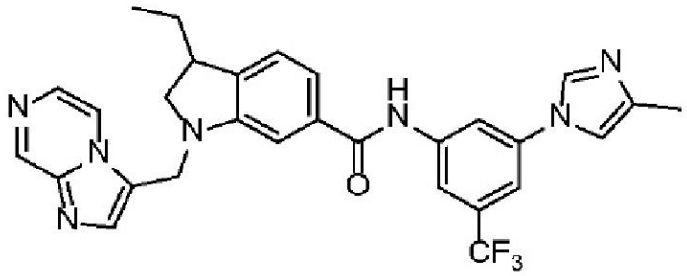
【０５１８】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 9.38 (d, J=1.0 Hz, 1H), 8.69 - 8.67 (m, 1H), 8.21 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 2H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 4.93 - 4.86 (m, 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 3.70 (br s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.16 - 3.07 (m, 1H), 2.93 (t, J=8.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.72 (m, 1H), 0.89 - 0.83 (m, 3H).

【０５１９】

工程5：3-エチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド-中間体70

【化１０２】



【０５２０】

塩化チオニル(0.79mL、10.9mmol、50.0eq)を、中間体69(70mg、0.217mmol、1.00eq)に添加し、混合物を10分攪拌した。混合物を減圧下乾燥させて、中間体の酸クロライドを得た。材料をDCM(2mL)に懸濁させ、3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(105mg、0.434mmol、2.00eq)を添加し、混合物を20分攪拌し、一晩置いた。混合物を減圧下で乾燥させ、残渣をSCX-2(10g)カートリッジに通し、MeOH(30mL)で溶出し、次いで2M メタノール性アンモニア溶液(50mL)で溶出した。アンモニア溶液の溶出腋を一緒にし、減圧下で濃縮した。逆相分取HPLCによる精製により表題化合物(7.96mg、6.7%)を得た。

【０５２１】

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.54 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.49 - 8.47 (m, 1H), 8.31 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 - 7.50 (m, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 - 3.39 (m, 1H), 3.20 - 3.12 (m, 1H), 2.98 - 2.93 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.53 - 1.45 (m, 1H), 0.91 - 0.85 (m, 3H).

【０５２２】

工程6:3-エチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例64)

【０５２３】

実施例64は、中間体70のラセミ体混合物に対してキラル分取SFC精製(Waters/Thar SFCシステム、YMC Cellulose-Cカラムを使用、40/60 IPA(0.1%ジエチルアミン)/ヘプタン イソクラティックラン、1.0 ml/min)行うことにより、単一エナンチオマー(第2溶出)として得た。

【０５２４】

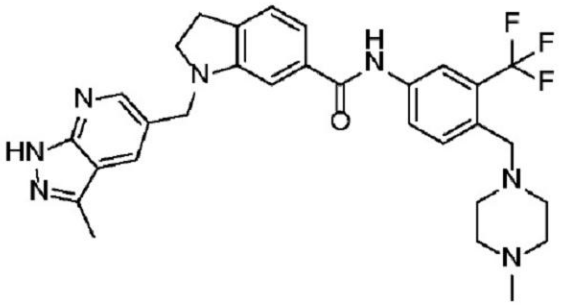
【表５８】

実施例No	分析データ
64	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 8.31 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.51 – 7.49 (m, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.87 (d, J=15.3 Hz, 1H), 4.73 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 1H), 2.96 (dd, J=7.5, 8.7 Hz, 1H), 2.20 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.55 – 1.45 (m, 1H), 0.88 (t, J=7.4 Hz, 3H). LC–MS (ESI): (Method 2) t_R=3.64 min; m/z (M+1)= 546.5 Chiral analysis (DFC, Method described above): t_R 9.8 min, ee >99.9%

【０５２５】

実施例65：3-エチル-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミドの調製

【化１０３】

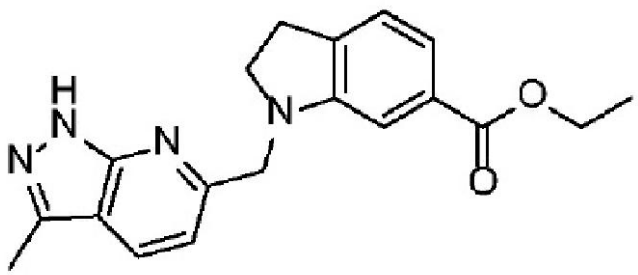


実施例 65

【０５２６】

工程1：エチル 1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)メチル)インドリン-6-カルボキシレート酸-中間体71

【化１０４】



【０５２７】

STAB(1108mg、5.23mmol、2.00eq)を、DCM(15.00mL)中の3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-カルボアルデヒド(527mg、3.27mmol、1.25eq)、エチルインドリン-6-カルボキシレート(500mg、2.61mmol、1.00eq)、酢酸(15uL)および硫酸マグネシウム(1259mg、10.5mmol、4.00eq)の混合物に添加し、混合物を室温

で5h撹拌した。混合物を$NaHCO_3$溶液およびDCM(x3)の間で分配した。有機抽出物を一緒にし、乾燥させ(Na_2SO_4)、蒸発させた。残渣をエーテル下で粉砕し、濾過して、表題化合物(785mg、89%)を得た。

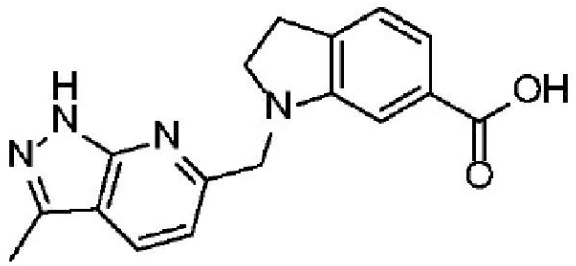
【0528】

LCMS (Method 21) t_R =1.41 min, m/z (M+1)= 337.2

【0529】

工程2：1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)メチル)インドリン-6-カルボン酸-中間体72

【化105】



【0530】

NaOH(192mg、4.80mmol、2.13eq)を、MeOH(10.00mL)および水(0.50mL)中の中間体71(758mg、2.25mmol、1.00eq)の溶液に添加し、混合物を50℃で64h撹拌した。混合物をrtに冷却し、1M HCl(4.8mL、4.80mmol、2.13eq)を滴下し、固体の沈殿を得て、それを濾過し、アセトン(4mL)で洗浄して、表題化合物(652mg、94%)を得た。

【0531】

LCMS (Method 21) t_R 0.77 min, m/z (M+1) =309.2

【0532】

工程3：1-((3-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル)-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド(実施例 65)

【0533】

DMF(0.1M濃度)中の中間体72(50mg、0.162mmol)およびHATU(74mg、0.194mmol)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(84μL、0.480mmol)を添加した。反応混合物を室温で15分撹拌し、次に、4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン(53mg、0.195mmol eq)を添加した。反応混合物をMeOHで前処理した5gのIsolute SCX-IIカートリッジに適用し、MeOHで洗浄し、次に、2M NH3/MeOHで溶出させた。2M NH_3/MeOH溶出腋を減圧で濃縮した。逆相分取HPLC(Xbridgeフェニル19x150mm、10μm 40～100% MeOH/H_2O(10mM NH_4HCO_3)、20mL/min、RT)による精製により表題化合物(33.59mg、36%)を得た。

【0534】

【表５９】

実施例No.	分析データ
65	^{1}H NMR (400 MHz、DMSO) δ 13.21 (s、1H)、10.31 (s、1H)、8.54 (d、J=2.0 Hz、1H)、8.22 - 8.19 (m、2H)、8.04 (dd、J=2.0、8.5 Hz、1H)、7.70 (d、J=8.6 Hz、1H)、7.31 - 7.27 (m、2H)、7.21 (d、J=7.5 Hz、1H)、4.51 (s、2H)、3.57 (s、2H)、3.38 - 3.31 (m、2H)、2.98 (t、J=8.3 Hz、2H)、2.47 - 2.31 (m、7H)、2.17 (s、3H)。LCMS (Method 2) $t_{R=}$ 3.52 min、m/z (M+1)= 564.5

【０５３５】

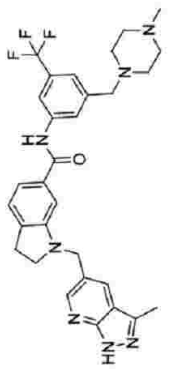
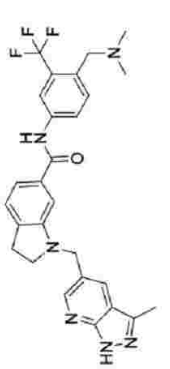
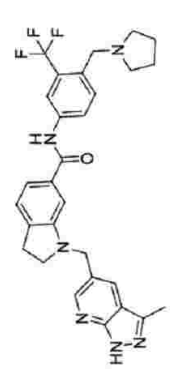
以下の化合物は、工程3において先に合成したアミンまたは市販のアミンを用いて、実施例65の工程1～3について記載されているように、アミド化を介して調製した。このような手順は、マイナーな変化を伴うことがある。場合によっては、カップリング剤(例えば、TCFHおよびメチルイミダゾール)、溶媒またはクロマトグラフィー精製条件が変更に関与する場合、そのような変更を表に報告した。

【０５３６】

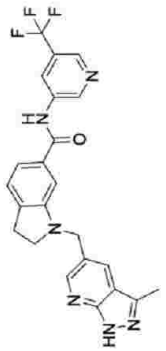
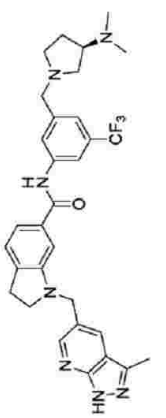
【表６０－１】

Ex. No	構造	量 SM	生成物の量(収率)	精製方法	分析データ
66		0.050 g of 中間体72 1.2 eq. アミン	0.076 g, (Y=8%).	Prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 - 8.17 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.33 - 7.30 (m, 2H), 7.23 - 7.20 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.50 - 2.45 (m, 4H), 1.76 - 1.71 (m, 4H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =3.54 min; m/z (M+1)= 535.3
67		0.050gの中間体 72 1.2 eq アミン 1-メチルイミダゾール TCFH DMF	0.019 g, (Y=28 %)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 - 13.19 (m, 1H), 11.13 - 11.11 (m, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 - 4.49 (m, 2H), 3.35 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.34 - 1.33 (s, 9H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =4.92 min; m/z (M+1)= 448.3

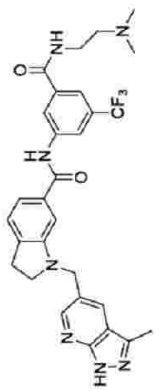
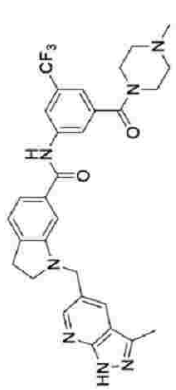
【表６０－２】

68		0.050gの中間体72 1.2eqアミン	0.011 mg, (Y=12%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.21 – 8.17 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 – 7.29 (m, 2H), 7.21 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.45 – 2.27 (m, 8H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.55 min; m/z (M+1)= 564.5
69		0.050gの中間体72 1.2eqアミン	0.015 g, (Y=18%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.22 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 2H), 8.05 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.33 min; m/z (M+1)= 509.3
70		0.050gの中間体72 1eq.アミン	0.019 g, (Y=22%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 2H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.70 (m, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.50 – 2.46 (m, 4H), 1.76 – 1.71 (m, 4H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.49 min; m/z (M+1)= 535.3

【表６０－３】

71		0.036gの中間体72 1.2eqアミン	0.003 g (Y=5%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.22 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 4.52 (s, 2H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 2H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 4.33 min; m/z (M+1)= 453.4
72		0.086gの中間体72 1eqのアミン TCFH, 1-メチルイミダゾール DMF	0.076 (Y=47%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.21 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.71 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.65 - 2.58 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 1H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.09 - 2.08 (m, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.68 - 1.59 (m, 1H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.13 min; m/z (M+1)= 578.4

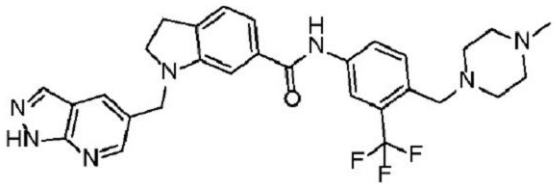
【表６０－４】

73		0.086gの中間体72 1.1eqアミン TCFH，1-メチルイミダゾール DMF	0.006 g (Y= 7%)	Prep HPLC, SCX	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.68 (t, J=5.8 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.43 – 3.36 (m, 4H), 3.00 (t, J=7.6 Hz, 2H), 2.46 (br s, 2H), 2.23 (s, 6H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =3.35 min; m/z (M+1)= 566.2
74		0.05gの中間体72 1.1eqのアミン TCFH，1-メチルイミダゾール DMF	0.02 g (Y: 26%)	Prep HPLC, SCX	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 2.99 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 4H), 2.22 (s, 3H). LCMS (Method 2): t_R 3.28 min, m/z 578.2 [M+H]+,

【０５３７】

実施例７５：１-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル-Ｎ-(４-((４-メチルピペラジン-１-イル)メチル)-３-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミドの調製

【化１０６】

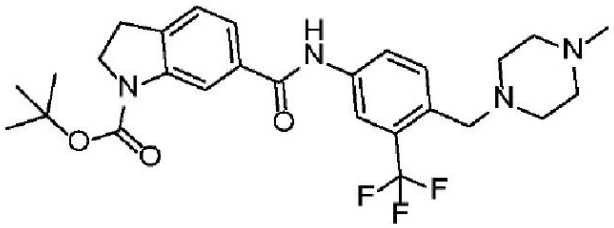


実施例 75

【０５３８】

工程1：tert-ブチル 6-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキサミド-中間体73

【化１０７】



【０５３９】

DMF(10mL)中の1-tert-ブトキシカルボニルインドリン-6-カルボン酸(1.00g、3.80mmol)および4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)アニリン(1.25g、4.56mmol)の懸濁液に、1-メチルイミダゾール(1.1mL、13.3mmol)およびTCFH(1.60g、5.70mmol)を添加した。反応混合物をrtで24h撹拌した。混合物を塩水(3x10mL)およびEtOAc(10mL)の間で分配した。有機相を乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を、DCM中の10% 2M NH_3/MeOHで溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(2.22g、100%)を得た。

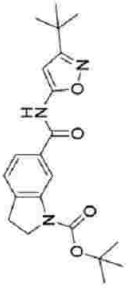
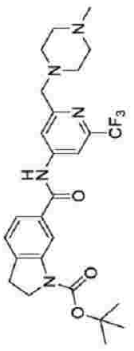
LCMS (Method 21) t_R =1.72 min, m/z (M+1)= 519

【０５４０】

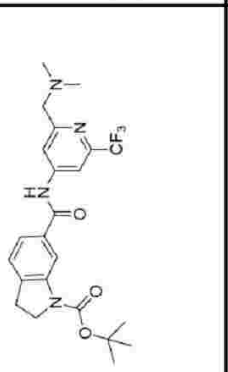
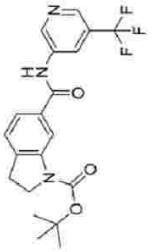
以下の中間体は、適切な市販のアミンまたは以前にシンテーゼ化したアミンを用いて、中間体73の工程1について記載されているように、アミド化を介して調製した。このような手順は、マイナーな変化を伴うことがある。場合によっては、カップリング剤(例えば、TCFHおよび1-メチルイミダゾールをHATUおよびDIPEAに置き換えた)、溶媒(DMFをACNに置き換えた)、またはクロマトグラフィー精製条件(例えば、prepHPLCまたはフラッシュクロマトグラフィー)の変更が含まれる場合、そのような変更を表に報告した。

【０５４１】

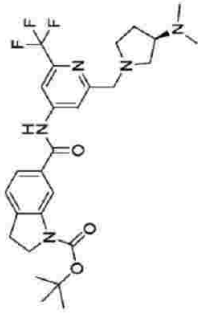
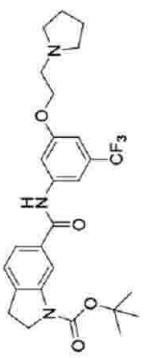
【表６１－１】

中間体 N°	中間体の名称	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
74	tert-ブチル 6-((3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.025 g 1.4 アミン	0. 02 g (Y: 54%)	FCC	LCMS (Method 21) - t_R =1.68 min; m/z (M+1)= 386.4
75	tert-ブチル 6-((2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.08g 1eq. 中間体 N ACN	0.054 g (Y: 34%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.88 (s, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.23 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.95 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.18 - 3.02 (m, 10H), 2.27 (brs, 3H), 1.53 (brs, 9H)

【表６１－２】

76	tert-ブチル 6-((2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.08 1 eq. 中間体 N ACN	0.07 g (Y=53%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.59 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.93 – 6.87 (m, 1H), 4.22 (s, 2H), 3.98 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 1.54 (s, 9H).
77	tert-ブチル 6-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.78 g 1.05 eq. アミン ACN	1.08 g (Y=81%)	FCC	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 10.74 (s, 1H), 9.19 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.70 – 8.68 (m, 1H), 8.64 – 8.60 (m, 1H), 8.22 (brs, 1H), 7.59 (dd, J=1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=7.8 Hz, 1H), 3.97 (t, J=8.8 Hz, 2H), 3.15 (t, J=8.7 Hz, 2H), 1.53

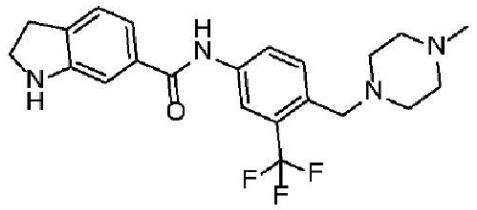
【表６１－３】

78	tert-ブチル (R)-6-((2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.3 g 1.05 eq. 中間体 R ACN	0.1 g (Y= 18%)	FCC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.90 (s, 1H), 8.32 – 8.22 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.00 (t, J=9.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.70 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.17 (t, J=8.6 Hz, 2H), 2.80 – 2.64 (m, 3H), 2.60 – 2.55 (m, 1H), 2.42 (dd, J=5.6, 7.7 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.96 – 1.87 (m, 1H), 1.72 – 1.63 (m, 1H), 1.55 (s, 9H).
79	tert-ブチル 6-((3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-1-カルボキシレート		0.18 g 1 eq. 中間体 I HATU, eq DIPEA DMF	0.1 g (Y=27%)	FCC	データなし

【０５４２】

工程２：N-((4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバモイル)インドリン-6-カルボキサミド(中間体８０)

【化１０８】



【０５４３】

トリフルオロ酢酸(3.3mL、42.8mmol)を、DCM(15mL)中の中間体73(2.22g、4.28mmol)の溶液に添加し、混合物を4h撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をSCX-2(25g)カートリッジに通し、MeOH(30mL)で溶出させ、次いで2M メタノール性アンモニア溶液(50mL)で溶出させた。アンモニア溶液の溶出腋を減圧下で濃縮して、残渣を得て、それをエーテル下で粉砕し、濾過して、表題化合物(1.47g、82%)を得た。

【０５４４】

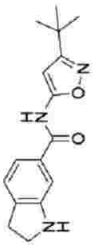
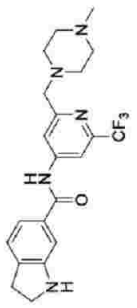
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 - 10.26 (m, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 1H), 8.01 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.68 - 7.65 (m, 1H), 7.16 - 7.15 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 3.48 (dt, J=1.4, 8.6 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 2H), 2.38 - 2.33 (m, 8H), 2.16 - 2.15 (m, 3H)

【０５４５】

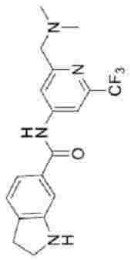
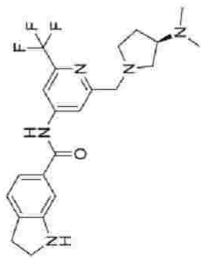
以下の中間体は、中間体80の工程2について記載されているように、酸性切断によって調製した。このような手順には若干の変更が含まれる場合がある。場合によっては、クロマトグラフィー精製条件(例えば、prepHPLCまたはフラッシュクロマトグラフィー)の変更が含まれる場合、そのような変更を表に報告した。

【０５４６】

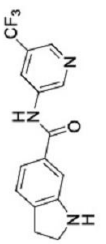
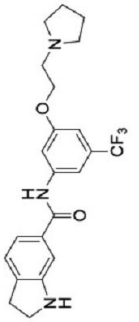
【表６２－１】

中間体 N°	中間体の名称	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
81	N-(3-(tert-ブチル)イソキサゾール-5-イル)インドリン-6-カルボキサミド		0.985 g	0.4 g (Y: 55%)	精製なし	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.85 (s, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 7.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.46 (t, J=8.1 Hz, 2H), 2.96 (t, J=8.5 Hz, 2H), 1.28 - 1.27 (s, 9H).
82	N-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド		0.05 g	0.02 g (Y=49%)	SCX	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.68 (s, 1H), 8.25 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J=1.2 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.49 (dt, J=1.5, 8.6 Hz, 2H), 3.02 - 2.95 (m, 2H), 2.46 - 2.31 (m, 8H), 2.17 (s, 3H)

【表６２－２】

83	N-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド		0.073 g	0.02 g (Y=33%)	SCX	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.66 (s, 1H), 8.23 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J=1.4 Hz, 1H), 6.87 - 6.86 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.56 (s, 2H), 3.48 (dt, J=1.7, 8.8 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.5 Hz, 2H), 2.23 (s, 6H).
84	(R)-N-(2-((3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミド		0.11 g	009 g (Y=99%)	SCX	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.67 (s, 1H), 8.24 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 3.78 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J=14.7 Hz, 1H), 3.48 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.98 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.78 - 2.62 (m, 4H), 2.39 (dd, J=5.9, 7.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.93 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H).

【表６２－３】

85	N-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)インドリン-6-カルボキサミド		1 g	0.67 g (Y= 88%)	SCX	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) d 10.55 (s, 1H), 9.19 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.67 (dd, J=0.8, 1.9 Hz, 1H), 8.65 - 8.61 (m, 1H), 7.22 -7.15 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.49 (dt, J=1.8, 8.6 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.6 Hz, 2H)
86	N-(3-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド		0.1 g	0.04 g (Y= 50%)	FCC	LCMS (Method 22) t_R:1.69 min, m/z (M+1)= 420.3

【０５４７】

工程３：１-((１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-イル)メチル-Ｎ-(４-((４-メチルピペラジン-１-イル)メチル)-３-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-６-カルボキサミド、実施例７５

【０５４８】

ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(５０.４ｍｇ、０.２３８ｍｍｏｌ)を、ＤＣＭ(１５.００ｍＬ)中の１Ｈ-ピラゾロ[３,４-ｂ]ピリジン-５-カルボアルデヒド(２２ｍｇ、０.１４９ｍｍｏｌ)、中間体８０(５０ｍｇ、０.１１９ｍｍｏｌ)、酢酸(０.０００１ｍｍｏｌ、７μＬ ｅｑ)および$MgSO_4$(１１７.３２ｍｇ、０.４７６ｍｍｏｌ)の混合物に添加し、混合物を、ＬＣＭＳが出発物質の消費を示

すまで、室温で撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$(aq)およびDCMの間で分配し、次に、DCMで再抽出した。有機抽出物を一緒にし、乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮した。粗生成物を、逆相HPLC(Xbridge フェニル19x150mm、10um 40～100% MeOH/H_2O(10mM NH_4CO_3)、20ml/min、RT)により精製して、表題化合物(50mg、76%)を得た。

【０５４９】

【表６３】

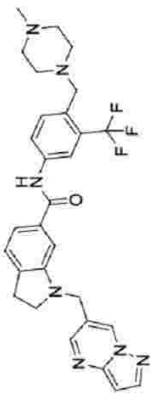
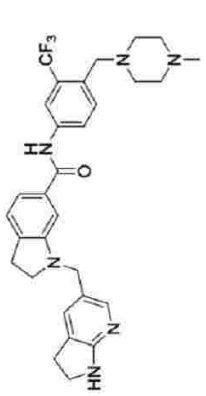
実施例 No.	分析データ
75	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.65 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.22 – 8.20 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J=1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 3H), 4.54 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.39 – 3.35 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.40 – 2.32 (m, 8H), 2.17 (s, 3H) LC–MS (ESI): (Method 2) t_R =3.46 min; m/z (M+1)= 550.2

【０５５０】

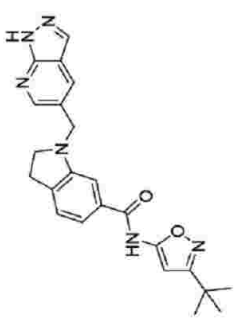
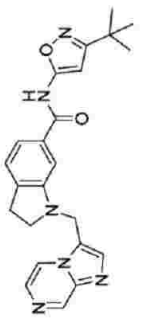
以下の化合物は、工程2において記載されている対応する中間体から出発して、実施例75の工程1～3について記載されているように、工程3における適切な対応する市販または合成されたカルバルデヒドを使用して、還元的アミノ化を介して調製した。還元剤(例えばSTABを$NaBH_3CN$に置き換えた)、溶媒(DCMをMeOHに置き換えた)、チタン(IV)イソプロポキシドの使用、またはクロマトグラフィー精製条件(例えばprepHPLCまたはフラッシュクロマトグラフィー)に変更がある場合、そのような変更を表に報告した。

【０５５１】

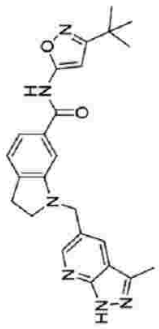
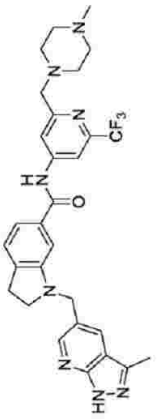
【表６４－１】

Ex. N°	構造	試薬の量	生成物の量 (収率)	精製方法	分析データ
76		0.04 g	0.033 g (Y: 62%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.32 (s, 1H), 9.16 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=1.9, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.29 (m, 2H), 7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J=0.9, 2.4 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.58 - 3.56 (m, 2H), 3.42 (t, J=8.6 Hz, 2H), 3.01 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 8H), 2.18 - 2.16 (m, 3H) LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =3.54 min; m/z (M+1)= 550.4
77		0.06 g	0.04 g (Y=54%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=2.0, 8.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.25 (dd, J=1.6, 5.5 Hz, 2H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.46 (t, J=8.5 Hz, 2H), 3.29 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.91 (m, 4H), 2.39 - 2.34 (m, 6H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 2.67 min; m/z (M+1)= 551.2

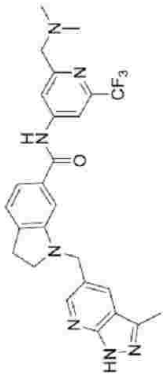
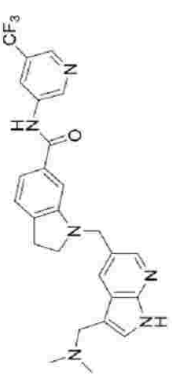
【表６４－２】

78		0.030 g	0.024 g (Y:54%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.68 - 13.64 (m, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.59 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.22 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (dd, J=1.2, 7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J=7.5 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 1.29 (s, 9H). [2H (3.35) LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 4.60 min; m/z (M+1)= 417.6
79		0.050 g	0.050 g (Y:68%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.88 - 7.87 (m, 1H), 7.46 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=1.5, 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.26 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.94 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 4.23 min; m/z (M+1)= 417.2

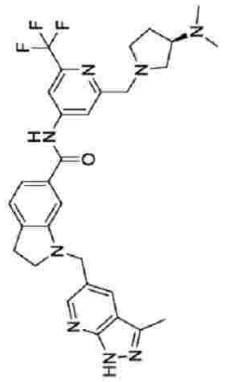
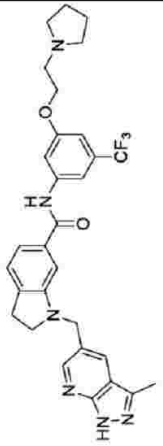
【表６４－３】

80		0.05 g	0.009 g (Y= 31%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 - 13.20 (m, 1H), 11.72 - 11.68 (m, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.98 (t, J=8.3 Hz, 2H), 1.30 - 1.29 (m, 9H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 4.72 min; m/z (M+1)= 431.2
81		0.02 g $NaBH_3CN$, $Ti(OiPr)_4$, AcOH アルデヒド DCM/MeOH	0.009 g (Y= 31%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.36 (m, 8H), 2.18 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R= 3.46 min; m/z (M+1)= 565.4

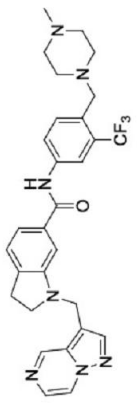
【表６４－４】

82		0.02 g $NaBH_3CN$, $Ti(OiPr)_4$, AcOH アルデヒド DCM/MeOH	0.006 g (Y= 21%)	prep HPLC	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.23 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 3.00 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.25 (s, 6H) LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.35 min; m/z (M+1)= 510.5
3		0.06 g STAB $Ti(OiPr)_4$, AcOH, アルデヒド DCM	0.04 g (Y= 43%)	prep HPLC	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.45 (d, J=1.4 Hz, 1H), 10.59 (s, 1H), 9.23 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.24 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.98 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H) LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =3.59 min; m/z (M+1)= 495.4

【表６４－５】

84		0.09 g STAB Ti(OiPr)4, AcOH, アルデヒド DCM	0.036 g (Y= 29%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 13.21 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.81 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.67 (m, 1H), 3.37 (t, J=8.1 Hz, 2H), 3.00 (t, J=8.3 Hz, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.59 - 2.54 (m, 1H), 2.40 (dd, J=6.4, 8.2 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.70 - 1.62 (m, 1H). 3H of LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =3.03 min; m/z (M+1)= 579.4
85		0.016 g $NaBH_3CN$, Ti(OiPr)4, アルデヒド MeOH	0.008 g (Y=12%)	prep HPLC	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.28 (s, 1H), 8.54 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.28 (d, J=8.7 Hz, 3H), 7.22 (d, J=7.4 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.16 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.99 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.82 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 1.72 - 1.68 (m, 4H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R = 3.86 min; m/z (M+1)= 565.2

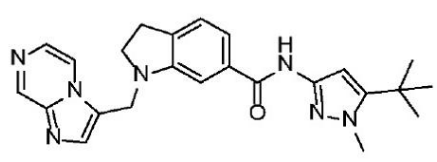
【表６４－６】

86		0.06 g $NaBH_3CN$, $Ti(OiPr)_4$, アルデヒド MeOH	0.01 g (Y= 27%)	Prep HPLC	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.29 (s, 1H), 9.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.75 (dd, J=1.5, 4.8 Hz, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 3H), 7.90 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.30 (d, J=8.2 Hz, 2H), 2.85 (t, J=8.2 Hz, 2H), 2.43 – 2.41 (m, 4H), 2.35 – 2.34 (m, 2H), 2.17 (s, 3H). LC-MS (ESI): (Method 2) t_R =3.44 min; m/z (M+1)= 550.5

【０５５２】

実施例87：N-(5-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)インドリン-6-カルボキサミドの調製:

【化１０９】



実施例87

【０５５３】

中間体41(40%、100mg、0.136mmol)を塩化チオニル(6.42mmol、0.46mL)に懸濁させ、反応混合物を50℃で2h撹拌した。反応混合物を室温まで放冷し、減圧下で濃縮した。残渣 をトルエンに懸濁させ、再濃縮して、中間体であるアシルクロライドを得た。

【０５５４】

ピリジン(0.1M濃度)中の5-tert-ブチル-1-メチル-ピラゾール-3-アミン(31mg、0.204mmol)の溶液に、アシルクロライドを添加した。反応混合物を、LCMSが出発物質の消費を示すまで、40℃で撹拌した。反応混合物を蒸発させ、MeOH(1mL)に溶解し、SCX-2(5g)カートリッジ上にロードし、それをMeOHで洗浄した。化合物を、メタノール性アンモニア(2M)を用いて溶出させ、塩基性溶液を蒸発させた。逆相分取HPLC Sunfire C18 19x150mm、10um 20～80% アセトニトリル/水(10mM NH_4HCO_3)、20ml/min、RT により精製し、次いで凍結乾燥させて、表題化合物(3.3mg、6%)を得た。

【０５５５】

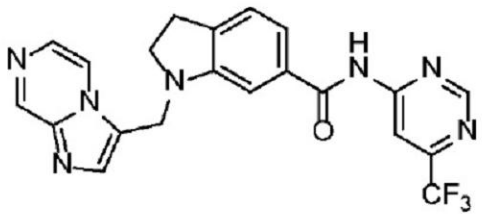
【表６５】

実施例 No.	分析データ
87	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 10.47 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.49 (dd, J=1.5, 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.51 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J=1.4, 7.6 Hz, 1H), 7.18 – 7.15 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.23 (t, J=7.8 Hz, 2H), 2.91 (t, J=8.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) LCMS (Method 2) t_R =3.50 min, m/z (M+1)= 430.3

【０５５６】

実施例88：-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)-N-(6-トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)インドリン-6-カルボキサミドの調製

【化１１０】



実施例 88

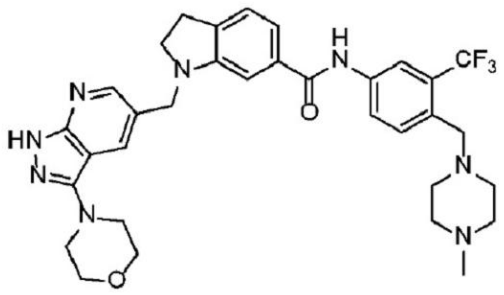
【０５５７】

塩化チオニル(0.40mL、5.44mmol、40.0eq)を中間体41に添加し、混合物を室温で15分撹拌した。混合物を減圧下で乾燥させ、残渣を乾燥DCM(2.00mL)に懸濁させた。別のフラスコ中に、THF(0.30mL、0.299mmol、2.20eq)中の1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドを、78℃の乾燥テトラヒドロフラン(2.00mL)中の6-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-アミン(27 mg、0.163 mmol、1.20 eq)の溶液に滴下し、混合物を15分撹拌し、次に、-78℃の酸クロライドの懸濁液に滴下した。反応混合物を室温まで温め、1h撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をMeOH(1mL)に溶解し、SCX-2(10g)カートリッジに通し、MeOH(30mL)で溶出し、次いで、2M メタノール性アンモニア溶液(20mL)で溶出した。アンモニア溶液の溶出腋を一緒にし、減圧下で濃縮した。残渣(113mg)を9:1 DMSO:水(1.0mL)に溶解し、逆相分取HPLC(Xbridgeフェニル19x150mm、10um 40～100% MeOH/H_2O (10mM NH4CO3)、20ml/min)による精製にかけて、表題化合物(13.04mg、21.04%)を得た。

【０５５８】
【表６６】

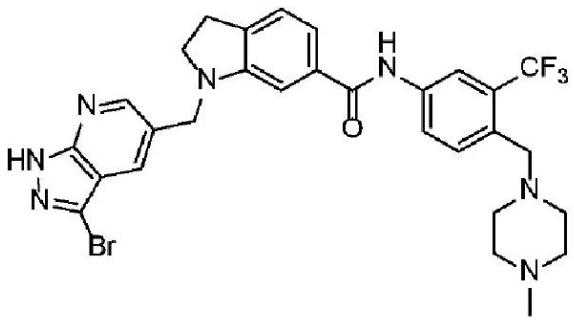
実施例No.	分析データ
88	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) d 11.61 – 11.58 (m, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.11 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.64 (d, J=1.1 Hz, 1H), 8.50 (dd, J=1.5, 4.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.88 (m, 1H), 7.57 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, J=1.5, 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.99 – 2.93 (m, 2H). LC–MS (ESI): (Method 2) t_R = 4.19 min; m/z (M+1)= 440

【０５５９】
実施例89：N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[(3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル]インドリン-6-カルボキサミドの調製
【化１１１】



実施例 89

【０５６０】
工程1：1-[(3-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル]-N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]インドリン-6-カルボキサミド-中間体87
【化１１２】

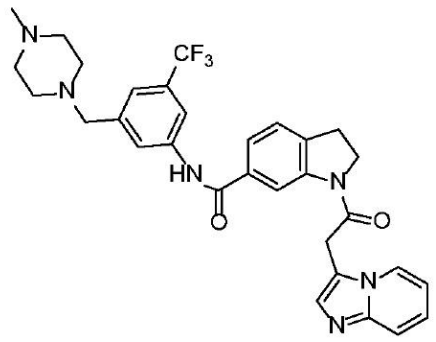


【０５６１】
DCM(0.1M濃度)中の中間体54(74mg、0.33mmol、1.1eq)の溶液に、中間体80(125mg、0.30mmol、1eq)、チタン(IV)イソプロポキシド(170.53mg、0.060mmol)および酢酸(63μL、0.90mmol)を添加した。反応混合物を室温で1h撹拌した。STAB(127.16mg 0.6mmol)を添加し、反応混合物をLCMSが出発物質の消費を示すまで、室温で撹拌して、中間体87(180mg、0.229mmol、77%)を得た。さらに精製することなく次の工程に進む。

【０５６２】
LCMS (Method 22): t_R =1.69 min, m/z (M+1)= 628/630
【０５６３】
工程2:N-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-[(3-モルホリノ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)メチル]インドリン-6-カルボキサミド(実施例75)
【０５６４】
1,4-ジオキサン(3.00mL)中の中間体87(80%、70mg、0.0891mmol)およびモルホリン(0.0086mL、0.0980mmol)の溶液をN_2でスパージングした。1M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(0.45mL、0.446mmol)を滴下し、得られた溶液を脱気した後、RuPhos Pd G3 (7.5mg、8.91μmol、0.1000eq)を添加した。混合物をキャッピングし、80℃まで1h加熱した。この試料を室温に冷却し、H_2O(1mL)でクエンチした。混合物をEtOAc(3x5mL)で抽出し、有機相を一緒にし、乾燥させ($MgSO_4$)、蒸発させた。残渣を、分取HPLC(Sunfire C18 19x150mm、10um 5～60% ACN/H_2O(0.1% FA)、20ml/min、RT)により精製した。得られた材料をDCM中の10%MeOHに溶解し、2g SCXカートリッジに適用した。カートリッジを50:50MeOH:DCMで洗浄し、その後、生成物をMeOH(20mL)中の1N NH_3で溶出させた。溶媒を高真空下で蒸発させて、表題化合物(12mg、21%)を得た。
【０５６５】
【表６７】

実施例No.	分析データ
89	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.61 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.48 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.23 – 8.20 (m, 1H), 8.06 – 8.03 (m, 1H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.78 (dd, J=4.7, 4.7 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.96 (dd, J=8.3, 8.3 Hz, 2H), 2.66 – 2.12 (m, 11H LCMS (Method 2) t_R 3.43 min, m/z (M+1) 635.42

【０５６６】
L_1が-C(O)NH-または-NHC(O)-である場合、-C(O)またはCH2-リンカーの代わりに、インドリン環とHy基の間に-C(O)CH2-リンカーを有する比較新規合成化合物。
【０５６７】
実施例C1:1-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アセチル)-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)インドリン-6-カルボキサミド
【化１１３】



実施例 C1

【０５６８】
2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)酢酸(0.042g、0.239mmol)をDMF(2.4ml)に溶解し、次に、TBTU(0.077g、0.239mmol)、TEA(0.067ml、0.478mmol)を添

加した。混合物を室温で15分撹拌し、次に、中間体25(0.1g、0.239mmol)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をDCM(5ml)および水(5ml)で希釈した。混合物を室温で15分で撹拌し、次に、相を分離し、有機相を塩水(2x15ml)で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。粗製材料をペンタンおよびDCM(97/3)の混合物で粉砕した。残渣を、ACN+0.1%NH_3、H_2O+0.1%NH_3で溶出させる分取HPLCにより精製して、表題化合物(26mg、19%)を得た。

【0569】

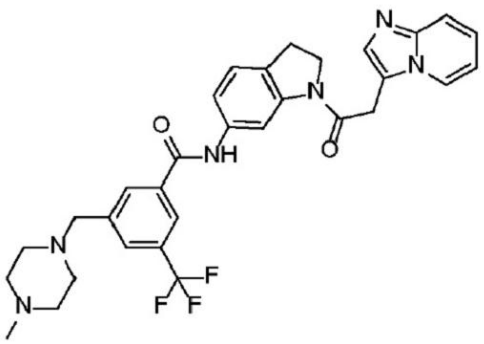
【表68】

実施例No	分析データ
C1	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO−d6) δ 10.48 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 − 7.60 (m, 1H), 7.61 − 7.53 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.29 − 7.18 (m, 1H), 6.92 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.33 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.32 (d, J = 27.0 Hz, 8H), 2.14 (s, 3H). 2 protons are hidden under water. LC−MS (ESI): (Method 3) t_R = 2.95 min; m/z (M+1)= 576.9

【0570】

実施例C2:N-(1-(2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)アセチル)インドリン-6-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド

【化114】



実施例C2

【0571】

2-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)酢酸(37.9mg、0.215mmol)、中間体29(90mg、0.215mmol)およびTEA(0.060ml、0.430mmol)を、DMF(0.2ml)およびDCM(0.6ml)に溶解し、次に、TBTU(69.1mg、0.215mmol)を添加した。反応はRTで16h行た。反応混合物をDCMで希釈し、次に、水(1x5mL)および塩水(1x5mL)で抽出した。水相を一緒にし、DCMで抽出した。有機相を一緒にし、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固させた。粗製材料を、DCM/MeOH(100:0～80:20)で溶出させるFCCにより精製して、表題化合物(83mg、67%)を得た。

【0572】

【表６９】

実施例No.	分析データ
C2	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO−d6) δ 10.39 (s, 1H), 8.41 – 8.36 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 6.91 (td, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.31 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.25−3.23 (m, 2H), 2.37 (s, 8H), 2.18 (s, 3H). LC−MS (ESI): (Method 3) t_R = 2.96 min; m/z (M−1)= 575.1

【０５７３】

本発明の化合物の薬理学的活性

インビトロアッセイ

結合アッセイ

【０５７４】

DDR1およびDDR2結合アッセイは、Life TechnologiesのLanthaScreen™ Europium Kinase Binding assayを用いて行った。アッセイ緩衝液(50mM HEPES pH 7.5、10mM MgCI2、1mM EGTA、0.01%BRIJ35)中、それぞれ20nMまたは10nMキナーゼ追跡子178と2nMユーロピウム標識抗GST抗体(Life Technologies)を含む、白色384ウェルOptiPlate(PerkinElmer)で、化合物を5nM DDR1(Carna Biosciences)または5nM DDR2(Life Technologies)と室温で1時間インキュベートした。Tecan Spark 20Mプレートリーダーを用いて、340nmで励起した後の蛍光発光665nm/615nmの比を求めた。IC50値は、GraphPad Prism 7.0ソフトウェアで、log(阻害剤)対反応という4パラメータモデルを用いて決定した。IC50値は、Cheng-Prusoff式(Ki=IC50/(1+[追跡子]/Kd))を用いてKiに変換した。

【０５７５】

DDR1細胞に基づくアッセイ

化合物によるDDR1受容体活性化の阻害は、PathHunter（登録商標） U2OS DDR1アッセイ(Eurofins DiscoverX)を用いて、製造元の指示に従って評価した。簡単に説明すると、U2OS-DDR1細胞を5000細胞/ウェルの密度で白色384ウェルプレートに播種し、37℃、5%CO_2で2時間インキュベートした。次に、細胞を様残な濃度の化合物で処理し、30分間インキュベートした後、ウシII型コラーゲン20μg/mlで刺激し、37℃、5%CO_2で一晩インキュベートした。PathHunter検出試薬をDiscoverX提供のプロトコールに従って調製し、このミックスを各ウェルに20μl/ウェルで添加した。プレートを暗所、室温で1時間インキュベートした後、プレートリーダーで発光シグナルを取得した。生データは、ビヒクル対照(0%で正規化)および陽性対照(100%で正規化；20μg/mlのコラーゲンIIで処理した細胞)に対して正規化し、IC50パラメーターは、GraphPad Prism 8.0ソフトウェアで、可変勾配を持つシグモイド用量反応曲線フィッティングを用いて計算した。

【０５７６】

DDR2細胞に基づいたアッセイ

化合物によるDDR2リン酸化の阻害を、HEK293T-DDR2組換え細胞を用いて、ホスホELISAアッセイにより評価した。簡単に説明すると、HEK293T-DDR2細胞をポリ-D-リジンコートした24ウェルプレートに250.000細胞/ウェルの密度で播種し、DMEM+10%FBS中、37℃、5%CO2で1.5時間インキュベートした。その後、培地を無血清DMEMに変え、細胞を3時間インキュベートした。次に、50μg/mlのウシII型コラーゲンでさらに3時間刺激する30分前に、試験化合物を異なる濃度で添加した。DDR2ホスホ-ELISAアッセイ(DuoSet IC Human Phospho-DDR2; R&D Systems)のために、製造元の指示に従って調製した60μl/ウェルの溶解緩衝液を添加することによってタンパ

ク質抽出物を得た。試料中のタンパク質濃度はBCAアッセイで測定し、ホスホ-DDR2のレベルはR&D Systemsの指示に従い測定した。生データは、最大阻害対照(0%の正規化)および陽性対照(100%の正規化；20μg/mlのコラーゲンIIで処理した細胞)に対して正規化し、IC50パラメーターは、GraphPad Prism 8.0ソフトウェアで、可変勾配によるシグモイド用量反応曲線フィッティングを用いて計算した。

【0577】

個々の化合物の結果は、DDR1受容体およびDDR2受容体に対する結合親和性(Ki)、およびDDR1受容体およびDDR2受容体に対する阻害活性に関する効力(IC50)の点で分類した表7に示す。

【0578】

【表７０－１】

実施例No	Ki DDR1	Ki DDR2	IC50 DDR1	IC50 DDR2
1	+++	+++	+++	+
2	+++	+++	+++	+++
3	+++	+++	+++	+
4	+++	+++	++	−
5	++	+	++	−
6	+++	+++	+++	+
7	+++	+++	+++	++
8	++	++	+	−
9	+++	+++	+++	+++
10	+++	+++	++	−
11	+++	+++	+	−
12	+++	+++	+	−
13	+++	+++	+	−
14	+++	+++	++	−
15	+++	+++	+	−
16	+++	+++	++	−
17	+++	+++	++	−
18	+++	+++	++	−
19	+++	+++	++	−
20	+++	+++	++	−
21	+++	+++	++	+++
22	+++	+++	+++	++
23	+++	+++	+	−
24	++	++	+++	−
25	+++	++	++	−
26	+++	+++	++	−
27	+++	+++	+++	+++
28	+++	++	+++	++
29	+++	+++	+	−
30	+++	+++	+++	−
31	+++	+++	+++	+
32	++	++	+++	−
33	+++	++	+	−
34	+++	+++	+++	++
35	+++	+++	+++	+++
36	+++	+++	+++	+
37	+++	+++	+++	+++
38	+++	+++	+++	+
39	++	+++	+++	++
40	++	+++	++	−

【表７０－２】

41	+++	+++	++	−
42	+++	+++	+++	−
43	+++	+++	++	−
44	+++	+++	+++	−
45	+++	+++	++	−
46	+++	++	+	−
47	+++	+++	++	−
48	+++	+++	++	−
49	+++	+++	+	−
50	+++	+++	++	−
51	+++	+++	++	−
52	+++	+++	+	−
53	+++	+++	+	−
54	+++	+++	+	−
55	+++	++	+++	−
56	+++	+++	++	−
57	++	+	++	−
58	++	+++	+++	−
59	+++	+++	+++	+
60	+++	+	+	−
61	++	++	+	−
62	++	+	+	−
63	+++	+++	+	−
64	+++	+++	++	−
65	+++	+++	+++	+
66	+++	+++	+++	−
67	+++	+++	+++	−
68	+++	+++	+++	−
69	+++	+++	+++	+++
70	+++	+++	++	−
71	+++	+++	+++	−
72	+++	+++	+++	−
73	+++	+++	+++	−
74	+++	+++	+++	−
75	+++	+++	+++	+++
76	+++	+++	+++	−
77	+++	++	+++	−
78	+++	+++	+++	−
79	+++	+++	+	−
80	+++	+++	+++	+++

【表７０－３】

81	+++	+++	+++	−
82	+++	+++	+++	−
83	+++	+++	+++	−
84	+++	+++	+++	−
85	+++	+++	+++	−
86	+++	+++	++	−
87	+++	+++	++	−
88	+++	+++	+	−
89	+++	+++	+++	+
90	+++	+++	+++	−
91	+++	+++	+++	−
92	+++	+++	++	−

+:50～80nMのKi
++:Ki 25～50nMのKi
+++: 25nM未満のKi
+:50～80nMのIC50
++: 25～50nMのIC50
+++:25nM未満のIC50
−:測定不可

【０５７９】
理解できるように、表7の化合物、すなわち本発明の化合物は、DDR1およびDDR2受容体のアンタゴニストとして良好な活性を示す。従って、本発明の化合物は、線維症、例えば肺線維症、特発性肺線維症(IPF)、肝線維症、腎線維症、眼線維症、心線維症、動脈線維症および全身性硬化症などのDDR受容体に関連する疾患、障害または状態の処置に効果的に使用することができる。

【０５８０】
比較例
実施例C1およびC2の化合物を上記と同じ結合アッセイで試験した。

【０５８１】
【表７１】
表8

実施例No	DDR1 Ki (nM)	DDR2 Ki (nM)
C1	58000	58000
C2	600	58000

【０５８２】
表7に示すように、本発明の化合物は、Kiとして表されるDDR1およびDDR2受容体に対する結合親和性ならびにDDR1およびDDR2受容体に対するIC50として表される阻害能の両方がともに80nM未満、ほとんどの化合物では50nM未満、さらには25nM未満である。逆に、表8に示すように、比較例C1およびC2は、DDR1受容体に対して600nMより高い結合親和性を有し、C1に対しては58000の結合親和性を有し、C1およびC2の両方ではDDR2受容体に対して58000の結合親和性を有する。これらのデータは、インドリン環とHy基との間に-CH2-C(O)-リンカーを特徴とする実施例C1およびC2の化合物とは逆に、本発明化合物においてその位置に-CH2-または-C(O)-リンカーが存在することが、予想外にも驚くべきことに、DDR1およびDDR2受容体に対する阻害活性の適切

な増加を決定することを示している。特に、インドリン基とHyとの間のリンカーのみが異なる本発明の実施例C1の化合物と、実施例14および11の化合物とを直接比較すると、実施例14および11においてそれぞれ-C(O)-および-CH2-リンカーが存在することが、DDR1およびDDR2受容体の両方に対する活性の予想外の顕著な増加を決定することを強調いている。

【０５８３】

同様に、インドリン基とHyとの間のリンカーだけが異なる本発明の実施例C2の化合物と実施例16の化合物との直接比較では、-C(O)-リンカーの存在がDDR1およびDDR2受容体の両方に対する活性の予想外の貴重な増加を決定することを強調している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/057939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/06 C07D403/14 C07D471/04 C07D487/04 A61K31/519
A61P11/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHU DONGSHENG ET AL: "2-Amino-2,3-dihydro-1 H -indene-5-carboxamide-Based Discoidin Domain Receptor 1 (DDR1) Inhibitors: Design, Synthesis, and in Vivo Antipancreatic Cancer Efficacy", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY , vol. 62, no. 16 22 August 2019 (2019-08-22), pages 7431-7444, XP055828051, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00365 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/a cs.jmedchem.9b00365 [retrieved on 2021-07-27] compound 7b ----- -/--	1-15

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [ ] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2022	08/07/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Grassi, Damian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/057939

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUO JING ET AL: "A patent review of discoidin domain receptor 1 (DDR1) modulators (2014–present)", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS , vol. 30, no. 5 3 May 2020 (2020-05-03), pages 341-350, XP055827937, GB ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1080/13543776.2020.1732925 Retrieved from the Internet: URL:https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/13543776.2020.1732925?needAccess=true [retrieved on 2021-07-27] compounds 10-12,21 -----	1-15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 403/06 (2006.01)		C07D	471/04	106C
A61K 9/12 (2006.01)		C07D	417/06	
A61P 43/00 (2006.01)		C07D	403/06	
A61P 19/04 (2006.01)		C07D	487/04	142
A61P 11/00 (2006.01)		C07D	487/04	141
A61P 1/16 (2006.01)		A61K	9/12	
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	43/00	111
A61P 27/02 (2006.01)		A61P	19/04	
A61P 9/00 (2006.01)		A61P	11/00	
A61K 31/437 (2006.01)		A61P	1/16	
A61K 31/4985 (2006.01)		A61P	13/12	
A61K 31/4725 (2006.01)		A61P	27/02	
A61K 31/4184 (2006.01)		A61P	9/00	
A61K 31/4178 (2006.01)		A61K	31/437	
A61K 31/496 (2006.01)		A61K	31/4985	
A61K 31/5377 (2006.01)		A61K	31/4725	
A61K 31/519 (2006.01)		A61K	31/4184	
A61K 31/506 (2006.01)		A61K	31/4178	
		A61K	31/496	
		A61K	31/5377	
		A61K	31/519	
		A61K	31/506	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

ーニ内

(72)発明者　ランカーティ，ファビオ
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者　リッツィ，アンドレア
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者　イオッティ，ニコロ
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者　ナイト，キース クリストファー
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者　マリンズ，トビー マシュー グローバー
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者　カラヴァイチク，アンナ
イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

(72)発明者　ホイッタカー，ベン ポール

イタリア４３１２２パルマ、ヴィア・パレルモ２６／ア、キエージ・フアルマチェウティチ・ソチエタ・ペル・アツィオーニ内

Ｆターム（参考） 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF02 FF03 GG01 GG04 HH04
4C063 AA01 AA03 BB03 BB09 CC25 CC26 CC62 DD06 EE01
4C065 AA03 AA04 BB04 BB05 BB06 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 HH04 HH06 JJ01 KK01 KK05 KK06 LL01 PP03 PP07 PP09 PP10 PP13 PP15 PP16 PP18 QQ05 QQ07
4C076 AA11 AA17 AA22 AA24 AA26 AA31 AA36 AA53 AA93 BB01 BB11 BB13 BB15 BB16 BB25 BB27 CC09 CC10 CC11 CC15 CC17 CC29
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 CB05 GA02 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16 MA01 MA04 MA13 MA17 MA22 MA23 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA59 MA66 NA14 ZA33 ZA36 ZA59 ZA75 ZA81 ZA96 ZC02