

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-508898
(P2025-508898A)

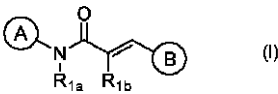
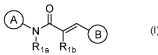
(43)公表日 令和7年4月10日(2025.4.10)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 209/34 (2006.01)		C 0 7 D 209/34		4 C 0 8 4	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)		A 6 1 P 25/00			
A 6 1 P 25/16 (2006.01)		A 6 1 P 25/16			
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 25/28			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全198頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-550797(P2024-550797)	(71)出願人	523072094		
(86)(22)出願日	令和5年3月2日(2023.3.2)		エヌアールジー セラピューティクス エ		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月22日(2024.10.22)		ルティーディー		
(86)国際出願番号	PCT/GB2023/050493		英国 エスジー1 2エフエックス ハーツ		
(87)国際公開番号	WO2023/166303		スティープニッジ スティープニッジ バ		
(87)国際公開日	令和5年9月7日(2023.9.7)		イオサイエンス カタリスト グネルス		
(31)優先権主張番号	2202921.9		ウッド ロード		
(32)優先日	令和4年3月2日(2022.3.2)	(74)代理人	100097456		
(33)優先権主張国・地域又は機関	英国(GB)		弁理士 石川 徹		
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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	(72)発明者	ニール ミラー		
	最終頁に続く		英国 エスジー1 2エフエックス ハーツ		
			スティープニッジ スティープニッジ バ		
			イオサイエンス カタリスト グネルス		
			ウッド ロード エヌアールジー セラピ		
			ューティクス エルティーディー		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 アクリルアミド化合物

(57)【要約】

本発明は、式(I)の化合物:
【化1】



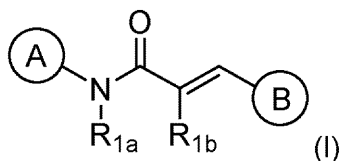
及び関連する態様に関する。
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I):

【化 1】



10

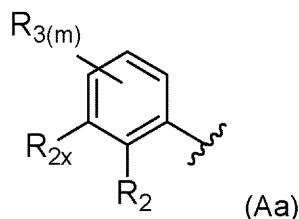
(式中:

 R_{1a} は、H又はメチルであり; R_{1b} は、H又はFであり;

Aは、基(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、又は(Ae)であり;

ここで、基(Aa)は:

【化 2】



20

(式中:

R_2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン(OH)、 C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OC_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(アリール)、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-4} アルケニルO(C_{3-6} アルキニル)、 C_{1-4} アルキレン(CO_2H); OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)、又は $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)であり;ここで、該アリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{2a}R_{2b}$ 、 SO_2R_{2c} 、及び $NHSO_2R_{2c}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

30

 R_{2a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{2b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

40

R_{2c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各 R_{2aa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;各 R_{2ab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;各 R_{2ac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;又は

R_{2ab} 及び R_{2ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4~10員ヘテロシクロアルキルを形成し;

 R_{2x} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり;

各 R_3 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり;

50

mは、0、1、2、又は3であり；

或いは；

R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、又は $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)であり；ここで、該ヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{2xa}R_{2xb}$ 、 SO_2R_{2xc} 、及び $NHSO_2R_{2xc}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており；

R_{2xa} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R_{2xb} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_{2xc} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

各 R_{2xaa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2xab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2xac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；又は

R_{2xab} 及び R_{2xac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4～10員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R_2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)であり；

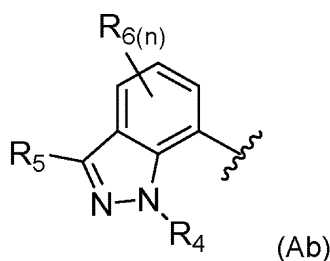
各 R_3 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；

mは、0、1、2、又は3である)

であり；

基(Ab)は：

【化3】



(式中：

R_4 は、H、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルキレン(アリール)であり；ここで、該アリールは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{4a}R_{4b}$ 、 SO_2R_{4c} 、及び $NHSO_2R_{4c}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており；

R_{4a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R_{4b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_{4c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_5 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

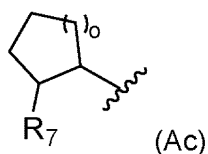
各 R_6 は独立に、 C_{1-4} アルキル又はハロであり；

nは、0、1、2、又は3である)

であり;

基 (Ac) は:

【化 4】



(式中:

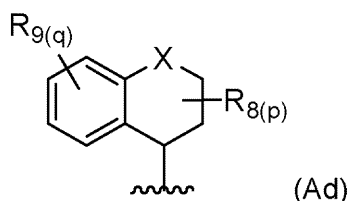
R₇ は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレン(OH)、又はC₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキルであり;

o は、1又は2である)

であり;

基 (Ad) は:

【化 5】



(式中:

X は、結合、O、又はCH₂であり;

各R₈は独立に、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、OC₁₋₄ハロアルキル、OC₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、OC₁₋₄アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、又はOHであり;ここで、該ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{8a}R_{8b}、SO₂R_{8c}、及びNHSO₂R_{8c}から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{8a} は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

R_{8b} は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{8c} は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各R₉は独立に、ハロ又はC₁₋₄アルキルであり;

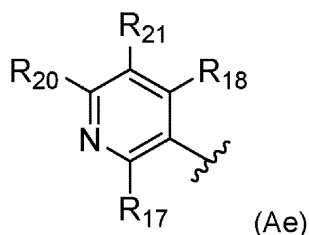
p は、0、1、又は2であり;

q は、0、1、2、3、又は4である)

であり;

基 (Ae) は:

【化 6】



10

20

30

40

50

(式中:

R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、C₃₋₆アルキニル、C₁₋₄アルケニルO(C₃₋₆アルキニル)、C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{17aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{17ab}R_{17ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{17ab}R_{17ac})、又はN(R_{17aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{17ab}R_{17ac})であり;ここで、該アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{17a}R_{17b}、SO₂R_{17c}、NH SO₂R_{17c}からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{17a}は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

R_{17b}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{17c}は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各R_{17aa}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{17ab}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{17ac}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;又は

R_{17ab}及びR_{17ac}は、それらが結合している窒素原子と一緒に4~10員ヘテロシクロアルキルを形成し;

R₁₈は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R₂₀は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;

R₂₁は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;或いは;

R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R₁₈は、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、C₃₋₆アルキニル、C₁₋₄アルケニルO(C₃₋₆アルキニル)、C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{18aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{18ab}R_{18ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{18ab}R_{18ac})、又はN(R_{18aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{18ab}R_{18ac})であり;ここで、該アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{18a}R_{18b}、SO₂R_{18c}、NH SO₂R_{18c}からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{18a}は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

R_{18b}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{18c}は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各 R_{18aa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

各 R_{18ab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

各 R_{18ac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;又は

R_{18ab} 及び R_{18ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4~10員ヘテロシクロアルキルを形成し;

R_{20} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり;

R_{21} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり;或いは;

R_{17} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレンOC $_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキレンOC $_{3-6}$ シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R_{18} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレンOC $_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキレンOC $_{3-6}$ シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R_{20} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり;

R_{21} は、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン(OH)、 C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、OC $_{1-4}$ アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレンOC $_{1-4}$ アルキル、 C_{1-4} アルキレンOC $_{3-6}$ シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(アリール)、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-4} アルケニルO(C_{3-6} アルキニル)、 C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、OC $_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレンOC $_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)、OC $_{1-4}$ アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)、又は $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)であり;ここで、該アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{21a}R_{21b}$ 、 SO_2R_{21c} 、 $NHSO_2R_{21c}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{21a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{21b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{21c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各 R_{21aa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

各 R_{21ab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

各 R_{21ac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;又は

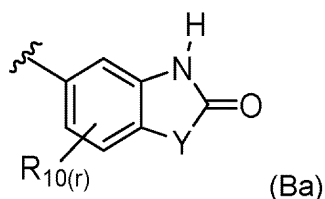
R_{21ab} 及び R_{21ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4~10員ヘテロシクロアルキルを形成する)

であり;

Bは、基(Ba)、(Bb)、又は(Bc)であり;

ここで、基(Ba)は:

[化7]



(式中:

Yは、C(R_{11})(R_{12})、N(R_{13})、O、又はSであり;

10

20

30

40

50

各 R_{10} は独立に、ハロ又は C_{1-4} アルキルであり;

r は、0、1、2、又は3であり;

R_{11} は、H 又は C_{1-4} アルキルであり;

R_{12} は、H 又は C_{1-4} アルキルであり; 又は R_{11} 及び R_{12} は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 C_{3-6} シクロアルキルを形成し;

R_{13} は、H、 C_{1-4} アルキル、又は C_{3-6} シクロアルキルであり;

ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{13a}R_{13b}$ 、 SO_2R_{13c} 、及び $NHSO_2R_{13c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

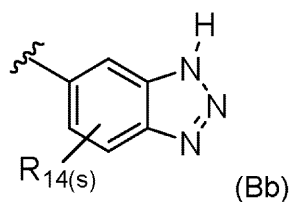
R_{13a} は、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{13b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{13c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択される) であり;

基(Bb)は:

【化8】



(式中:

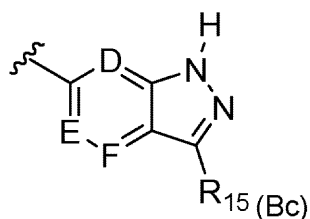
各 R_{14} は独立に、ハロ又は C_{1-4} アルキルであり;

s は、0、1、2、又は3である)

であり;

基(Bc)は:

【化9】



(式中:

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、又はCNであり; ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{15a}R_{15b}$ 、 SO_2R_{15c} 、及び $NHSO_2R_{15c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{15a} は、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{15b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{15c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{16} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり; かつ

D、E、及びFはそれぞれ独立に、C(R_{16})であるか; 又はD、E、及びFのうちの1つは、

Nであり、かつD、E、及びF基のうちの残りの2つは独立に、C(R₁₆)である)
である);

の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物。

【請求項2】

請求項1記載の医薬として許容し得る塩。

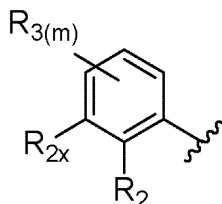
【請求項3】

請求項1記載の化合物。

【請求項4】

Aが、基(Aa)

【化10】



である、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項5】

R₂が、ハロ、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルキレン(8～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(8～10員ヘテロシクロアルキル)、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキル、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})、又はN(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})である、請求項1～4のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項6】

R₂が、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである、請求項5記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項7】

R₂が、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)である、請求項5記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項8】

R_{2x}が、Hである、請求項5～7のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項9】

R_{2x}が、C₁₋₄アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{2xaa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{2xab}R_{2xac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{2xab}R_{2xac})、又はN(R_{2xaa})C₁₋₄アルキレン(NR_{2xab}R_{2xac})である、請求項4記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項10】

R_{2x}が、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである、請求項9記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項11】

R_{2x}が、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)である、請求項9記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 12】

R₂が、Hである、請求項9～11のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

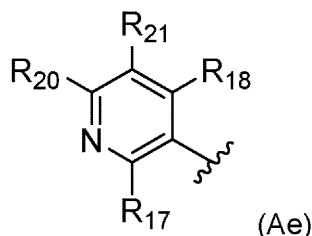
【請求項 13】

mが、2であり、かつ各R₃が独立に、フルオロ及びメチルである、請求項4～12のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 14】

Aが、基(Ae)

【化 1 1】



10

である、請求項1～3のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 15】

R₁₇が、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである、請求項14記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

20

【請求項 16】

R¹⁸が、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである、請求項14又は15記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 17】

R₂₀が、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである、請求項14～16のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 18】

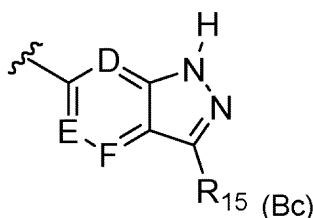
R₂₁が、Hである、請求項14～17のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

30

【請求項 19】

Bが、基(Bc):

【化 1 2】



40

である、請求項1～18のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 20】

R₁₅が、メチル、エチル、シクロプロピル、CF₃、CN、OMe、クロロ、又はフルオロ、例えば、メチル、エチル、シクロプロピル、CF₃、又はCNである、請求項19記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項 21】

D、E、及びFが、C(R₁₆)であり、かつ各R₁₆が独立に、H、フルオロ、クロロ、又はメチルである、請求項19又は20記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は

50

溶媒和物。

【請求項 22】

(E)-3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)フェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-フルオロ-5-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-(3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-フルオロ-5-(3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-(3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(3-(3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(4-フルオロ-3-メチル-2-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)フェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(4-フルオロ-2-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(4-フルオロ-2-(3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;

10

20

30

40

50

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;

(E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;及び

(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド、

又はこれらのうちのいずれか1つの医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物からなる群から選択される請求項1記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

10

【請求項23】

(2E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

20

30

40

50

(2E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

又はこれらのうちのいずれか1つの医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物からなる群から選択される請求項1記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物。

【請求項24】

請求項1～23のいずれか1項記載の化合物及び医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項25】

医薬としての使用のための、請求項1～23のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、又は請求項24記載の医薬組成物。

【請求項26】

mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、請求項1～23のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、又は請求項24記載の医薬組成物。

【請求項27】

mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害を治療する又は予防するための医薬品の生産における、請求項1～23のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、又は請求項24記載の医薬組成物の使用。

【請求項28】

それを必要としている対象に有効量の請求項1～23のいずれか1項記載の化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、又は請求項24記載の医薬組成物を投与することを含む、mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害を治療又は予防する方法。

【請求項29】

前記疾患又は障害が、変性疾患又は神経変性疾患(パーキンソン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、前頭側頭型認知症、化学療法剤誘発ニューロパチー、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、進行性核上性麻痺、遺伝性痙攣性対麻痺、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、外傷性脳損傷、及びフリードライヒ運動失調症、特に、パーキンソン病、アルツハイマー病、及び筋萎縮性側索硬化症など)、中枢神経系の障害(エイズ認知症複合、鬱病性障害、統合失調症、及びてんかんなど)、虚血及び再灌流傷害(急性心筋梗塞、卒中、腎虚血再灌流傷害、及び移植の間の器官損傷など)、代謝疾患(脂肪肝、糖尿病、糖尿病性網膜症、認知機能低下、及び他の糖尿病に関連する病態、肥満及び摂食行動、並びに非アルコール性脂肪性肝疾患など)、炎症性疾患又は自己免疫疾患(急性膵炎、全身性ループス、敗血症における臓器不全、及び肝炎など)、加齢による疾患(骨修復、骨粗鬆症における加齢における骨虚弱、及びサルコペニアなど)、腎疾患(APOL1遺伝子変異体に関連する慢性腎疾患及び慢性腎疾患など)、ミトコンドリア病(ライ症候群、レーバー遺伝性視神経萎縮症、及び関連障害及び障害など)、並びにTDP-43関連神経変性などのTDP-43疾患又は障害(例えば、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、顔面発症型感覚運動ニューロノパチー、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、早期発症型骨パジェット病及び前頭側頭葉変性症認知症を伴う封入体ミオパチー、ペリー病、慢性外傷性脳障害、重篤な外傷性脳損傷、アルツハイマー病、海馬硬化症認知症、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症、並びに硬化症を伴う大脳加齢性TDP-43)から選択される、請求項26～28のいずれか1項記載の使用のための化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、使用のための医薬組成物、使用、又は方法。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

前記化合物が、ヒト対象への投与のためのものである、請求項26～29のいずれか1項記載の使用のための化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、使用のための医薬組成物、使用、又は方法。

【請求項 31】

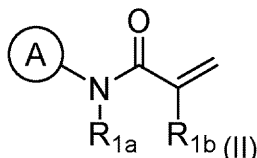
さらなる治療用薬剤との組み合わせでの使用のための、請求項26～30のいずれか1項記載の使用のための化合物、その医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、使用のための医薬組成物、使用、又は方法。

【請求項 32】

式(II):

10

【化 1 3】



(式中:

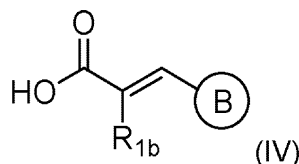
A及びR_{1a}は、請求項1～24のいずれか1項で定義される通りである);
の化合物又はその塩。

20

【請求項 33】

式(IV):

【化 1 4】



(式中:

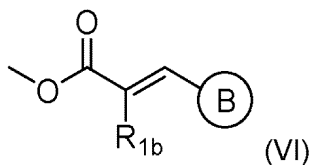
B及びR_{1b}は、請求項1～24のいずれか1項で定義される通りである);
の化合物又はその塩。

30

【請求項 34】

式(VI):

【化 1 5】



40

(式中:

B及びR_{1b}は、請求項1～24のいずれか1項で定義される通りである);
の化合物又はその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ミトコンドリア膜透過性遷移孔(mPTP)の阻害剤である新規化合物に関する。また、本発明は特に、医薬品としての使用のための、特に、変性疾患、神経変性疾患、

50

もしくはミトコンドリア病、又はmPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす他の疾患もしくは障害の治療又は予防のためのそのような化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ミトコンドリア膜透過性遷移孔(mPTP)は、細胞ストレスのある特定の条件下、特に、過度の Ca^{2+} 負荷及び酸化ストレス下で活性化される、ミトコンドリア内膜上にある高コンダクタンスチャネルである。これは、分子量 $<1.5\text{ kDa}$ の溶質を透過させ、電位及び Ca^{2+} 依存性であり、かつ特徴的な大きなコンダクタンスを示す。活性化されると、酸化的リン酸化が脱共役されて、ミトコンドリア膜電位の喪失及びミトコンドリア代謝の攪乱がもたらされる。加えて、溶質が、ミトコンドリアマトリックスに入り、腫脹もたらし、結果として、外膜の破裂をその結果として生じるアポトーシス因子及び隔離された Ca^{2+} の放出を伴ってもたらし、これは、結果として、細胞の種類及び生理機能に応じたアポトーシス又は壊死による細胞死に繋がる。したがって、これは、複数の変性及び代謝疾患における鍵となる病理学的事象として意味づけられている。

10

【0003】

通常の生理的条件下では、ミトコンドリアは、細胞の Ca^{2+} ホメオスタシスの調節において重要な役割を果たす。細胞情報伝達の一般的な機構である細胞表面チャネルを経て細胞に入る Ca^{2+} は、ミトコンドリアによって素早く隔離され、細胞質における過度の及び有毒な Ca^{2+} 蓄積が防止される。高レベルの Ca^{2+} フラックスがあるニューロン、骨格筋筋線維、及び心筋細胞などの細胞型においては、ミトコンドリアのこの Ca^{2+} 「緩衝」作用は、細胞の健康を維持するのに重大な意味を持つ。しかしながら、ミトコンドリアが Ca^{2+} を隔離する能力には限界があり、ミトコンドリア内 Ca^{2+} レベルが、ある閾値に到達すると、 Ca^{2+} 感受性mPTPが活性化されて、ミトコンドリアの崩壊及び細胞死の開始がもたらされる。変性疾患におけるmPTPの活性化は、疾患に応じてさまざまな様式、例えば: 1) 細胞内への過度の Ca^{2+} の侵入及びミトコンドリアへの Ca^{2+} の過負荷、2) 機能障害性ミトコンドリア Ca^{2+} 排出機構、特に、 Ca^{2+} 過負荷をもたらす Ca^{2+} 排出輸送体NCLXの活性の低下、3) ミトコンドリアにおける Ca^{2+} 取り込み機構の活動過剰又は上方制御、4) 酸化ストレス、5) 損なわれたミトコンドリア機能を原因とするmPTPの鋭敏化、すなわち、より低いミトコンドリア内 Ca^{2+} 濃度でのmPTP活性化、6) ミトコンドリア関連膜として知られる2つの細胞小器官の間の接点での小胞体からミトコンドリア内への過度の Ca^{2+} の移動で生じ得る。

20

30

【0004】

mPTPの性質及び機能が、単離されたミトコンドリアでの単純なインビトロアッセイで調査することができる一方で、mPTPの分子が何であるか(molecular identity)は、不明である。ATPシンターゼ及びアデニンヌクレオチド輸送体(ANT)タンパク質ファミリーを含む複数のタンパク質が、孔形成複合体を構成すると提唱されているが、どの単一のタンパク質も、孔の形成を担うものとして広く受け入れられてはいない。しかしながら、シクロフィリンDとしても知られるペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼF(Ppif)が、それ自体で膜貫通型チャネルを形成してはいないものの、孔の重要なレギュレーターであるものとしてよく受け入れられている。Ppifの遺伝学的又は薬理的な阻害は、 Ca^{2+} 負荷及び他のmPTP活性化因子に応答する孔開口の感受性を顕著に低下させる。従って、Ppifの遺伝子破壊又は薬理的な阻害が、細胞及び動物疾患モデルにおける病理学的経路へのmPTPの関与を評価するのに利用されている。このように、mPTPの阻害が多数の疾患、特に、 Ca^{2+} 調節不全及び酸化ストレスが細胞変性の一因となることが知られている疾患のモデルにおいて保護的であることが示されている。特に、Ppifの遺伝子ノックアウトが、アルツハイマー病、パーキンソン病、及び運動ニューロン疾患を含む神経変性疾患のさまざまな発症前インビボトランスジェニックモデルにおいて保護的であったことが示された。このことは、mPTP阻害の治療的可能性を示す。これらの疾患のそれぞれにおいて、遺伝子変異、特に、遺伝性形態の疾患を引き起こし(すなわち、それ

40

50

それ、アミロイド前駆体タンパク質、 α -シヌクレイン、及びスーパーオキシドジスムターゼ1)かつマウスモデルで発現されるタンパク質が、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 過負荷又はmPTPの鋭敏化のいずれかを引き起こすことが示されている。最近のエビデンスにより、これが、アルツハイマー病、パーキンソン病、及びフリードライヒ運動失調症において共通の機構で生じ得ることが示唆されている。いずれの場合にも、変異型疾患関連タンパク質(それぞれ、アミロイド前駆体タンパク質、PINK1、及びフラタキシン)を発現する細胞において、ミトコンドリアの Ca^{2+} 排出輸送体であるNCLXの活性又は発現が、低下しており、これが、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 過負荷をもたらしていることが報告されている。パーキンソン病の場合には、パーキンソン病の孤発性及び遺伝性の症例でよくみられるミスフォールドされたタンパク質である、タンパク質 α -シヌクレインの病理学的な凝集形態が、mPTPを鋭敏化又は活性化することも示されている。

10

【0005】

Ppifの遺伝子破壊が、多数の他の変性疾患の発症前モデルにおいて有益であることが示されており、従って、このことは、デュシェンヌ及び先天性形態の筋ジストロフィー、虚血再灌流傷害、骨修復、肺炎、並びに、特に、他の関連障害におけるmPTP阻害剤の可能性を示している。

【0006】

発症前モデルにおけるPpif阻害の実証された利益に加えて、mPTP機能が、複数の他の疾患の兆候において調節不全であることが示されている。特に、いくつかの疾患において、 Ca^{2+} 負荷に応答するmPTP活性化の閾値は、鋭敏化されるようであり、異常なmPTP活性化が、生理的条件下で生じ得ること、及びmPTP活性化が、組織変性を推進することを示唆している。例えば、高齢ヒト筋肉生検由来の筋肉ミトコンドリアにおいて、mPTP活性化の閾値は、健常者対照と比較して低下している。これらの疾患において、このmPTP活性の鋭敏化は、mPTP阻害剤の治療的可能性に関する追加の理論的根拠の基礎を成す。

20

【0007】

また、mPTP阻害剤は、ミトコンドリア機能障害、酸化ストレス、炎症性ストレス、又は Ca^{2+} 調節不全が、疾患の病態形成の間に生じる他の疾患においても治療的可能性を有し得る。

【0008】

mPTPの阻害剤の発見及び開発は、主として、Ppif阻害剤の同定に集中している。カルシニューリンにおける阻害活性のために元々は免疫抑制剤として同定されたシクロスポリンA(CsA)も、ペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼ(Ppi)酵素ファミリーの他のメンバーと同様に、Ppifを阻害することが分かった。それに続き、カルシニューリンを阻害せずにPpi酵素ファミリーに対する広い活性を有するいくつかのシクロスポリンA誘導体、例えば、Debio-25、NIM811が、開発された。しかしながら、これらはいずれも上市されることはなかった。現在までのところ、強力な脳浸透性選択的Ppif阻害剤は、報告されていない。mPTP阻害剤を発見するためのより最近の別のアプローチは、単離されたミトコンドリアにおける表現型スクリーニングを利用している。これらは、Ppif非依存性の作用様式を有する強力な小分子mPTP阻害剤の同定に成功している。

30

40

【0009】

Yuらの文献(2020、Cell、183、1-14)は、mPTP活性化とTAR DNA結合タンパク質43(TDP-43)関連神経変性などのTDP-43タンパク質症の機構との関連に関する。通常は核タンパク質であるTDP-43の細胞質ニューロン蓄積は、ほとんどすべてのALSの症例及び前頭側頭葉変性症(FTLD)の40~50%での疾患の特徴となっており、一部の家族性の症例が、該タンパク質の変異体形態によって引き起こされている。双方の疾患は、NF- κ B及びI型IFN経路の上方制御に関連する神経炎症性サイトカインプロファイルに関連しており、このことは、神経炎症におけるTDP-43の役割を直接的に示唆している。ニューロンにおける変異体の又は過剰発現されたWT TDP-43は、誤った場所であるミトコンドリアに局在化し、ミトコンドリアDNA(mtDNA)の細胞質内への放出を誘導する。

50

次いで、このmtDNAは、IL-6、TNF α 、及びインターフェロン β などの自然免疫遺伝子の誘導を誘発する免疫センサーであるcGAS-STINGを活性化する。シクロスポリンAを用いるか又はCypDノックアウトによるmPTPの阻害は、mtDNAのTDP-43誘導性放出及び後続の自然免疫応答遺伝子の誘導を防ぐ。さらに、cGAS-STINGの阻害は、変異体TDP-43を発現する変異マウスの生存期間を延長する。このデータは、mPTP活性化を、ALS及びTDP-43遺伝子における変異が疾患を引き起こすか、又はTDP-43タンパク質症が認められるかのいずれかの他の疾患におけるTDP-43の有毒な作用の媒介と関連付ける。

【0010】

Jangらの文献(2021 American Journal of Physiology: Renal physiology, doi: 10.1152/ajprenal.00171.2021.印刷前電子出版. PMID: 34396791.)は、腎線維症のマウスモデルにおけるmPTP阻害(CypDノックアウトによるもの)の治療的利益の可能性を強調している。WT及びCypD KOマウスにおいて、一側性尿管閉塞を用いて、腎線維症が誘導された。炎症、近位尿細管萎縮症、及び線維症のマーカーは、WTマウスと比較してCypD KOマウスにおいて減少した。線維症の測定には、コラーゲン沈着、 α -SMA及びTGF β 発現、並びに間質細胞増殖を含めた。これは、細胞傷害/死介在性組織リモデリング及び線維化におけるmPTPの役割の可能性を強調する。従って、mPTP阻害剤は、線維症が鍵となる病理学的機構である疾患、例えば、慢性腎疾患、特発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、及び全身性硬化症において有益であり得る。

【0011】

CYP2D6は、ヒト薬物代謝シトクロムP450酵素系の主要なメンバーの1つである。これは、かなりの割合の臨床的に用いられる薬物の肝代謝に関与する。CYP2D6の阻害は、同じ酵素によって代謝される共に処方された薬との薬物・薬物相互作用を推進することがあり、これは、場合によっては、有害作用を引き起こす可能性のあるレベルまでの血漿濃度の増加をもたらす。CYP2D6は、主に肝臓で発現され、それより低程度であるが、中枢神経系(CNS)でも発現される。CNSでは、これは、ドーパミンなどの種々の神経伝達物質の合成に関与する。その結果、CYP2D6の阻害、特に、中枢神経系のレベルでの阻害は、場合によっては、ドーパミンの産生などの経路の障害によって有害な作用を有する可能性がある。黒質におけるドーパミン作動性ニューロンの喪失を特徴とするパーキンソン病においては、CYP2D6の阻害によるドーパミンレベルのさらなる枯渇は、許容されないこともある。

【0012】

経口投与された場合、薬物の経口バイオアベイラビリティ及び全身曝露量は、胃腸管からの吸収の度合い及び肝臓での初回通過代謝の程度によって大部分が決定される。従って、高い溶解性(リン酸緩衝生理食塩水(PBS)中やより生物学的に適切な空腹時人工腸液(FaSSIF)中で測定)及び高い代謝安定性(単離された肝臓ミクロソーム中又はラット及びヒト由来の肝細胞中のいずれかでインビトロ測定)などの性質を、患者における向上した経口バイオアベイラビリティ及び/又は全身曝露量の予測に用いることができる。

【0013】

WO2010/049768は、アクリルアミド誘導体及びその治療薬剤としての使用、特に、mPTPの活性に関連する疾患の予防及び/又は治療のための使用に関する(Plyteらの文献. J. Med Chem. 2014, 57, 5333-47も参照されたい)。Chenらの文献(Assay and Drug Development Technologies, 2018, 16, 445-455)は、血小板を用いるmPTPモジュレーターの実験型スクリーニングに関し、さらなるアクリルアミド誘導体を開示する。CA2884607A1は、ミトコンドリア病の治療に有用であると言われているアクリルアミド及びマレイミド化合物に関する。

【0014】

mPTPの阻害剤であるさらなる化合物、特に、mPTPの阻害と低CYP2D6阻害を兼ね備えるものを発見することが依然として必要とされている。そのような化合物は、向上し

た経口バイオアベイラビリティ及び/又は向上した全身曝露量などの他の所望の薬理学的性質も示す可能性がある。

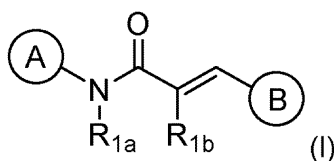
【発明の概要】

【0015】

(発明の概要)

第1の態様において、本発明は、式(I):

【化1】



10

(式中:

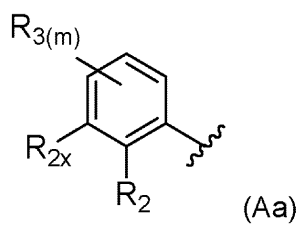
R_{1a} は、H又はメチルであり;

R_{1b} は、H又はFであり;

Aは、基(Aa)、(Ab)、(Ac)、(Ad)、又は(Ae)であり;

ここで、基(Aa)は:

【化2】



20

(式中:

R_2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン(OH)、 C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 OC_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(アリール)、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-4} アルケニルO(C_{3-6} アルキニル)、 C_{1-4} アルキレン(CO_2H); OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)、又は $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)であり;ここで、該アリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{2a}R_{2b}$ 、 SO_2R_{2c} 、及び $NHSO_2R_{2c}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

30

R_{2a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{2b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{2c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各 R_{2aa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

各 R_{2ab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

各 R_{2ac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;又は

R_{2ab} 及び R_{2ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4~10員ヘテロシクロアルキルを形成し;

40

50

R_{2x} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであり；
各 R_3 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであ
り；

m は、0、1、2、又は3であり；

或いは；

R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアル
キル、 C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(CO_2H)
、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{2xaa})C_{1-4}$
アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、 OC_{1-4} アルキレン(NR_{2xab}
 R_{2xac})、又は $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)であり；ここで、該ヘテロシク
ロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアル
キル、ハロ、CN、OH、 $NR_{2xa}R_{2xb}$ 、 SO_2R_{2xc} 、及び $NHSO_2R_{2xc}$ からそれぞれが独
立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており；

R_{2xa} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R_{2xb} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアル
キル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_{2xc} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキ
ル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

各 R_{2xaa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2xab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2xac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；又は

R_{2xab} 及び R_{2xac} は、それらが結合している窒素原子と一緒に4~10員ヘテ
ロシクロアルキルを形成し；

R_2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキ
レン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレンO(4
~10員ヘテロシクロアルキル)であり；

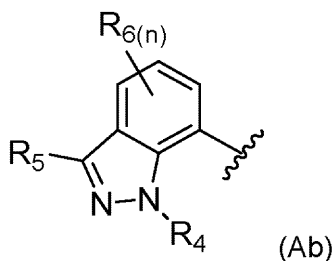
各 R_3 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシであ
り；

m は、0、1、2、又は3である)

であり；

基(Ab)は：

【化3】



(式中：

R_4 は、H、 C_{1-4} アルキル、又は C_{1-4} アルキレン(アリール)であり；ここで、該アリ
ールは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハ
ロ、CN、OH、 $NR_{4a}R_{4b}$ 、 SO_2R_{4c} 、及び $NHSO_2R_{4c}$ からそれぞれが独立に選択される
1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており；

R_{4a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R_{4b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアル
キル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

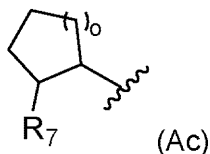
R_{4c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキ
ル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_5 は、H 又は C_{1-4} アルキルであり；
 各 R_6 は独立に、 C_{1-4} アルキル又はハロであり；
 n は、0、1、2、又は3である）

であり；

基 (Ac) は：

【化 4】



10

(式中：

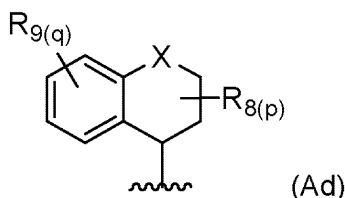
R_7 は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン(OH)又は C_{1-4} アルキレンOC $_{1-4}$ アルキルであり；

o は、1又は2である）

であり；

基 (Ad) は：

【化 5】



20

(式中：

X は、結合、O、又は CH_2 であり；

各 R_8 は独立に、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、OC $_{1-4}$ ハロアルキル、OC $_{1-4}$ アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、OC $_{1-4}$ アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、又はOHであり；ここで、該ヘテロシクロアルキル及びシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{8a}R_{8b}$ 、 SO_2R_{8c} 、及び $NHSO_2R_{8c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており；

30

R_{8a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

R_{8b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

R_{8c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され；

各 R_9 は独立に、ハロ又は C_{1-4} アルキルであり；

40

p は、0、1、又は2であり；

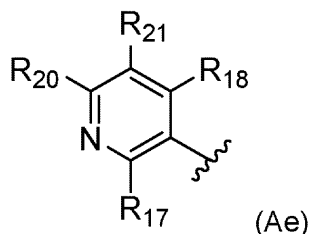
q は、0、1、2、3、又は4である）

であり；

基 (Ae) は：

50

【化 6】



(式中:

10

R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、C₃₋₆アルキニル、C₁₋₄アルケニルO(C₃₋₆アルキニル)、C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{17aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{17ab}R_{17ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{17ab}R_{17ac})、又はN(R_{17aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{17ab}R_{17ac})であり;ここで、該アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{17a}R_{17b}、SO₂R_{17c}、NH

20

置換されており;

R_{17a}は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

R_{17b}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{17c}は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各R_{17aa}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{17ab}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

30

各R_{17ac}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;又は

R_{17ab}及びR_{17ac}は、それらが結合している窒素原子と一緒に4~10員ヘテロシクロアルキルを形成し;

R₁₈は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R₂₀は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;

R₂₁は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;或いは;

R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)であり;

40

R₁₈は、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、4~10員ヘテロシクロアルキル、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、C₃₋₆アルキニル、C₁₋₄アルケニルO(C₃₋₆アルキニル)、C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{18aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{18ab}R_{18ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{18ab}R_{18ac})、又はN(R_{18aa})C₁₋₄アルキレン(NR

50

18abR18ac)であり;ここで、該アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{18a}R_{18b}、SO₂R_{18c}、NHSO₂R_{18c}からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{18a}は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

R_{18b}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{18c}は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各R_{18aa}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{18ab}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{18ac}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;又は

R_{18ab}及びR_{18ac}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4～10員ヘテロシクロアルキルを形成し;

R₂₀は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;

R₂₁は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;或いは;

R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R₁₈は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキルC₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)であり;

R₂₀は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシであり;

R₂₁は、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、4～10員ヘテロシクロアルキル、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、C₃₋₆アルキニル、C₁₋₄アルケニルO(C₃₋₆アルキニル)、C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{21aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{21ab}R_{21ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{21ab}R_{21ac})、又はN(R_{21aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{21ab}R_{21ac})であり;ここで、該アリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{21a}R_{21b}、SO₂R_{21c}、NHSO₂R_{21c}からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{21a}は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

R_{21b}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{21c}は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

各R_{21aa}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{21ab}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;

各R_{21ac}は独立に、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;又は

R_{21ab}及びR_{21ac}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4～10員ヘテロシクロアルキルを形成する)

であり;

Bは、基(Ba)、(Bb)、又は(Bc);であり、

ここで、基(Ba)は:

10

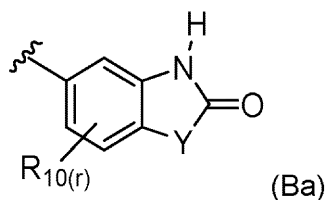
20

30

40

50

【化 7】



(式中:

Yは、C(R₁₁)(R₁₂)、N(R₁₃)、O、又はSであり;各R₁₀は独立に、ハロ又はC₁₋₄アルキルであり;

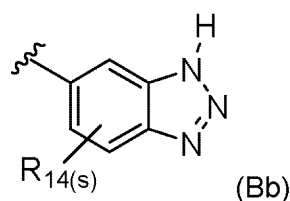
rは、0、1、2、又は3であり;

R₁₁は、H又はC₁₋₄アルキルであり;R₁₂は、H又はC₁₋₄アルキルであり;又はR₁₁及びR₁₂は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃₋₆シクロアルキルを形成し;R₁₃は、H、C₁₋₄アルキル、又はC₃₋₆シクロアルキルであり;ここで、該シクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{13a}R_{13b}、SO₂R_{13c}、及びNH₂SO₂R_{13c}から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;R_{13a}は、H及びC₁₋₄アルキルから選択され;R_{13b}は、H、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;R_{13c}は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択される)

であり;

基(Bb)は:

【化 8】



(式中:

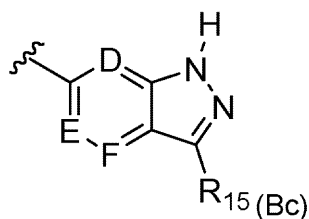
各R₁₄は独立に、ハロ又はC₁₋₄アルキルであり;

sは、0、1、2、又は3である)

であり;

基(Bc)は:

【化 9】



(式中:

R₁₅は、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、又はCNであり;ここで、該シクロアルキルは、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアル

キル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{15a}R_{15b}$ 、 SO_2R_{15c} 、及び $NHSO_2R_{15c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されており;

R_{15a} は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{15b} は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{15c} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、アリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルから選択され;

R_{16} は、H、ハロ又は C_{1-4} アルキルであり;かつ

D、E、及びFはそれぞれ独立に、 $C(R_{16})$ であるか;又はD、E、及びFのうちの1つは、Nであり、かつD、E、及びF基のうちの残りの2つは独立に、 $C(R_{16})$ である);

の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を提供する。

【0016】

一実施態様において、式(I)の化合物は、医薬として許容し得る塩及び溶媒和物の形態で提供される。一実施態様において、式(I)の化合物は、医薬として許容し得る塩の形態で提供される。一実施態様において、式(I)の化合物は、医薬として許容し得る溶媒和物の形態で提供される。一実施態様において、式(I)の化合物が、提供される。

【0017】

さらに、本発明は、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物、並びに医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。

【0018】

また、本発明は、mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患もしくは障害の治療又は予防における使用のための、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0019】

また、本発明は、mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害の治療又は予防用の医薬品の生産における、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0020】

また、本発明は、mPTPの阻害が対象において治療的又は予防的効果をもたらす障害を予防又は治療する方法も提供する。

【0021】

好適には、前記疾患又は障害は、変性疾患又は神経変性疾患、中枢神経系の障害、虚血及び再灌流傷害、代謝疾患、炎症性疾患又は自己免疫疾患、加齢による疾患、並びに腎疾患から選択される。

【0022】

また、本発明は、ミトコンドリア病の治療又は予防における使用のための、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0023】

また、本発明は、ミトコンドリア病の治療又は予防用の医薬品の生産における式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0024】

また、本発明は、対象においてミトコンドリア病を予防又は治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0025】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0026】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害の治療又は予防用の医薬品の生産における、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0027】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0028】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の治療又は予防における使用のための、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0029】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の治療又は予防用の医薬品の生産における、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0030】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0031】

式(II)、式(IV)、及び式(VI)の化合物など、式(II)～式(XXXVII)の新規中間体化合物並びにそれらの塩も提供される。そのような化合物は、式(I)の化合物の調製に有用である。

【発明を実施するための形態】

【0032】

(発明の詳細な説明)

C₁₋₄アルキルにおけるものなどの本明細書で使用される「アルキル」という用語は、単独であろうとより大きな基の一部を形成していようと、指定された数の炭素原子を含む線状又は分岐状の完全飽和炭化水素鎖である。C₁₋₄アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、及びsec-ブチルが挙げられる。「プロピル」への言及は、n-プロピル及びiso-プロピルを含む。「ブチル」への言及は、n-ブチル、iso-ブチル、tert-ブチル、及びsec-ブチルを含む。

【0033】

Meは、メチルを意味する。Etは、エチルを意味する。Prは、プロピルを意味する。Buは、ブチルを意味する。

【0034】

C₁₋₄アルキレンなどの本明細書で使用される「アルキレン」という用語は、単独であろうとより大きな基、例えば、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、OC₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、OC₁₋₄アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルコキシ、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、又はC₁₋₄アルキレンO(C₃₋₆アルキニル)、例えば、C₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレン(OH)、C₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルコキシ、OC₁₋₄アルキレン(アリール)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(アリール)、又はC₁₋₄アルキレンO(C₃₋₆アルキニル)の一部を形成していようと、指定された数の炭素原子を含む二官能性線状又は分岐状完全飽和炭化水素基である。C₁₋₄

10

20

30

40

50

アルキレン基の例としては、メチレン(すなわち、 $-\text{CH}_2-$)、エチレン(すなわち、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、 n -プロピレン(すなわち、 $(-\text{CH}_2)_3-$)、及び n -ブチレン(すなわち、 $(-\text{CH}_2)_4-$)が挙げられる。 C_{1-4} アルキレン基の分岐状の例は、 i -プロピレン(すなわち、 $-\text{CH}(\text{Me})\text{CH}_2-$)である。

【0035】

C_{1-4} アルキレン(OH)という用語は、 CH_2OH などのOHによって置換されている C_{1-4} アルキル基を意味する。

【0036】

C_{1-4} アルコキシにおけるものなどの本明細書で使用される「アルコキシ」という用語は、酸素原子に単結合した上で定義されているようなアルキル基(例えば、 C_{1-4} アルキル基)を意味する。 C_{1-4} アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、1-プロポキシ、2-プロポキシ、1-ブトキシ、2-ブトキシ、及び3-ブトキシ、特に、メトキシが挙げられる。

10

【0037】

本明細書で使用される「ハロ」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。ハロの特定の例は、臭素、フッ素、及び塩素、特に、フッ素である。

【0038】

C_{1-4} ハロアルキルにおけるものなどの本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、単独であろうと OC_{1-4} ハロアルキルなどのより大きな基の一部を形成していようと、1つ以上のハロ原子によって置換されている指定された数の炭素原子を含む線状又は分岐状アルキル基、例えば、フルオロメチル(CH_2F)、ジ-フルオロメチル(CHF_2)、トリ-フルオロメチル(CF_3)、1-フルオロエチル(CH_2FCH_2)、及び2-フルオロエチル($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$)である。

20

【0039】

C_{3-6} シクロアルキルにおけるものなどの本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、単独であろうと C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)又は C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキルなどのより大きな基の一部を形成していようと、指定された数の炭素原子を含む完全飽和炭化水素環である。 C_{3-6} シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシル、特に、シクロプロピルが挙げられる。任意に、シクロアルキルは、本明細書で定義されるように置換されていてもよい。

30

【0040】

4~10員ヘテロシクロアルキル(例えば、4~7員ヘテロシクロアルキル)におけるものなどの本明細書で使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、単独であろうと C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)及び C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)などのより大きな基の一部を形成していようと、指定された数の炭素原子を含む完全飽和炭化水素環であって、該炭素原子の少なくとも1つが、N、S、又はOなどのヘテロ原子によって置き換えられている、前記完全飽和炭化水素環である。任意に、ヘテロシクロアルキルは、本明細書で定義されるように置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、単環式であってもよい。あるいは、ヘテロシクロアルキル基は、縮合二環式又は架橋二環式環系などの多環式であってもよい。いくつかの例において、ヘテロシクロアルキル基は、縮合環を組み込んでいてもよい。いくつかの例において、ヘテロシクロアルキル基は、架橋環を組み込んでいてもよい。いくつかの例において、二環式ヘテロシクロアルキル基は、スピロ環式、すなわち、2つの環が、たった1つの原子によって接続されている二環式シクロアルキル基である。該環は、異なっても同じでもよい。

40

【0041】

4~10員ヘテロシクロアルキル基の例としては、1つのヘテロ原子(例えば、窒素)を含む(containing)か又は2つ以上のヘテロ原子(2つのヘテロ原子、例えば、2つの窒素原子又は1つの窒素原子と1つの酸素原子など)を含む(containing)ものなどの、1つのヘ

50

テロ原子を含む(comprising)ものが挙げられる。1つの窒素原子を含む4～10員ヘテロシクロアルキル基の例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、及びアゼパニルが挙げられる。2つの窒素原子を含む4～10員ヘテロシクロアルキル基の例としては、ジアゼチジニル(diazetidiny)、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、ジアジナニル(diazinanyl)、及びジアゼパニルが挙げられる。

【0042】

4～10員ヘテロシクロアルキル基の別の例としては、オキセタニル、チエタニル、ジオキセタニル、ジチエタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキサニル、ジチアニル、トリアジナニル(triazinanyl)、トリオキサニル、トリチアニル、オキセパニル、及びチエパニルが挙げられる。

10

【0043】

架橋環を組み込んだ4～10員ヘテロシクロアルキル基の例は、1,4-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン、又は1-アザビシクロ[3.2.1]オクタンである。

【0044】

二環式スピロ環式ヘテロシクロアルキル基の例は、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタンである。

【0045】

本明細書で使用される「アリール」という用語は、単独であろうとより大きな基、例えば、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 OC_{1-4} アルキレン(アリール)、又は C_{1-4} アルキレンO(アリール)の一部を形成していようと、フェニル環を意味する。任意に、アリールは、本明細書で定義されるように置換されていてもよい。

20

【0046】

C_{3-6} アルキニルにおけるものなどの本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、単独であろうと C_{1-4} アルキレンO(C_{3-6} アルキニル)などのより大きな基の一部を形成していようと、少なくとも1つの炭素・炭素三重結合を有する線状又は分岐状二価炭化水素鎖である。 C_{3-6} アルキニルの例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、ペンチニル、及びヘキシニルが挙げられる。

【0047】

C_{1-4} アルキレン(アリール)の例は、 CH_2Ph (式中、Phは、フェニルを意味する)である。 C_{1-4} アルキレンO C_{1-4} アルキルの例としては、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、及び CH_2OPr が挙げられる。 C_{1-4} アルキレンO C_{3-6} シクロアルキルの例としては、 CH_2O-C_3 シクロアルキル及び CH_2O-C_4 シクロアルキル、例えば、 CH_2O -シクロプロピル又は CH_2O -シクロブチルが挙げられる。 C_{1-4} アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)の例としては、 CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2 -アゼチジニル、 CH_2CH_2 -アゼチジニルが挙げられる。 C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)の例としては、 CH_2O -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキルO C_4 ヘテロシクロアルキルが挙げられる。 C_{1-4} アルキレンO(C_{3-6} アルキニル)の例は、 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ である。

30

【0048】

以下に記載される実施態様及び選択物において、置換基が、式(I)において任意に置換されているとして示されている場合、任意選択の置換基は、水素原子に結合している炭素原子、すなわち、C-H基を意味する利用可能な炭素原子に結合していてもよく、又は任意選択の置換基は、水素原子に結合している窒素原子、すなわち、N-H基を意味する利用可能な窒素原子に結合していてもよい。任意選択の置換基は、炭素原子に結合している水素原子又は窒素原子に結合している水素原子を置き換える。

40

【0049】

一実施態様において、 R_{1a} は、メチルである。一実施態様において、 R_{1a} は、Hである。

【0050】

50

一実施態様において、 R_{1b} は、Hである。一実施態様において、 R_{1b} は、Fである。

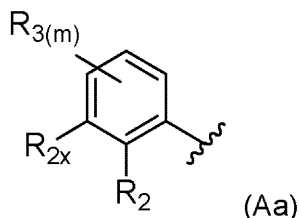
【0051】

一実施態様において、 R_{1a} は、Hであり、かつ R_{1b} は、Hである。一実施態様において、 R_{1a} は、Hであり、かつ R_{1b} は、Fである。一実施態様において、 R_{1a} は、メチルであり、かつ R_{1b} は、Hである。

【0052】

一実施態様において、Aは、基(Aa):

【化10】



10

である。

【0053】

一実施態様において、 R_2 は、Hである。一実施態様において、 R_2 は、ハロである。一実施態様において、 R_2 は、メチル、エチル、プロピル、又はブチルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_2 は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_2 は、ベンジルなどの C_{1-4} アルキレン(アリール)である。一実施態様において、 R_2 は、 CH_2OH などの C_{1-4} アルキレン(OH)である。一実施態様において、 R_2 は、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、又は CH_2OPr などの C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、特に、 CH_2OMe である。一実施態様において、 R_2 は、 CH_2O-C_3 シクロアルキル又は CH_2O-C_4 シクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、例えば、 CH_2O -シクロプロピル又は CH_2O -シクロブチルである。一実施態様において、 R_2 は、 CH_2O Phなどの C_{1-4} アルキレンO(アリール)である。一実施態様において、 R_2 は、 CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2 -アゼチジニル、又は CH_2CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2CH_2 -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキル OC_4 ヘテロシクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、特に、 CH_2O -アゼチジニルである。一実施態様において、 R_2 は、 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ などの C_{1-4} アルキレンO(C_{3-6} アルキニル)である。一実施態様において、 R_2 は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。一実施態様において、 R_2 は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_2 は、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_2 は、 $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)である。一実施態様において、 R_2 は、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)である。一実施態様において、 R_2 は、 $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2ab}R_{2ac}$)である。

20

30

40

【0054】

一実施態様において、 R_2 は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン(OH)、 C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(4~7員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルコキシ、 OC_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4~7員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(アリール)、 C_{3-6} アルキニル、又は C_{1-4} アルケニルO(C_{3-6} アルキニル)である。

【0055】

一実施態様において、 R_2 は、ハロ、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(8~10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(8~10員ヘテロシクロアルキル)、1-メチルピ

50

ペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{H})$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $\text{N}(\text{R}_{2aa})\text{C}_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($\text{NR}_{2ab}\text{R}_{2ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($\text{NR}_{2ab}\text{R}_{2ac}$)、又は $\text{N}(\text{R}_{2aa})\text{C}_{1-4}$ アルキレン($\text{NR}_{2ab}\text{R}_{2ac}$)である。

【0056】

R_2 に存在するアリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル；シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル； OMe などの C_{1-4} アルコキシ； CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル；クロロ又はフルオロなどのハロ； CN ； OH ； $\text{NR}_{2a}\text{R}_{2b}$ ； SO_2R_{2c} ；及び $\text{NHSO}_2\text{R}_{2c}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_2 に存在するアリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル；シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル； OMe などの C_{1-4} アルコキシ； CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル；クロロ又はフルオロなどのハロ；及び CN からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_2 に存在するアリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキル基は、 OH ； $\text{NR}_{2a}\text{R}_{2b}$ ； SO_2R_{2c} ；及び $\text{NHSO}_2\text{R}_{2c}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。

【0057】

一実施態様において、 R_{2a} は、 H である。第2の実施態様において、 R_{2a} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{2a} は、 H 又はメチルである。

【0058】

一実施態様において、 R_{2b} は、 H である。第2の実施態様において、 R_{2b} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{2b} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{2b} は、 OMe 又は Et などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。第5の実施態様において、 R_{2b} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{2b} は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、 R_{2b} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{2b} は、 H 又はメチルである。

【0059】

一実施態様において、 R_{2c} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{2c} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{2c} は、 OMe 又は OEt などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。第4の実施態様において、 R_{2c} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{2c} は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、 R_{2c} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{2c} は、メチルである。

【0060】

一実施態様において、 R_{2aa} は、 H である。一実施態様において、 R_{2aa} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。

【0061】

一実施態様において、 R_{2ab} は、 H である。一実施態様において、 R_{2aa} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{2ac} は、 H である。一実施態様において、 R_{2ac} は、 C_{1-4} アルキルである。あるいは、一実施態様において、 R_{2ab} 及び R_{2ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、

アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0062】

一実施態様において、 R_{2x} は、Hである。一実施態様において、 R_{2x} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{2x} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{2x} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{2x} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。

【0063】

あるいは、 R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、又は $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_{2x} は、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。一実施態様において、 R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)である。一実施態様において、 R_{2x} は、 $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)である。

【0064】

そのような実施態様の範囲内で、 R_2 は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_2 は、Hである。一実施態様において、 R_2 は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_2 は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_2 は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_2 は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキルである。一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキルである。一実施態様において、 R_2 は、 C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。

【0065】

R_{2x} に存在するヘテロシクロアルキル基は、3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよく、アリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{2xa}R_{2xb}$ 、 SO_2R_{2xc} 、及び $NHSO_2R_{2xc}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されている。好適には、 R_{2x} に存在するヘテロシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル；シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル；OMeなどの C_{1-4} アルコキシ； CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル；クロロ又はフルオロなどのハロ；及びCNからそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_{2x} に存在するヘテロシクロアルキル基は、OH； $NR_{2xa}R_{2xb}$ ； SO_2R_{2xc} ；及び $NHSO_2R_{2xc}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。

【0066】

一実施態様において、 R_{2xa} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{2xa} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{2xa} は、H又はメチルである。

【0067】

一実施態様において、 R_{2xb} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{2xb} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{2xb} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{2xb} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第5の実施態様において、 R_{2xb} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{2xb} は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、 R_{2xb} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{2xb} は、H又はメチルである。

10

【0068】

一実施態様において、 R_{2xc} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{2xc} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{2xc} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第4の実施態様において、 R_{2xc} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{2xc} は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、 R_{2xc} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{2xc} は、メチルである。

20

【0069】

一実施態様において、 R_{2xaa} は、Hである。一実施態様において、 R_{2xaa} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。

【0070】

一実施態様において、 R_{2xab} は、Hである。一実施態様において、 R_{2xab} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{2xac} は、Hである。一実施態様において、 R_{2xac} は、 C_{1-4} アルキルである。あるいは、一実施態様において、 R_{2xab} 及び R_{2xac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルを形成する。

30

【0071】

好適には、上記実施態様のいずれかにおいて、アリールは、メチル、クロロ、及びフルオロからそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。一実施態様において、アリールは、置換されていない。

【0072】

好適には、上記実施態様のいずれかにおいて、ヘテロシクロアルキルは、 CH_2CH_2F (特に、窒素原子上の置換基として)及びフルオロ(特に、炭素原子上の置換基として)からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。一実施態様において、ヘテロシクロアルキルは、置換されていない。

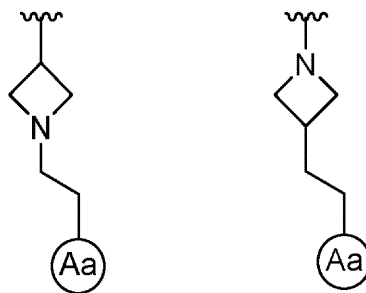
40

【0073】

好適には、ヘテロシクロアルキルが、アゼチジニルである場合、窒素原子は、 R_2 基の残部への結合点に対して1位又は3位にあり(すなわち、1-アゼチジニル又は3-アゼチジニル)、例えば:

50

【化 1 1】



1-アゼチジニル 又は 3-アゼチジニル

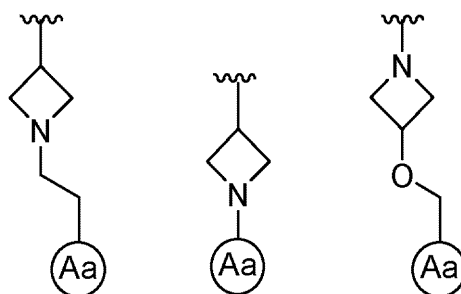
10

である。

【0074】

好適には、 R_2 が、 CH_2 -アゼチジニル又は CH_2CH_2 -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)である場合、アゼチジニルは、1-アゼチジニルである。好適には、 R_2 が、 CH_2O -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)である場合、アゼチジニルは、3-アゼチジニルである。例えば：

【化 1 2】



1-アゼチジニル, 1-アゼチジニル 又は 3-アゼチジニル

20

である。

【0075】

好適には、上記実施態様のいずれかにおいて、ヘテロシクロアルキルが、1つ以上の窒素原子を含む場合、原子価の求めるところにより、該窒素原子(複数可)は、水素原子に結合して、NH基を形成していてもよい。あるいは、該窒素原子(複数可)は、例えば、メチルなどの C_{1-4} アルキル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ などの C_{1-4} ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$ などの $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{Obz}$ などの $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキレン(アリール)、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NHBz}$ などの $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ アルキレン(アリール)、Fmoc基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ ハロアルキル、又は $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ ハロアルキルによって置換されていてもよい(例えば、1つの窒素原子が置換される)。好適には、ヘテロシクロアルキルが、1つ以上のS原子を含有する場合、該S原子(複数可)は、1つ又は2つの酸素原子によって置換されている(すなわち、 $\text{S}(\text{O})$ 又は $\text{S}(\text{O})_2$)(例えば、1つのS原子が、置換されている)。あるいは、ヘテロシクロアルキル環内の硫黄原子は、いずれも置換されていない。

40

【0076】

1つ以上の(例えば、1つの)窒素原子が、メチルなどの C_{1-4} アルキル、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ などの C_{1-4} ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OtBu}$ などの $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{Obz}$ などの $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ アルキレン(アリール)、 $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{NHBz}$ などの $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ アルキレン(アリール)、Fmoc基、 $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-4}$ ハロアルキル、 $\text{C}(\text{O})\text{OC}_{1-4}$ ハロアルキル、又は $\text{C}(\text{O})\text{NHC}_{1-4}$ ハロアルキルによって置換されている場

50

合、これらの置換基は、ヘテロシクロアルキルに関連して上で述べた任意選択の置換基に追加して存在してもよい。窒素原子上の該置換基は、保護基と呼ばれたり機能したりすることもあり、これらは、当業者に公知の方法によって付加及び除去することができる。

【0077】

好適には、上記実施態様のいずれかにおいて、シクロアルキルは、1つ、2つ、又は3つのC₁₋₄アルキル置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つのC₁₋₄アルキル置換基(メチル、エチル、及びプロピルなど、特に、メチル)によって置換されている。一実施態様において、シクロアルキルは、置換されていない。

【0078】

好適には、R₂が、H、C₁₋₄アルキル、又はC₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキルである場合を除き、mは、0である。より好適には、R₂が、H、メチル、又はCH₂OMeである場合を除き、mは、0である。

【0079】

存在する場合、一実施態様において、各R₃は独立に、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシである。一実施態様において、少なくとも1つのR₃は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、少なくとも1つのR₃は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、少なくとも1つのR₃は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。一実施態様において、少なくとも1つのR₃は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。一実施態様において、各R₃は独立に、フルオロ又はメチルである。一実施態様において、各R₃は独立に、ハロ、C₁₋₄アルキル(メチル、エチル、又はn-プロピル以外)、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシである。

【0080】

一実施態様において、mは、0、1、又は2である。一実施態様において、mは、1又は2である。一実施態様において、mは、1である。一実施態様において、mは、2である。一実施態様において、mは、2であり、1つのR₃は、フルオロであり、かつ1つのR₃は、メチルである。

【0081】

本明細書で使用される場合、R_{2x}は、それが、Hではないことを除けば、R_{2x}に関して定義された通りである。

【0082】

好ましい一実施態様において、mは、0であり、かつR_{2x}は、R_{2x}である。別の好ましい実施態様において、R_{2x}は、Hであり、mは、1であり、かつR₃は、6位にある。別の好ましい実施態様において、mは、1であり、R_{2x}は、R_{2x}であり、かつR₃は、6位にある。一実施態様において、mは、2であり、1つのR_{2x}は、R_{2x}であり、一方のR₃は、4位にあり、かつ他方のR₃は、6位にある。一実施態様において、mは、2であり、R_{2x}は、R_{2x}であり、一方のR₃は、5位にあり、かつ他方のR₃は、6位にある。

【0083】

好適には、R₂が、メチルであり、mが、1であり、かつR₃が、クロロである場合、R_{2x}は、Hであり、かつR₃は、5位にはない。好適には、R₂が、メチルであり、mが、1であり、かつR₃が、クロロである場合、R₃は、4位又は6位にあり、かつR_{2x}は、R_{2x}である。好適には、R₂が、Hであり、mが、1であり、かつR₃が、C₁₋₄アルキルである場合、R_{2x}は、Hであり、かつR₃は、5位にはない。好適には、R₂が、Hであり、mが、1であり、R_{2x}が、Hであり、かつR₃が、C₁₋₄アルキルである場合、R₃は、4位又は6位にある。好適には、mが、1である場合、R_{2x}は、R_{2x}であり、かつR₃基は、5位にはない。好適には、mが、2である場合、R_{2x}は、Hであり、かつ2つのR₃基は、4位及び6位にある。

【0084】

置換基位置への言及は、アミド部位への結合に関するものであり、例えば：

10

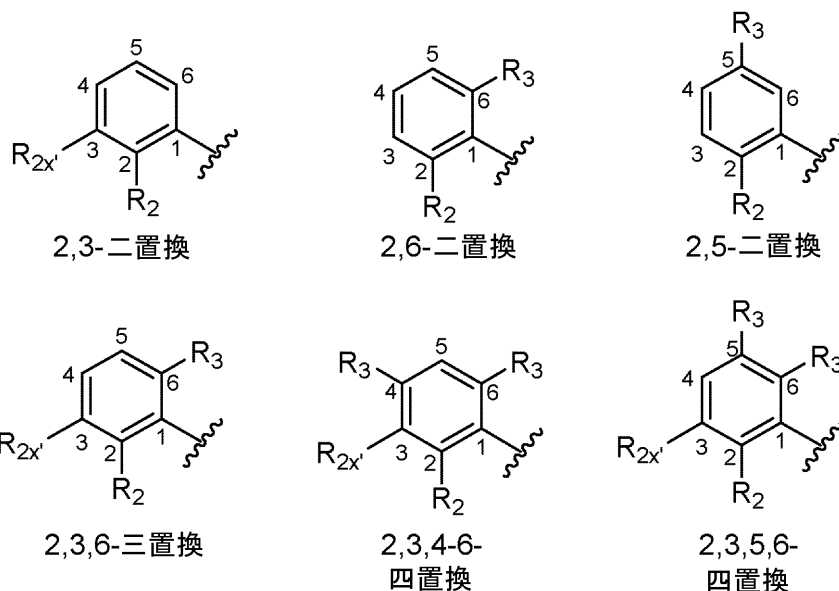
20

30

40

50

【化 1 3】



10

である。

【0085】

20

好適な置換基の例としては、3-フルオロ-2-メチル;3-フルオロ-2-CH₂OCH₃;3-クロロ-2-メチル-;4,5-ジフルオロ-2-メチル;5-クロロ-2-イソプロピル;5-フルオロ-2-メチル;2-イソプロピル-6-メチル;2,6-ジメチル;2-メチル;2-イソプロピル;4-フルオロ-3-メチル;3-フルオロ-4-メチル;3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチル;3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチル;及び3-フルオロ-2,6-ジメチルが挙げられる。一実施態様において、各R₃は、同じである。一実施態様において、各R₃は、異なる。

【0086】

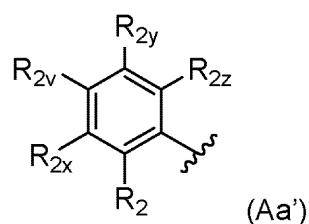
好適には、R₂及びR_{2x}基(すなわち、2位又は3位置換基)のうちの1つは、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキル、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})、又はN(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})であり、かつR₃は、クロロ及びフルオロなどのハロ又はメチルなどのC₁₋₄アルキルであり、例えば、5位のR₃が、フルオロなどのハロであり、かつ6位のR₃が、メチルなどのC₁₋₄アルキルである。

30

【0087】

一実施態様において、(Aa)は、基(Aa'):

【化 1 4】



40

(式中:

R₂は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキル、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、N(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})、又はN(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(NR_{2ab}R_{2ac})であり;
R_{2x}は、H又はC₁₋₄アルキルであり、

50

R_{2v} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{2y} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{2z} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり；

各 R_{2aa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2ab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2ac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；又は

R_{2ab} 及び R_{2ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって4～10員ヘテロシクロアルキルを形成し；

或いは

R_2 は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{2x} は、1-メチルピペラジニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキル、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)、又は $N(R_{2xaa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{2xab}R_{2xac}$)であり；

R_{2v} は、H又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{2y} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり；

R_{2z} は、H、ハロ、又は C_{1-4} アルキルであり；

各 R_{2xaa} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2xab} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；

各 R_{2xac} は独立に、H及び C_{1-4} アルキルから選択され；又は

R_{2xab} 及び R_{2xac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、4～10員ヘテロシクロアルキルを形成する)

である。

【0088】

一実施態様において、 R_2 は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ であり、 R_{2x} は、Hであり、 R_{2v} は、Hであり、 R_{2y} は、フルオロであり、かつ R_{2z} は、メチルである。一実施態様において、 R_2 は、1-メチルピペラジニルであり、 R_{2x} は、Hであり、 R_{2v} は、Hであり、 R_{2y} は、フルオロであり、かつ R_{2z} は、メチルである。

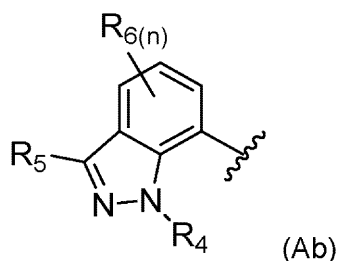
【0089】

一実施態様において、 R_2 は、Hであり、 R_{2x} は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ であり、 R_{2v} は、Hであり、 R_{2y} は、フルオロであり、かつ R_{2z} は、メチルである。

【0090】

一実施態様において、Aは、基(Ab)：

【化15】



である。

【0091】

一実施態様において、 R_4 は、Hである。第2の実施態様において、 R_4 は、メチルなどの C_{1-4} アルキルである。第3の実施態様において、 R_4 は、ベンジルなどの C_{1-4} アルキレン(アリール)である。好ましい一実施態様において、 R_4 は、H、メチル、又はベンジルであり、特に、メチル又はベンジルである。好適には、 R_4 に存在するアリールは、メチルなどの C_{1-4} アルキル；シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル；OMeなどの C_{1-4} ア

ルコキシ;CF₃などのC₁₋₄ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;CN;OH;NR_{4a}R_{4b};SO₂R_{4c};及びNHSO₂R_{4c}からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、R₄に存在するアリールは、メチルなどのC₁₋₄アルキル;シクロプロピルなどのC₃₋₆シクロアルキル;OMeなどのC₁₋₄アルコキシ;CF₃などのC₁₋₄ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;及びCNからそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、R₄に存在するアリールは、OH;NR_{4a}R_{4b};SO₂R_{4c};及びNHSO₂R_{4c}からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、アリールは、メチル、クロロ、及びフルオロからそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。一実施態様において、アリールは、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つのメチル基によって置換されている。一実施態様において、アリールは、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つのクロロ基によって置換されている。一実施態様において、アリールは、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つのフルオロ基によって置換されている。好適には、アリールは、置換されていない。

10

【0092】

一実施態様において、R_{4a}は、Hである。第2の実施態様において、R_{4a}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、R_{4a}は、H又はメチルである。

20

【0093】

一実施態様において、R_{4b}は、Hである。第2の実施態様において、R_{4b}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、R_{4b}は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどのC₃₋₆シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、R_{4b}は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。第5の実施態様において、R_{4b}は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。第6の実施態様において、R_{4b}は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、R_{4b}は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、R_{4b}は、H又はメチルである。

30

【0094】

一実施態様において、R_{4c}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、R_{4c}は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどのC₃₋₆シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、R_{4c}は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。第4の実施態様において、R_{4c}は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。第5の実施態様において、R_{4c}は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、R_{4c}は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、R_{4c}は、メチルである。

40

【0095】

一実施態様において、R⁵は、Hである。

【0096】

存在する場合、一実施態様において、各R₆は独立に、フルオロ又はメチルである。好適には、nは、1、2、又は3、例えば、1又は2など、例えば、1であり得る。

【0097】

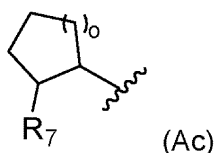
一実施態様において、nは、0である。

【0098】

一実施態様において、基Aは、基(Ac):

50

【化 1 6】



である。

【0099】

一実施態様において、 R_7 は、 C_{1-4} アルキルである。一実施態様において、 R_7 は、メチル、 CH_2OH 又は CH_2OMe 、特に、メチルである。

10

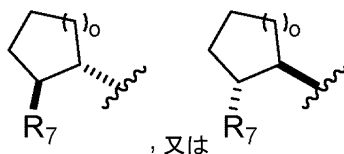
【0100】

一実施態様において、 o は、2である。好適には、 o が、2である場合、 B は、基(Ba)ではない。

【0101】

好適には、 R_7 の立体化学は、(Ac)基をアミド部位に連結している結合に関してトランスであり、例えば、以下の2つの立体化学配置：

【化 1 7】



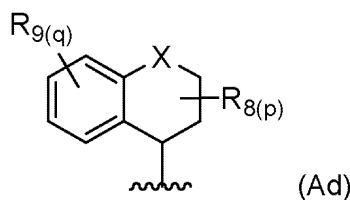
20

のうちの一方を有する。

【0102】

一実施態様において、 A は、基(Ad)：

【化 1 8】



30

である。

【0103】

一実施態様において、 X は、結合又は O である。好適には、 X は、結合である。あるいは、 X は、 O である。第2の実施態様において、 X は、 CH_2 である。

【0104】

40

一実施態様において、 R_8 は、ハロゲンである。第2の実施態様において、 R_8 は、 C_{1-4} アルキルである。第3の実施態様において、 R_8 は、 C_{1-4} アルコキシである。第4の実施態様において、 R_8 は、 OH である。

【0105】

存在する場合、一実施態様において、各 R_8 は独立に、メチル、 OMe 、又はフルオロである。一実施態様において、各 R_8 は独立に、 OCH_2 -シクロプロピル、 OCH_2 -オキセタニル、 OCH_2CH_2F 、メチル、 OMe 、 OEt 、又はフルオロ、例えば、 OCH_2CH_2F 、 OMe 、又は OEt 、特に、 OMe である。別の実施態様において、各 R_8 は独立に、 OCH_2 -シクロプロピル、 OCH_2 -オキセタニル、 OCH_2CH_2F 、又は OEt 、例えば、 OCH_2 -シクロプロピル、 OCH_2 -オキセタニル、又は OCH_2CH_2F である。

50

【0106】

好適には、 R_8 に存在するシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、メチルなどの C_{1-4} アルキル;シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル; OMe などの C_{1-4} アルコキシ; CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ; CN ; OH ; $NR_{8a}R_{8b}$; SO_2R_{8c} ;及び $NHSO_2R_{8c}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、 R_8 に存在するシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、メチルなどの C_{1-4} アルキル;シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル; OMe などの C_{1-4} アルコキシ; CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;及び CN からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、 R_8 に存在するシクロアルキル及びヘテロシクロアルキルはそれぞれ独立に、 OH ; $NR_{8a}R_{8b}$; SO_2R_{8c} ;及び $NHSO_2R_{8c}$ からそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。

10

【0107】

一実施態様において、 R_{8a} は、 H である。第2の実施態様において、 R_{8a} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{8a} は、 H 又はメチルである。

【0108】

一実施態様において、 R_{8b} は、 H である。第2の実施態様において、 R_{8b} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{8b} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{8b} は、 OMe 又は Et などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。第5の実施態様において、 R_{8b} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{8b} は、フェニルなどのアリーールである。第7の実施態様において、 R_{8b} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{8b} は、 H 又はメチルである。

20

【0109】

一実施態様において、 R_{8c} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{8c} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{8c} は、 OMe 又は Et などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。第4の実施態様において、 R_{8c} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{8c} は、フェニルなどのアリーールである。第6の実施態様において、 R_{8c} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{8c} は、メチルである。

30

【0110】

好適には、 R_8 に存在するシクロアルキル(例えば、シクロプロピル)は、フルオロ、並びにメチル、エチル、及びプロピル、特に、メチルなどの C_{1-4} アルキルからそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。一実施態様において、シクロアルキルは、置換されていない。

40

【0111】

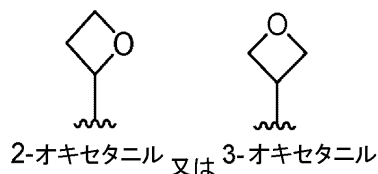
好適には、 R_8 に存在するヘテロシクロアルキル(例えば、オキセタニル)は、フルオロ、並びにメチル、エチル、及びプロピル、特に、メチルなどの C_{1-4} アルキルからそれぞれが独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。一実施態様において、ヘテロシクロアルキルは、置換されていない。

【0112】

50

好適には、前記ヘテロシクロアルキルが、オキセタニルである場合、酸素原子は、 R_8 基の残部への結合点に対して2位又は3位にあり(すなわち、2-オキセタニル又は3-オキセタニル)、例えば:

【化19】



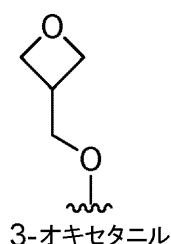
10

である。

【0113】

好適には、 R_8 が、 OCH_2 -オキセタニルなどの OC_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)である場合、該オキセタニルは、3-オキセタニル、例えば:

【化20】



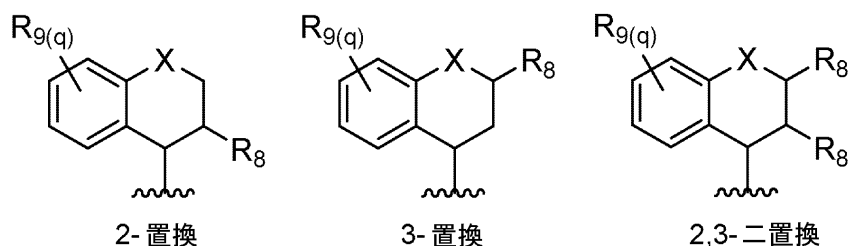
20

である。

【0114】

p が、1又は2である場合、 R_8 は、2位及び/又は3位にあってもよい。一実施態様において、 p は、1であり、かつ R_8 は、2位にある。第2の実施態様において、 p は、1であり、かつ R_8 は、3位にある。第3の実施態様において、 p は、2であり、1つの R_8 が、2位にあり、かつ1つの R_8 が、3位にある。例えば:

【化21】



30

である。

【0115】

好適な R_8 置換基の例としては、2-メチル、2-メトキシ、2-エトキシ、2- OCH_2CH_2F 、2- OCH_2 -シクロプロピル、及び2- OCH_2 -オキセタニル、例えば、2-メチル及び2-メトキシなどが挙げられる。

40

【0116】

一実施態様において、 p は、0又は1である。

【0117】

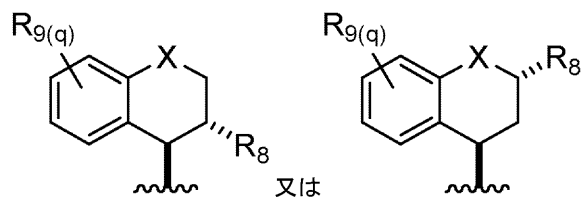
好適には、 X が、 O である場合、 p は、1又は2である。好適には、 X が、結合であり、かつ基 B が、(Ba)である場合、 Y は、 $C(R_{11})(R_{12})$ であり、 R_{11} 及び R_{12} は双方とも、 H であり、かつ p は、1又は2である。好適には、 X が、 CH_2 である場合、 B は、(Ba)ではない。

50

【0118】

好適には、Xが、結合であり、かつpが、0である場合、前記化合物は、R立体化学配置を有する。好適には、Xが、上で定義される通りであり、かつpが、1である場合、R₈の立体化学は、(Ad)基をアミド置換基に連結している結合に関してトランスであり、例えば、以下の立体化学配置：

【化22】



10

のうちの一方を有する。

【0119】

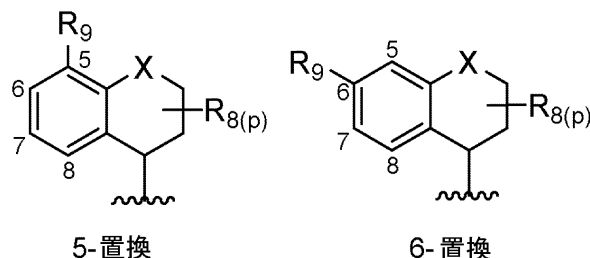
存在する場合、一実施態様において、各R₉は独立に、フルオロである。

【0120】

好適には、qが、1、2、3、又は4である場合、R₉は、5位、6位、7位、及び/又は8位にあってよい。一実施態様において、qは、1であり、かつR₉は、5位にある。第2の実施態様において、qは、1であり、かつR₉は、6位にある。例えば：

20

【化23】



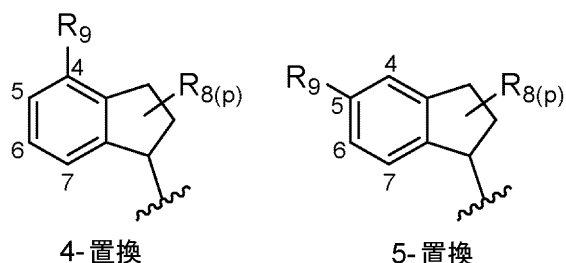
である。

30

【0121】

Xが、結合である実施態様において、置換基位置番号が、二環式環系における原子の総数に合わせて変化するものであることが理解されるであろう。例えば：

【化24】



40

である。

【0122】

Xが、結合である場合のR₉置換基の好適な例は、4-フルオロ及び5-フルオロである。

【0123】

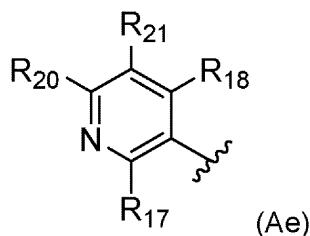
一実施態様において、qは、1又は2である。

【0124】

一実施態様において、基Aは、(Ae)：

50

【化 2 5】



である。

10

【0125】

一実施態様において、 R_{17} は、Hである。一実施態様において、 R_{17} は、ハロである。一実施態様において、 R_{17} は、メチル、エチル、プロピル、又はブチルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{17} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{17} は、ベンジルなどの C_{1-4} アルキレン(アリール)である。一実施態様において、 R_{17} は、 CH_2OH などの C_{1-4} アルキレン(OH)である。一実施態様において、 R_{17} は、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、又は CH_2OPr などの C_{1-4} アルキレン O C_{1-4} アルキル、特に、 CH_2OMe である。一実施態様において、 R_{17} は、 CH_2O-C_3 シクロアルキル又は CH_2O-C_4 シクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレン O C_{3-6} シクロアルキル、例えば、 CH_2O -シクロプロピル又は CH_2O -シクロブチルである。一実施態様において、 R_{17} は、 CH_2OPh などの C_{1-4} アルキレン O (アリール)である。一実施態様において、 R_{17} は、 CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2 -アゼチジニル、又は CH_2CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2CH_2 -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_{17} は、 C_{1-4} アルキル O C_4 ヘテロシクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレン O (4~10員ヘテロシクロアルキル)、特に、 CH_2O -アゼチジニルである。一実施態様において、 R_{17} は、 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ などの C_{1-4} アルキレン O (C_{3-6} アルキニル)である。一実施態様において、 R_{17} は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。一実施態様において、 R_{17} は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{17} は、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{17} は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{17} は、 $N(R_{2aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{17} は、 C_{1-4} アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)である。一実施態様において、 R_{17} は、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)である。一実施態様において、 R_{17} は、 $N(R_{17aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)である。

20

30

【0126】

一実施態様において、 R_{17} は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキル、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{17aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)、又は $N(R_{17aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)である。

40

【0127】

R_{17} に存在するアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル;シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル; OMe などの C_{1-4} アルコキシ; CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ; CN ; OH ; $NR_{17a}R_{17b}$; SO_2R_{17c} ;及び $NHSO_2R_{17c}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_{17} に存在するアリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル;シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル; OMe などの C_{1-4} アルコキシ; CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;及び CN からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2

50

つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_2 に存在するアリール、ヘテロシクロアルキル、及びシクロアルキル基は、 OH ; $NR_{17a}R_{17b}$; SO_2R_{17c} ; 及び $NHSO_2R_{17c}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。

【0128】

一実施態様において、 R_{17a} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{17a} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{17a} は、H又はメチルである。

【0129】

一実施態様において、 R_{17b} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{17b} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{17b} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{17b} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第5の実施態様において、 R_{17b} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{17b} は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、 R_{17b} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{17b} は、H又はメチルである。

【0130】

一実施態様において、 R_{17c} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{17c} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{17c} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第4の実施態様において、 R_{17c} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{17c} は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、 R_{17c} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{17c} は、メチルである。

【0131】

一実施態様において、 R_{17aa} は、Hである。一実施態様において、 R_{17aa} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。

【0132】

一実施態様において、 R_{17ab} は、Hである。一実施態様において、 R_{17ab} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{17ac} は、Hである。一実施態様において、 R_{17ac} は、 C_{1-4} アルキルである。あるいは、一実施態様において、 R_{17ab} 及び R_{17ac} は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0133】

そのような実施態様の範囲内で、 R_{18} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレンOC C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレンOC C_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_{18} は、Hである。一実施態様において、 R_{18} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{18} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{18} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{18} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。一実施態様において、 R_{18} は、 C_{1-4} アルキレンOC C_{1-4} アルキルである。一実施態様において、 R_{18} は、 C_{1-4} アルキレンOC C_{3-6} シクロアルキルである。一実施態様において、 R_{18} は、 C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)である。

【0134】

そのような実施態様の範囲内で、 R_{20} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシである。一実施態様において、 R_{20} は、Hである。一実施態様において、 R_{20} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{20} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{20} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{20} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。

【0135】

そのような実施態様の範囲内で、 R_{21} は、H、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシである。一実施態様において、 R_{21} は、Hである。一実施態様において、 R_{21} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{21} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{21} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{21} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。

10

【0136】

あるいは、 R_{18} は、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン(OH)、 C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキル、 OC_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(アリール)、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-4} アルケニルO(C_{3-6} アルキニル)、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{18aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)、又は $N(R_{18aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)である。

20

【0137】

一実施態様において、 R_{18} は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキル、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{18aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)、又は $N(R_{18aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)である。

【0138】

一実施態様において、 R_{18} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{18} は、ベンジルなどの C_{1-4} アルキレン(アリール)である。一実施態様において、 R_2 は、 CH_2OH などの C_{1-4} アルキレン(OH)である。一実施態様において、 R_{18} は、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、又は CH_2OPr などの C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、特に、 CH_2OMe である。一実施態様において、 R_{18} は、 CH_2O-C_3 シクロアルキル又は CH_2O-C_4 シクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、例えば、 CH_2O -シクロプロピル又は CH_2O -シクロブチルである。一実施態様において、 R_{18} は、 CH_2OPh などの C_{1-4} アルキレンO(アリール)である。一実施態様において、 R_{18} は、 CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2 -アゼチジニル、又は CH_2CH_2 (4員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2CH_2 -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_{18} は、 C_{1-4} アルキル OC_4 ヘテロシクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレンO(4~10員ヘテロシクロアルキル)、特に、 CH_2O -アゼチジニルである。一実施態様において、 R_{18} は、 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ などの C_{1-4} アルキレンO(C_{3-6} アルキニル)である。一実施態様において、 R_{18} は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。一実施態様において、 R_{18} は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{18} は、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{18} は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{18} は、 $N(R_{18aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{18} は、 C_{1-4} アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)である。一実施態様において、 R_{18} は、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{18ab}R_{18ac}$)である。一実施態様において、 R_{18} は、 $N(R_{18aa})$

30

40

50

)C₁₋₄アルキレン(NR_{18ab}R_{18ac})である。

【0139】

R₁₈に存在するアリール、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基は、メチルなどのC₁₋₄アルキル;シクロプロピルなどのC₃₋₆シクロアルキル;OMeなどのC₁₋₄アルコキシ;CF₃などのC₁₋₄ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;CN;OH;NR_{18a}R_{18b};SO₂R_{18c};及びNH₂SO₂R_{18c}からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、R₁₈に存在するヘテロシクロアルキル基は、メチルなどのC₁₋₄アルキル;シクロプロピルなどのC₃₋₆シクロアルキル;OMeなどのC₁₋₄アルコキシ;CF₃などのC₁₋₄ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;及びCNからそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、R₁₈に存在するヘテロシクロアルキル基は、OH;NR_{18a}R_{18b};SO₂R_{18c};及びNH₂SO₂R_{18c}からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。

10

【0140】

一実施態様において、R_{18a}は、Hである。第2の実施態様において、R_{18a}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、R_{18a}は、H又はメチルである。

【0141】

一実施態様において、R_{18b}は、Hである。第2の実施態様において、R_{18b}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、R_{18b}は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどのC₃₋₆シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、R_{18b}は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。第5の実施態様において、R_{18b}は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。第6の実施態様において、R_{18b}は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、R_{18b}は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、R_{18b}は、H又はメチルである。

20

【0142】

一実施態様において、R_{18c}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、R_{18c}は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどのC₃₋₆シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、R_{18c}は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。第4の実施態様において、R_{18c}は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。第5の実施態様において、R_{18c}は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、R_{18c}は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、R_{18c}は、メチルである。

30

【0143】

一実施態様において、R_{18aa}は、Hである。一実施態様において、R_{18aa}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。

40

【0144】

一実施態様において、R_{18ab}は、Hである。一実施態様において、R_{18aa}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、R_{18ac}は、Hである。一実施態様において、R_{18ac}は、C₁₋₄アルキルである。あるいは、一実施態様において、R_{18ab}及びR_{18ac}は、それらが結合している窒素原子と一緒に、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0145】

そのような実施態様の範囲内で、R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキ

50

ル C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、又は C_{1-4} アルキレン $O(4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、 R_{17} は、 H である。一実施態様において、 R_{18} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{17} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{17} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{17} は、 OMe 又は OEt などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。一実施態様において、 R_{17} は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキルである。一実施態様において、 R_{17} は、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキルである。一実施態様において、 R_{17} は、 C_{1-4} アルキレン $O(4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)である。

【0146】

そのような実施態様の範囲内で、 R_{20} は、 H 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシである。一実施態様において、 R_{20} は、 H である。一実施態様において、 R_{20} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{20} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{20} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{20} は、 OMe 又は OEt などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。

【0147】

そのような実施態様の範囲内で、 R_{21} は、 H 、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、又は C_{1-4} アルコキシである。一実施態様において、 R_{21} は、 H である。一実施態様において、 R_{21} は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、 R_{21} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、 R_{21} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{21} は、 OMe 又は OEt などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。

【0148】

あるいは、 R_{21} は、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン(OH)、 C_{1-4} アルキレン(C_{3-6} シクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン($4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、1-メチルピペラジニルなどの $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 OC_{1-4} アルキレン(アリール)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルキレン $O(4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン O (アリール)、 C_{3-6} アルキニル、 C_{1-4} アルケニル $O(C_{3-6}$ アルキニル)、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)、又は $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)である。

【0149】

一実施態様において、 R_{21} は、1-メチルピペラジニルなどの $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)、又は $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)である。

【0150】

一実施態様において、 R_{21} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。一実施態様において、 R_{21} は、ベンジルなどの C_{1-4} アルキレン(アリール)である。一実施態様において、 R_{21} は、 CH_2OH などの C_{1-4} アルキレン(OH)である。一実施態様において、 R_{21} は、 CH_2OMe 、 CH_2OEt 、又は CH_2OPr などの C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキル、特に、 CH_2OMe である。一実施態様において、 R_{21} は、 CH_2O-C_3 シクロアルキル又は CH_2O-C_4 シクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレン OC_{3-6} シクロアルキル、例えば、 CH_2O -シクロプロピル又は CH_2O -シクロブチルである。一実施態様において、 R_{21} は、 CH_2OPh などの C_{1-4} アルキレン O (アリール)である。一実施態様において、 R_{21} は、 $CH_2(4$ 員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2 -アゼチジニル、又は $CH_2CH_2(4$ 員ヘテロシクロアルキル)、例えば、 CH_2CH_2 -アゼチジニルなどの C_{1-4} アルキレン($4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル)

10

20

30

40

50

である。一実施態様において、 R_{21} は、 C_{1-4} アルキル OC_4 ヘテロシクロアルキルなどの C_{1-4} アルキレン O (4~10員ヘテロシクロアルキル)、特に、 CH_2O -アゼチジニルである。一実施態様において、 R_{21} は、 $CH_2OCH_2C\equiv CH$ などの C_{1-4} アルキレン O (C_{3-6} アルキニル)である。一実施態様において、 R_{21} は、1-メチルピペラジニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。一実施態様において、 R_{21} は、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_2 は、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{21} は、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{21} は、 $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)である。一実施態様において、 R_{21} は、 C_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)である。一実施態様において、 R_{21} は、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)である。一実施態様において、 R_{21} は、 $N(R_{21aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{21ab}R_{21ac}$)である。

10

【0151】

R_{21} に存在するアリアル、シクロアルキル、又はヘテロシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル;シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル; OMe などの C_{1-4} アルコキシ; CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ; CN ; OH ; $NR_{21a}R_{21b}$; SO_2R_{21c} ;及び $NHSO_2R_{21c}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_{21} に存在するヘテロシクロアルキル基は、メチルなどの C_{1-4} アルキル;シクロプロピルなどの C_{3-6} シクロアルキル; OMe などの C_{1-4} アルコキシ; CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキル;クロロ又はフルオロなどのハロ;及び CN からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。好適には、 R_{18} に存在するヘテロシクロアルキル基は、 OH ; $NR_{21a}R_{21b}$; SO_2R_{21c} ;及び $NHSO_2R_{21c}$ からそれぞれが独立に選択される3つまでの置換基、例えば、1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって任意に置換されていてもよい。

20

【0152】

一実施態様において、 R_{21a} は、 H である。第2の実施態様において、 R_{21a} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{21a} は、 H 又はメチルである。

【0153】

一実施態様において、 R_{21b} は、 H である。第2の実施態様において、 R_{21b} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{21b} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{21b} は、 OMe 又は OEt などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。第5の実施態様において、 R_{21b} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{21b} は、フェニルなどのアリアルである。第7の実施態様において、 R_{21b} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{21b} は、 H 又はメチルである。

30

【0154】

一実施態様において、 R_{21c} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{21c} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{21c} は、 OMe 又は OEt などの C_{1-4} アルコキシ、特に、 OMe である。第4の実施態様において、 R_{21c} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{21c} は、フェニルなどのアリアルである。第6の実施態様において、 R_{21c} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{21c} は、メチルである。

40

【0155】

一実施態様において、 R_{21aa} は、 H である。一実施態様において、 R_{21aa} は、メチル、

50

エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。

【0156】

一実施態様において、R_{21ab}は、Hである。一実施態様において、R_{21aa}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、R_{21ac}は、Hである。一実施態様において、R_{21ac}は、C₁₋₄アルキルである。あるいは、一実施態様において、R_{21ab}及びR_{21ac}は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルを形成する。

【0157】

そのような実施態様の範囲内で、R₁₇は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、R₁₇は、Hである。一実施態様において、R₁₇は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、R₁₇は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、R₁₇は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。一実施態様において、R₁₇は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。一実施態様において、R₁₇は、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキルである。一実施態様において、R₁₇は、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキルである。一実施態様において、R₁₇は、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。

【0158】

そのような実施態様の範囲内で、R₁₈は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキル、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキル、又はC₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。一実施態様において、R₁₈は、Hである。一実施態様において、R₁₈は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、R₁₈は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、R₁₈は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。一実施態様において、R₁₈は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。一実施態様において、R₁₈は、C₁₋₄アルキレンOC₃₋₆シクロアルキルである。一実施態様において、R₁₈は、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)である。

【0159】

そのような実施態様の範囲内で、R₂₀は、H、ハロ、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルコキシである。一実施態様において、R₂₀は、Hである。一実施態様において、R₂₁は、クロロ又はフルオロなどのハロである。一実施態様において、R₂₀は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。一実施態様において、R₂₀は、CF₃などのC₁₋₄ハロアルキルである。一実施態様において、R₂₀は、OMe又はOEtなどのC₁₋₄アルコキシ、特に、OMeである。

【0160】

中性又は生理学的pHで又はその付近で(すなわち、pH7.0又は7.4で又はその付近で)電荷を持つことができる官能基を有する本発明の化合物は、該化合物の溶解性を高めることができると考えられている。従って、一実施態様において、R₂及びR_{2x}のうちの少なくとも1つは、ヘテロシクロアルキル又はカルボン酸を含む基である(例えば、R₂が、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₁₋₄アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、C₁₋₄アルキレン(NR_{2xab}R_{2xac})、OC₁₋₄アルキレン(NR_{2xab}R_{2xac})、N(R_{2xaa})C₁₋₄アルキレン(NR_{2xab}R_{2xac})、CH₂CH₂(CO₂H)などのC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、OC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、C₁₋₄アルキレンOC₁₋₄アルキレン(CO₂H)、又はN(R_{2aa})C₁₋₄アルキレン(CO₂H)から選択され;R_{2x}が、ヘテロシクロアルキル又はカルボン酸を含む基である場合、対応するR_{2x}基が、選択されることが理解されるであろう)。一実施態様において、R₁₇、R₁₈、又はR₂₁のうちの少なくとも1つは、ヘテロシクロアルキル又はカルボン酸を含む基である(例えば、R₁₇は

10

20

30

40

50

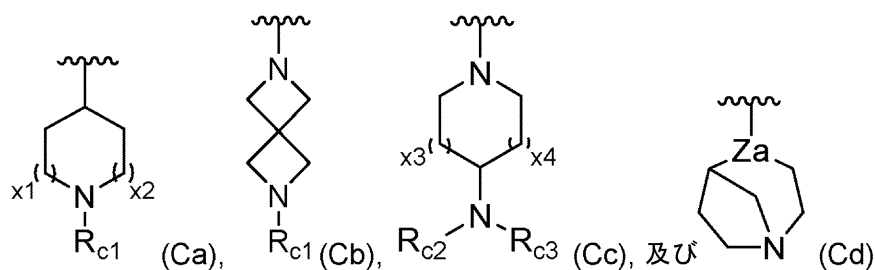
、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{1-4} アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレンO(4～10員ヘテロシクロアルキル)、 C_{1-4} アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)、 OC_{1-4} アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)、 $N(R_{17aa})C_{1-4}$ アルキレン($NR_{17ab}R_{17ac}$)、 $CH_2CH_2(CO_2H)$ などの C_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、 C_{1-4} アルキレン OC_{1-4} アルキレン(CO_2H)、又は $N(R_{17a})C_{1-4}$ アルキレン(CO_2H)であり; R_{18} 又は R_{21} が、ヘテロシクロアルキル又はカルボン酸を含む基である場合、対応する R_{18} 又は R_{21} 基が、選択されることが理解されるであろう)。

【0161】

好適には、 R_2 、 R_{2x} 、 R_{17} 、 R_{18} 、又は R_{21} のいずれかが、4～10員ヘテロ環である場合(単独であろうと、より大きな基、例えば、 C_{1-4} アルキレン(4～10員ヘテロシクロアルキル)の一部を形成しようとして)、該4～10員ヘテロシクロアルキルは:

10

【化26】



20

(式中:

Za は、CH又はNであり;

各 R_{c1} は独立に、H及びメチルなどの C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{c2} は独立に、H及びメチルなどの C_{1-4} アルキルから選択され;

R_{c3} は独立に、H又はメチルなどの C_{1-4} アルキルから選択され;

$x1$ は、0、1、又は2であり;

$x2$ は、0、1、又は2であり;

$x3$ は、0、1、又は2であり;かつ

$x4$ は、0、1、又は2である)

から選択され得る。

30

【0162】

好適には、4～10員ヘテロ環は、少なくとも1つのN原子、例えば、1つ又は2つのN原子を含む。

【0163】

一実施態様において、4～10員ヘテロ環は、(Ca)である。一実施態様において、4～10員ヘテロ環は、(Cb)である。一実施態様において、4～10員ヘテロ環は、(Cc)である。一実施態様において、4～10員ヘテロ環は、(Cd)である。

【0164】

一実施態様において、 R_{17} は、メチルなどの C_{1-4} アルキルであり、 R_{20} は、OMeなどの C_{1-4} アルコキシであり、 R_{21} は、Hであり、かつ R_{18} は、メチルなどの C_{1-4} アルキルである。

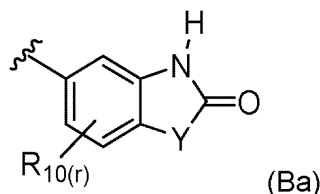
40

【0165】

一実施態様において、基Bは、(Ba):

50

【化 27】



である。

【0166】

Yが、C(R₁₁)(R₁₂)である場合、一実施態様において、R₁₁は、Hである。第2の実施態様において、R₁₁は、メチルなどのC₁₋₄アルキルである。

【0167】

Yが、C(R₁₁)(R₁₂)である場合、一実施態様において、R₁₂は、Hである。第2の実施態様において、R₁₂は、メチルなどのC₁₋₄アルキルである。

【0168】

好ましい実施態様において、Yが、C(R₁₁)(R₁₂)である場合、R₁₁は、H又はメチルであり、かつR₁₂は、Hである。第2の好ましい実施態様において、R₁₁及びR₁₂は双方とも、Hである。第3の実施態様において、R₁₁及びR₁₂は、それらが結合している炭素原子と一緒に、シクロプロピル環を形成する。好適には、該シクロプロピル環は、1つ、2つ、又は3つのC₁₋₄アルキル置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つのC₁₋₄アルキル置換基(メチルなど)によって置換されている。一実施態様において、シクロプロピル環は、置換されていない。

【0169】

好適には、Yが、C(R₁₁)(R₁₂)である場合、R₁₁は、メチルであり、かつR₁₂は、Hであり、Aは、基(Aa)ではない。

【0170】

一実施態様において、Yは、N(R₁₃)である。好適には、R₁₃は、メチル、エチル、プロピル、又はブチルなどのC₁₋₄アルキルであり、特に、メチルである。第2の実施態様において、R₁₃は、シクロプロピルなどのC₃₋₆シクロアルキルである。好適には、R₁₃に存在するC₃₋₆シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、CN、OH、NR_{13a}R_{13b}、SO₂R_{13c}、及びNH₂SO₂R_{13c}から独立に選択される1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、R₁₃に存在するC₃₋₆シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、C₁₋₄アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₁₋₄アルコキシ、C₁₋₄ハロアルキル、ハロ、及びCNから独立に選択される1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、R₁₃に存在するC₃₋₆シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、OH、NR_{13a}R_{13b}、SO₂R_{13c}、及びNH₂SO₂R_{13c}から独立に選択される1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、C₃₋₆シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、1つ、2つ、又は3つのC₁₋₄アルキル置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つのC₁₋₄アルキル置換基(メチルなど)によって置換されている。一実施態様において、C₃₋₆シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル環は、置換されていない。

【0171】

一実施態様において、R_{13a}は、Hである。第2の実施態様において、R_{13a}は、メチル、エチル、又はプロピルなどのC₁₋₄アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、R_{13a}は、H又はメチルである。

【0172】

一実施態様において、R_{13b}は、Hである。第2の実施態様において、R_{13b}は、メチル

、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{13b} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{13b} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第5の実施態様において、 R_{13b} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{13b} は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、 R_{13b} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{13b} は、H又はメチルである。

【0173】

一実施態様において、 R_{13c} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{13c} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{13c} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第4の実施態様において、 R_{13c} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{13c} は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、 R_{13c} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4～10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{13c} は、H又はメチルである。

【0174】

一実施態様において、Yは、O又はSである。

【0175】

存在する場合、一実施態様において、各 R_{10} は独立に、フルオロ、クロロ、又はメチルである。

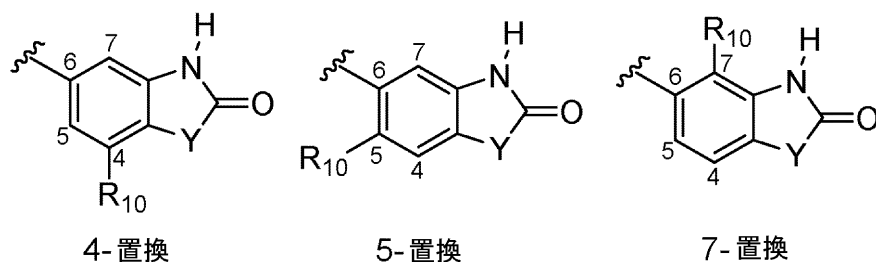
【0176】

一実施態様において、rは、0又は1であり、特に、0である。

【0177】

rが、1、2、又は3である場合、 R_{10} は、7位、5位、及び/又は4位にあってもよい。一実施態様において、rは、1であり、かつ R_{10} は、7位にある。第2の実施態様において、rは、1であり、かつ R_{10} は、5位にある。一実施態様において、rは、1であり、かつ R_{10} は、4位にある。例えば：

【化28】



である。

【0178】

好適な R_{10} 置換基の例としては、4-フルオロ及び7-フルオロが挙げられる。

【0179】

一実施態様において、基Bは、(Bb)：

10

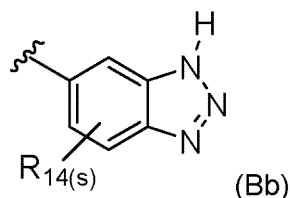
20

30

40

50

【化 2 9】



である。

【0180】

存在する場合、一実施態様において、各 R_{14} は独立に、フルオロ又はメチルである。

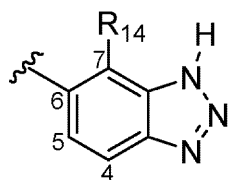
【0181】

一実施態様において、 s は、0又は1であり、特に、0である。

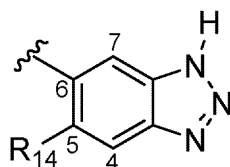
【0182】

好適には、 s が、1、2、又は3である場合、 R_{14} は、7位、5位、及び/又は4位にあってもよい。一実施態様において、 s は、1であり、かつ R_{14} は、5位にある。第2の実施態様において、 s は、2であり、1つの R_{14} が、7位にあり、かつ1つの R_{14} が、4位にある。例えば：

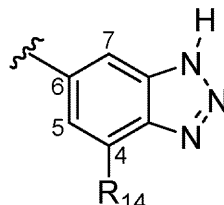
【化 3 0】



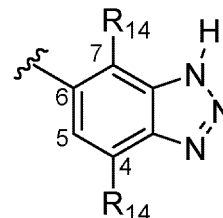
7-置換



5-置換



4-置換



4,7-二置換

である。

【0183】

好適には、 R_{14} は、7位にはない。好適には、 R_{14} は、4位にはない。

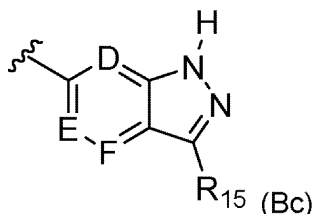
【0184】

好適な R_{14} 置換基の例は、5-フルオロである。

【0185】

一実施態様において、基Bは、(Bc)：

【化 3 1】



である。

【0186】

R_{15} は、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、又はCNであり；ここで、該シクロアルキルは、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR^{15a}R^{15b}$ 、 SO_2R^{15c} 、及び $NHSO_2R^{15c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つの置換基によって任意に置換されている。

【0187】

10

20

30

40

50

一実施態様において、 R_{15} は、メチル、エチル、シクロプロピル、 CF_3 、又はCN、例えば、メチル、又はCN、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{15} は、メチル、エチル、シクロプロピル、 CF_3 、CN、OMe、クロロ、又はフルオロ、例えば、メチル、CN、クロロ、又はフルオロ、特に、クロロ又はフルオロである。第3の実施態様において、 R_{15} は、OMe、クロロ、又はフルオロである。第4の実施態様において、 R_{15} は、メチル、CN、クロロ、又はフルオロである。

【0188】

好適には、 R_{15} に存在する C_{3-6} シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、CN、OH、 $NR_{15a}R_{15b}$ 、 SO_2R_{15c} 、及び $NHSO_2R_{15c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、 R_{15} に存在する C_{3-6} シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、 C_{1-4} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{1-4} アルコキシ、 C_{1-4} ハロアルキル、ハロ、及びCNから独立に選択される1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、 R_{15} に存在する C_{3-6} シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、OH、 $NR_{15a}R_{15b}$ 、 SO_2R_{15c} 、及び $NHSO_2R_{15c}$ から独立に選択される1つ、2つ、又は3つ、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの置換基によって置換されている。好適には、 C_{3-6} シクロアルキル、例えば、シクロプロピル環は、1つ、2つ、又は3つの C_{1-4} アルキル置換基、例えば、1つ又は2つ、例えば、1つの C_{1-4} アルキル置換基(メチルなど)によって置換されている。一実施態様において、 C_{3-6} シクロアルキル基、例えば、シクロプロピル環は、置換されていない。

【0189】

一実施態様において、 R_{15a} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{15a} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{15a} は、H又はメチルである。

【0190】

一実施態様において、 R_{15b} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{15b} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第3の実施態様において、 R_{15b} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第4の実施態様において、 R_{15b} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第5の実施態様において、 R_{15b} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第6の実施態様において、 R_{15b} は、フェニルなどのアリールである。第7の実施態様において、 R_{15b} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第8の実施態様において、 R_{15b} は、H又はメチルである。

【0191】

一実施態様において、 R_{15c} は、メチル、エチル、又はプロピルなどの C_{1-4} アルキル、特に、メチルである。第2の実施態様において、 R_{15c} は、シクロプロピル、シクロブチル、及びシクロペンチルなどの C_{3-6} シクロアルキル、特に、シクロプロピルである。第3の実施態様において、 R_{15c} は、OMe又はOEtなどの C_{1-4} アルコキシ、特に、OMeである。第4の実施態様において、 R_{15c} は、 CF_3 などの C_{1-4} ハロアルキルである。第5の実施態様において、 R_{15c} は、フェニルなどのアリールである。第6の実施態様において、 R_{15c} は、アゼチジニル又はオキセタニルなどの4~10員ヘテロシクロアルキルである。第7の実施態様において、 R_{15c} は、メチルである。

【0192】

一実施態様において、D、E、及びFは、 $C(R_{16})$ である。第2の実施態様において、Dは、Nであり、かつE及びFは、 $C(R_{16})$ である。第3の実施態様において、Eは、Nであり、かつD及びFは、 $C(R_{16})$ である。第4の実施態様において、Fは、Nであり、かつD及びEは、 $C(R_{16})$ である。

【0193】

一実施態様において、 R_{16} は、Hである。第2の実施態様において、 R_{16} は、フルオロ又はクロロなどのハロであり、特に、クロロである。第3の実施態様において、 R_{16} は、メチルなどの C_{1-4} アルキルである。好適には、各 R_{16} は独立に、H、フルオロ、クロロ、又はメチルである。

【0194】

好ましい一実施態様において、Aは、基(Aa)であり、かつBは、基(Ba)である。第2の好ましい実施態様において、Aは、基(Aa)であり、かつBは、基(Bb)である。第3の好ましい実施態様において、Aは、基(Ad)であり、かつBは、基(Bc)である。第4の好ましい実施態様において、Aは、基(Ae)であり、かつBは、基(Ba)である。第5の好ましい実施態様において、Aは、基(Ae)であり、かつBは、基(Bb)である。第6の好ましい実施態様において、Aは、基(Ae)であり、かつBは、基(Bc)である。

10

【0195】

一実施態様において、式(1)の化合物は：

(E)-3-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-6'-イル)アクリルアミド；

20

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(7-フルオロ-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

30

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(o-トリル)アクリルアミド；

(E)-N-(2-イソプロピルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

40

(E)-N-(5-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド；

(E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド；

50

(E)-N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド;
(E)-3-(1-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(5-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
ラセミの-(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1R,2R)-2-メチルシクロヘキシル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジ

10

20

30

40

50

ヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベン
 ゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド;
 (Z)-2-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)ア
 クリルアミド;
 (E)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]
 オキサゾール-5-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(2-メチルシクロペンチル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5
 -イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-
 イル)アクリルアミド;
 (E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリ
 ルアミド;
 (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-メチルクロマン-4-イル)アクリルア
 ミド;
 (E)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダ
 ザール-6-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-イ
 ンダゾール-6-イル)アクリルアミド;
 (R,E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル
)アクリルアミド;
 (E)-N-(クロマン-4-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)
 アクリルアミド;
 (E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒ
 ドロナフタレン-1-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-(2-オキソインドリン-
 6-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリル
 アミド;
 (E)-N-(3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリル
 アミド;
 (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(7-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]ト
 リアゾール-6-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]ト
 リアゾール-6-イル)アクリルアミド;
 (E)-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾー
 ル-5-イル)アクリルアミド;及び
 (E)-N-(2-メチルシクロヘキシル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド;
 からなる群から選択されるか、又はこれらのうちのいずれか1つの医薬として許容し得る
 塩及び/もしくは溶媒和物である。

10

20

30

40

【0196】

一実施態様において、式(I)の化合物は:

(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-メチルクロマン-4-イル)アクリルア
 ミド;
 (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3R,4S)-3-メチルクロマン-4-イル)
 アクリルアミド;
 (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3S,4R)-3-メチルクロマン-4-イル)
 アクリルアミド;
 (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3R,4R)-3-メチルクロマン-4-イル)
 アクリルアミド;

50

(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3S,4S)-3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;

(E)-N-((1S,2S)-2-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;

(E)-N-((1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;

(E)-N-((1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;

(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;及び

(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド;

からなる群から選択されるか、又はこれらのうちのいずれか1つの医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物である。

【0197】

一実施態様において、式(I)の化合物は:

(E)-3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)フェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-フルオロ-5-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-(3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-フルオロ-5-(3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-(3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(3-(3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(4-フルオロ-3-メチル-2-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)フェニル)プロパン酸;

(E)-3-(2-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(4-フルオロ-2-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(2-(3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(4-フルオロ-2-(3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルフェニル)プロパン酸;

(E)-3-(2-(3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-3-(2-(3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸;
(E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド;
(E)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;
(E)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド;
(E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;
(E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;及び
(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド;
からなる群から選択されるか、又はこれらのうちのいずれか1つの医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物である。

【0198】

一実施態様において、式(I)の化合物は:

(2E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;

(2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;
(2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド;

からなる群から選択されるか、又はこれらのうちのいずれか1つの医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物である。

【0199】

式(I)の化合物の定義には、当該化合物の全ての互変異性体が含まれることが意図される。

【0200】

本発明の化合物は、その医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物の形態で提供されてもよい。特に、式(I)の化合物は、医薬として許容し得る塩及び/又は溶媒和物、例えば、医薬として許容し得る塩の形態で提供されてもよい。

【0201】

医薬における使用のためには、式(I)の化合物の塩は、医薬として許容し得るものであるべきであることが認識されるであろう。式(I)の化合物の医薬として許容し得ない塩は、式(I)の化合物の調製中などの他の状況において有用である場合がある。好適な医薬として許容し得る塩は、当業者にとって明らかであろう。医薬として許容し得る塩としては、Bergeらの文献(1977)に記載されているものが挙げられる。そのような医薬として許容し得る塩としては、酸及び塩基付加塩が挙げられる。医薬として許容し得る酸付加塩(acid additional salt)は、無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、又はリン酸、及び有機酸、例えば、コハク酸、マレイン酸、酢酸、フマル酸、クエン酸、酒石酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、又はナフタレンスルホン酸と形成され得る。他の塩、例えば、シュウ酸塩又はギ酸塩を、例えば、式(I)の化合物の単離に用いてもよく、これらは、本発明の範囲内に含まれる。また、医薬として許容し得る塩は、塩基性アミンなどの有機塩基と、例えば、アンモニア、メグルミン、トロメタミン

、ピペラジン、アルギニン、コリン、ジエチルアミン、ベンザチン、又はリジンとも形成され得る。また、医薬として許容し得る塩は、第1又は2族金属イオン、例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、又はカルシウムなどの無機塩基とも形成され得る。

【0202】

式(1)のある特定の化合物は、1当量以上の酸又は塩基と酸又は塩基付加塩を形成し得る。本発明は、その範囲に、全ての可能な化学量論的及び非化学量論的形態を含む。一実施態様において、式(1)の化合物は、遊離塩基形態である。あるいは、遊離酸の形態の式(1)の化合物が提供される。化合物が、遊離酸に加えて塩基性基を含む場合、それは、双性イオンであり得る。

10

【0203】

式(1)の化合物は、結晶性又は非結晶性の形態で調製され得る。結晶性の場合、式(1)の化合物は、例えば、水和物として、任意に溶媒和されていてもよい。本発明は、その範囲に、化学量論溶媒和物(例えば、水和物)及び可変的な量の溶媒(例えば、水)を含有する化合物を含む。

【0204】

本発明は、全ての幾何的、互変異性的、及び光学的形態、並びにそれらの混合物(例えば、ラセミ混合物)を含む、式(1)の全ての異性体及びそれらの医薬として許容し得る誘導体を包含するものと理解されるべきである。追加のキラル中心が、式(1)の化合物に存在する場合、本発明は、その範囲に、それらの混合物を含む全ての可能なジアステレオ異性体を含む。従来法によって、異なる異性体形態の一方を、他方から分離又は分割し得る。或いは、任意の異性体を、慣用の合成方法によって又は立体特異的合成もしくは不斉合成によって得ることができる。

20

【0205】

本開示は、(i)所与の原子番号の全ての原子が、自然界において支配的である質量数(又は質量数の混合物)を有する形態(本明細書では、「天然同位体形態」と称される)であれ、(ii)1つ以上の原子が、同じ原子番号を有するが、自然界において支配的である原子の質量数とは異なる質量数を有する原子によって置き換えられている形態(本明細書では、「非天然バリエーション同位体形態」と称される)であれ、本明細書で提供される本発明の化合物の全ての同位体形態を含む。原子が、質量数の混合物として天然に存在することがあることが理解される。また、「非天然バリエーション同位体形態」という用語は、自然界でより一般的ではない質量数を有する所与の原子番号の原子(本明細書では、「希な同位体」と称される)の割合が、天然に存在する割合と比較して、例えば、当該原子番号の原子の数で>20%、>50%、>75%、>90%、>95%、又は>99%のレベルまで増加している実施態様を含む(後者の実施態様は、「同位体濃縮されたバリエーション形態」と呼ばれる)。また、「非天然バリエーション同位体形態」という用語は、希な同位体の割合が、天然に存在する割合と比較して低下している実施態様も含む。同位体形態は、放射活性形態(すなわち、これは、放射性同位元素を組み込んでいる)、及び非放射活性形態を含み得る。放射活性形態は、典型的には、同位体濃縮されたバリエーション形態である。

30

【0206】

従って、化合物の非天然バリエーション同位体形態は、1つ以上の原子において、重水素(^2H 又は D)、炭素-11(^{11}C)、炭素-13(^{13}C)、炭素-14(^{14}C)、窒素-13(^{13}N)、窒素-15(^{15}N)、酸素-15(^{15}O)、酸素-17(^{17}O)、酸素-18(^{18}O)、リン-32(^{32}P)、硫黄-35(^{35}S)、塩素-36(^{36}Cl)、塩素-37(^{37}Cl)、フッ素-18(^{18}F)、ヨウ素-123(^{123}I)、ヨウ素-125(^{125}I)などの1種以上の人工の又は希な同位体を含ってもよく、又は、1つ以上の原子において自然界において支配的である割合と比較して増加した割合の該同位体を含んでもよい。

40

【0207】

放射性同位元素を含む非天然バリエーション同位体形態は、例えば、薬物及び/又は基質組織分布研究のために使用され得る。放射性同位元素であるトリチウム、すなわち、 ^3H 、

50

及び炭素-14、すなわち、 ^{14}C は、それらの組み込みの容易さ及び検出手段が整っていることを考慮すると、この目的のために特に有用である。重水素、すなわち、 ^2H 又は D を組み込まれている非天然バリエーション同位体形態は、より高い代謝安定性、例えば、増加したインビボ半減期又は低下した必要用量に起因する特定の治療的利点を提供することがあり、従って、ある状況では好ましい場合もある。さらに、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体を組み込まれている非天然バリエーション同位体形態が、調製され得る。これは、基質受容体占有率を調査するための陽電子放出組織分布(PET)研究に有用であろう。

【0208】

一実施態様において、本発明の化合物は、天然同位体形態で提供される。

10

【0209】

一実施態様において、本発明の化合物は、非天然バリエーション同位体形態で提供される。具体的な実施態様において、非天然バリエーション同位体形態は、化学構造において本発明の化合物の1つ以上の原子に水素が指定されている場合に、重水素(すなわち、 ^2H 又は D)が組み込まれている形態である。一実施態様において、本発明の化合物の原子は、放射活性ではない同位体形態である。一実施態様において、本発明の化合物の1つ以上の原子は、放射活性である同位体形態である。好適には、放射性同位元素は、安定同位体である。好適には、非天然バリエーション同位体形態は、医薬として許容し得る形態である。

【0210】

一実施態様において、化合物の単一の原子が、非天然バリエーション同位体形態で存在する本発明の化合物が、提供される。別の実施態様において、2つ以上の原子が、非天然バリエーション同位体形態で存在する本発明の化合物が、提供される。

20

【0211】

非天然同位体バリエーション形態は、一般に、当業者に公知の従来技術によって又は本明細書に記載される方法、例えば、天然同位体形態を調製するための後述の実施例に記載されているものと類似の方法によって調製することができる。従って、非天然同位体バリエーション形態は、実施例において採用される通常の試薬の代わりに、適切な同位体バリエーション(又は標識)試薬を用いることによって調製できるであろう。式(1)の化合物は、医薬組成物における使用を想定しているため、それらが、それぞれが、好ましくは、実質的に純粋形態で、例えば、少なくとも60%の純度、より好適には、少なくとも75%の純度、及び好ましくは、少なくとも85%、特に、少なくとも98%の純度(%は、重量対重量でものもの)で提供されることが容易に理解されるであろう。化合物の純粋でない調製物を、医薬組成物で用いられるより純粋な形態を調製するのに用いてもよい。

30

【0212】

一般的に、式(1)の化合物は、当業者に公知の有機合成技術によって、並びに以下に記載される代表的な方法、実施例におけるもの、それらの変更形態によって作製され得る。以下のスキームにおいて、反応性基は、保護基で保護することができ、当業者に周知の確立された技術により脱保護することができる。

【0213】

(一般的経路)

40

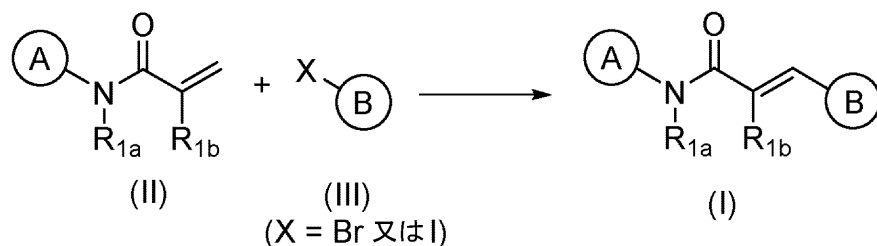
本発明の化合物の実施例が、好都合に調製され得る一般的経路を、以下にまとめる。以下の記載において、基 R_{1a} 、 R_{1b} 、 R_2 、 R_3 、 R_{13} 、 A 、及び B は、特に断りのない限り、式(1)の化合物に関連して上で定義した通りである。

【0214】

(スキーム1)

50

【化 3 2】



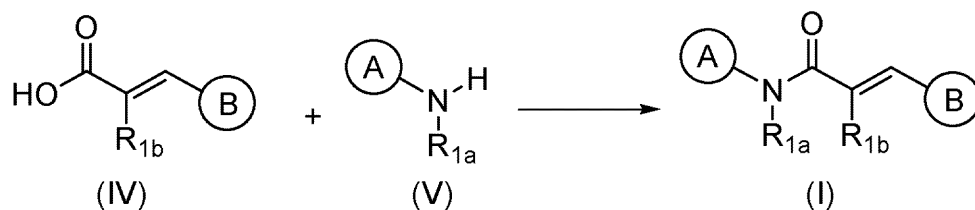
式(I)の化合物は、トリエチルアミンなどの塩基、及びジメチルホルムアミド(DMF)などの適当な溶媒の存在下で、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン複合体(Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂)などのパラジウム触媒前駆体を用いて、パラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下で、式(II)の化合物を式(III)の化合物と反応させることにより調製され得る。

10

【0 2 1 5】

(スキーム2)

【化 3 3】



20

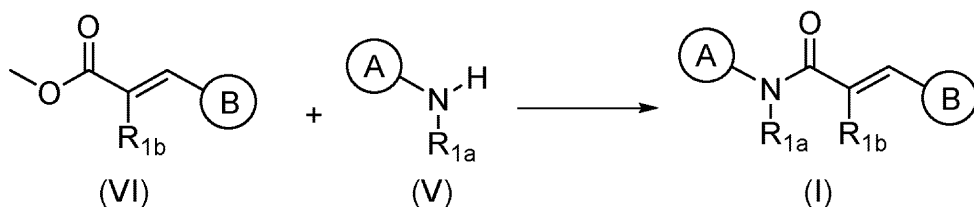
あるいは、式(I)の化合物は、DMFなどの適当な溶媒中で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA、ヒューニツヒ塩基としても知られる)などの塩基の存在下で、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート(HATU)などのアミドカップリング試薬を用いて、アミド化条件下で、式(IV)の化合物を式(V)の化合物と反応させることにより調製され得る。

30

【0 2 1 6】

(スキーム3)

【化 3 4】



式(I)の化合物は、テトラヒドロフラン(THF)などの適当な溶媒中、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(LiHMDS)などの塩基を用いて、塩基性条件下で式(VI)の化合物を(V)の化合物と反応させることによって調製され得る。

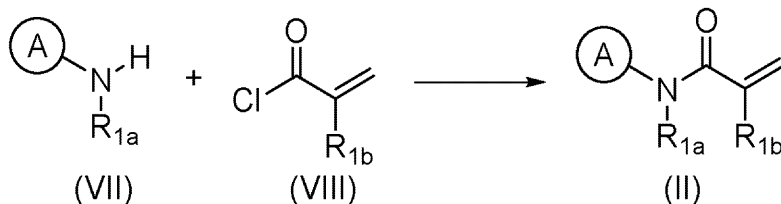
40

【0 2 1 7】

(スキーム4)

50

【化 3 5】



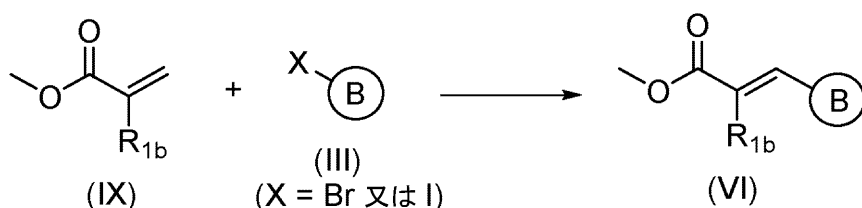
式(II)の化合物は、市販されている。また、式(II)の化合物は、ジクロロメタン(DCM)などの適当な溶媒中、N,N-ジイソプロピルエチルアミンなどの塩基の存在下で、式(VII)の化合物を式(VIII)の化合物と反応させることによって調製され得る。

10

【0218】

(スキーム5)

【化 3 6】



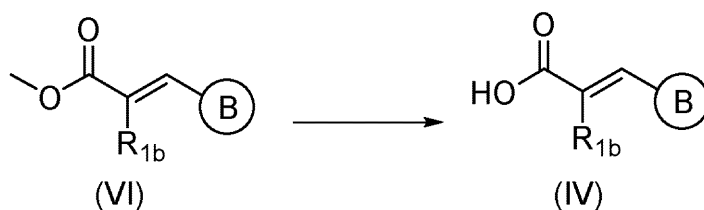
20

式(VI)の化合物は、トリエチルアミンなどの塩基及びジメチルホルムアミド(DMF)などの適当な溶媒の存在下で、[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)・ジクロロメタン複合体(Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂)などのパラジウム触媒前駆体を用いて、パラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下で式(IX)の化合物を式(III)の化合物と反応させることによって取得され得る。

【0219】

(スキーム6)

【化 3 7】



30

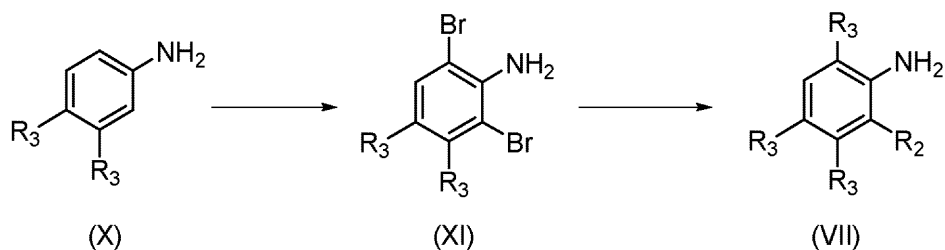
式(IV)の化合物は、メタノール及び水の混合物などの適当な溶媒系中で、水酸化ナトリウム(NaOH)などの塩基を用いて、加水分解条件下で、式(VI)の化合物を反応させることによって取得され得る。

【0220】

40

(スキーム7)

【化 3 8】



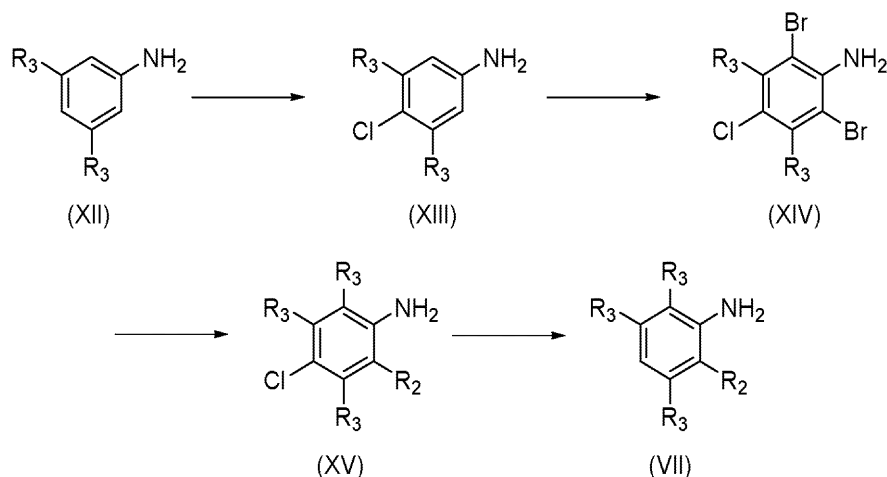
50

R_{1a} が、Hであり、Aが、基(Aa)であり、 R_2 が、 C_{1-4} アルキルであり、mが、3であり、かつ R_3 が、 C_{1-4} アルキル又はハロである式(VII)の化合物は、2工程で調製され得る。第一に、アセトニトリルなどの溶媒中で式(X)の化合物をN-ブロモコハク酸イミド(NBS)などの臭素化剤と反応させて、式(XI)の二臭素化化合物を得る。式(VII)の化合物を、[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)・ジクロロメタン複合体($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$)などのパラジウム触媒前駆体、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリランなどの有機ホウ素化合物、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)などの塩基、及び1,4-ジオキサンなどの適当な溶媒を用いて、パラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下でさらに反応させて、式(VII)の化合物を得ることができる。

【0221】

(スキーム8)

【化39】



R_{1a} が、Hであり、Aが、基(Aa)であり、 R_2 が、 C_{1-4} アルキルであり、mが、3であり、かつ R_3 が、 C_{1-4} アルキル又はハロである式(VII)の化合物は、4工程で調製され得る。第一に、アセトニトリルなどの溶媒中で式(XII)の化合物をN-クロロコハク酸イミド(NCS)などの塩素化剤と反応させて、式(XIII)の化合物を得る。さらに、アセトニトリルなどの溶媒中で式(XIII)の化合物をN-ブロモコハク酸イミド(NBS)などの臭素化剤と反応させて、式(XIV)の三ハロゲン化合物を得る。式(XIV)の化合物を、[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)・ジクロロメタン複合体($Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$)などのパラジウム触媒前駆体、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリランなどの有機ホウ素化合物、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)などの塩基、及び1,4-ジオキサンなどの適当な溶媒を用いてパラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下でさらに反応させて、式(XV)の化合物を得ることができる。式の化合物を、30気圧の水素などの水素雰囲気、パラジウム炭素(Pd/C)などのパラジウム触媒、塩酸などの酸、及びエタノール(EtOH)などの溶媒を用いて還元的脱ハロゲン化条件下で反応させて、式(VII)の化合物を得ることができる。

【0222】

(スキーム9)

10

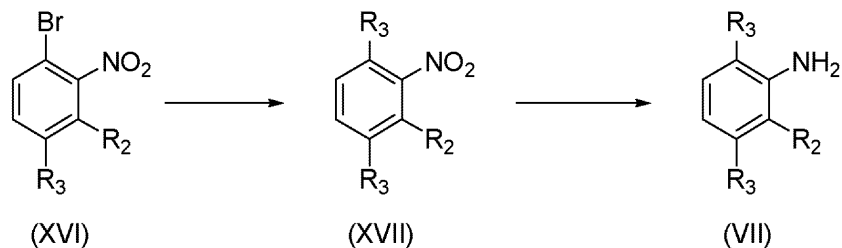
20

30

40

50

【化 4 0】

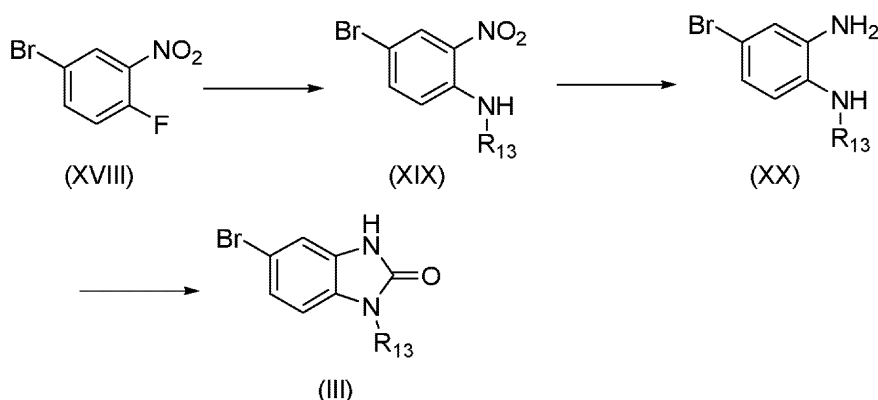


R_{1a} が、Hであり、Aが、基(Aa)であり、 R_2 が、 C_{1-4} アルキルであり、 m が、2であり、かつ R_3 が、 C_{1-4} アルキル又はハロである式(VII)の化合物は、2工程で調製され得る。式(XVI)のニトロ化合物を、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)・ジクロロメタン複合体($\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$)などのパラジウム触媒前駆体、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリランなどの有機ホウ素化合物、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)などの塩基、及び水と1,4-ジオキサンの混合物などの適当な溶媒系を用いて、パラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下で反応させて、式(XVII)の化合物を得ることができる。さらに、式(XVII)の化合物を、酢酸などの酸の存在下で鉄などの金属と反応させて、式(VII)の化合物を得ることができる。

【0223】

(スキーム10)

【化 4 1】

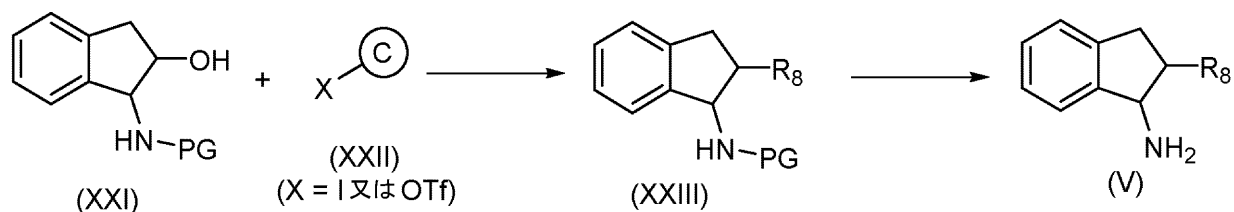


Bが、基(Ba)であり、Yが、 $\text{N(R}_{13}\text{)}$ であり、かつ r が、0である式(III)の化合物は、3工程で調製され得る。第一に、式(XVIII)の化合物を、エタノールなどの適当な溶媒中でアミンと反応させて、式(XIX)の化合物を得ることができる。それに続き、式(XIX)の化合物を、アセトンなどの適当な溶媒中で亜鉛などの金属及び塩化アンモニウム(NH_4Cl)などの無機塩を用いる還元条件にさらして、式(XX)の化合物を得ることができる。最後に、式(XX)の化合物を、ジクロロメタン(DCM)などの適当な溶媒中でトリホスゲンなどのカルボニル化剤と反応させて、式(III)の化合物を得る。

【0224】

(スキーム11)

【化 4 2】



10

20

30

40

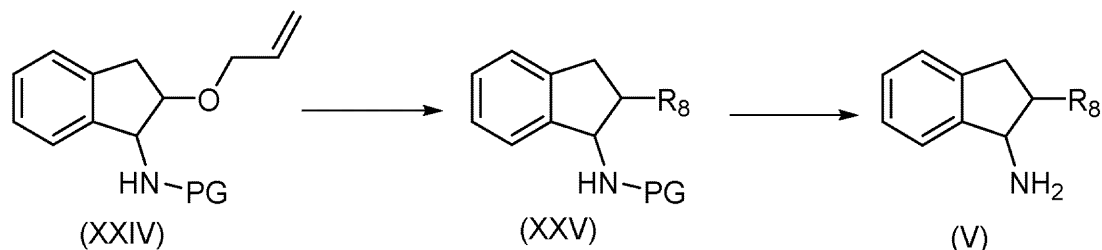
50

Aが、基(Ad)であり、Xが、結合であり、qが、0であり、pが、1であり、かつR₈が、OC₁₋₄ハロアルキル、OC₁-アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)、又はC₁₋₄アルコキシである式(V)の化合物は、適当な溶媒、例えば、THF中、塩基、例えば、NaHの存在下で、PGが、tert-ブトキシカルボニル(BOC)などの窒素保護基である式(XXI)の化合物を、Cが、C₁₋₄アルキル、C₁₋₄ハロアルキル、又はC₁₋₄アルキレン(4~10員ヘテロシクロアルキル)である式(XXII)の化合物と反応させて、式(XXIII)の化合物を得ることによって調製され得る。メタノールなどの適当な溶媒中での、例えば、2M HClなどの水性の酸を用いる式(XXIII)の化合物の脱保護によって、式(V)の化合物を得る。

【0225】

(スキーム12)

【化43】

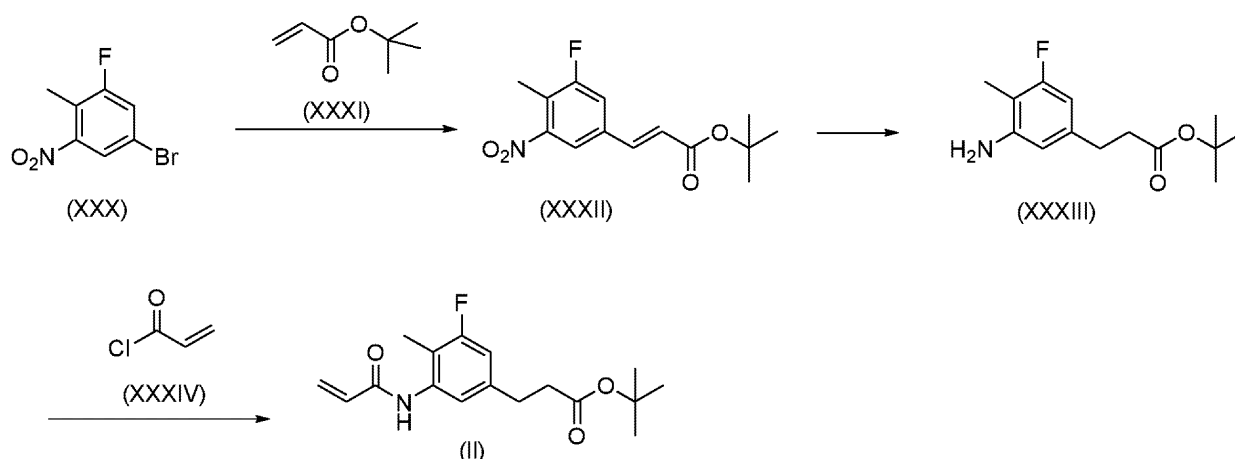


Aが、基(Ad)であり、Xが、結合であり、qが、0であり、pが、1であり、かつR₈が、OC₁₋₄アルキレン(C₃₋₆シクロアルキル)である式(V)の化合物は、ジクロロメタンなどの適当な溶媒中、有機金属試薬、例えば、ZnEt₂の存在下で、PGが、tert-ブトキシカルボニル(BOC)などの窒素保護基である式(XXIV)の化合物を、適当な試薬、例えば、ジヨードメタンで処理して、式(XXV)の化合物を得ることによって調製され得る。メタノールなどの適当な溶媒中での、例えば、2M HClなどの水性の酸を用いる式(XXV)の化合物の脱保護によって、式(V)の化合物を得る。

【0226】

(スキーム13)

【化44】



R₂又はR_{2x}の一方が、C₁₋₄アルキレン(CO₂H)である(例えば、スキーム13に示されるようにR_{2x}が、C₁₋₄アルキレンである)式(II)の化合物は、式(XXX)の化合物を、DMFなどの溶媒中でPd(OAc)₂などのパラジウム触媒前駆体、トリフェニルホスホンなどのホスフィン配位子、NaHCO₃などの無機塩基、トリエチルアミンなどの有機塩基を用いて、パラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下で式(XXXI)の化合物と反応させて、式(XXXII)の化合物を得ることにより調製され得る。パラジウム炭素(Pd/C)などのパラジウム触媒及びエタノールなどの溶媒を用いて水素添加条件下でニトロ化合物(XXXII

10

20

30

40

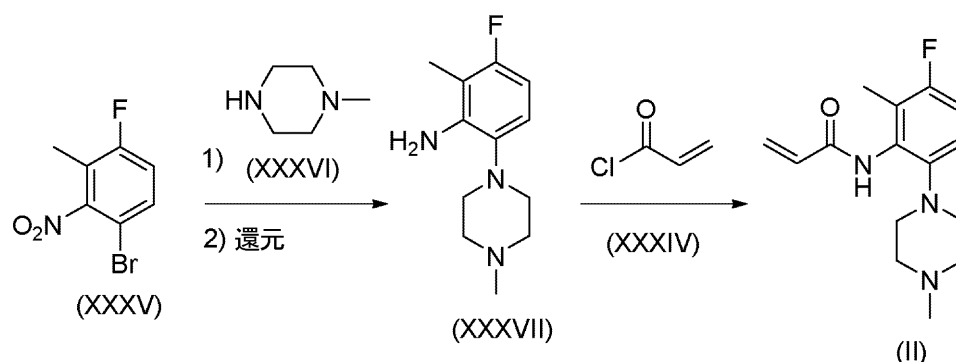
50

)を処理して、式(XXXIII)の化合物を得る。式(XXXIII)の化合物を、有機塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で式(XXXIV)の化合物と反応させて、式(II)の化合物を生成させ得る。式(I)の化合物は、当業者に公知の方法及び/又は本明細書で開示される方法を用いて式(II)の化合物から調製され得る。式(XXX)、式(XXXII)、式(XXXIII)、及び式(II)の化合物のtert-ブチルエステルは、ジクロロメタン中でトリフルオロ酢酸で処理して対応するカルボン酸を得ることなどの当業者に公知の方法によって除去され得る。

【0227】

(スキーム14)

【化45】



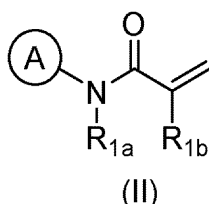
R_2 又は R_{2x} の一方が、4～7員ヘテロシクロアルキルである(例えば、スキーム14に示されるように、 R_2 が、4～7員ヘテロシクロアルキルである)式(II)の化合物は、式(XXXV)の化合物を、 $Pd(OAc)_2$ などのパラジウム触媒前駆体、2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(BINAP)などのホスフィン配位子、ナトリウムブトキシドなどの無機塩基、及びトルエンなどの溶媒を用いて、パラジウムを触媒とするクロスカップリング条件下で、式(XXXVI)の化合物と反応させることにより調製され得る。その後の還元条件下でのニトロ基の還元、例えば、エタノールなどの溶媒中での塩化スズでの処理によって、式(XXXVII)の化合物を得る。式(XXXVII)の化合物を、有機塩基、例えば、トリエチルアミンの存在下で式(XXXIV)の化合物と反応させて、式(II)の化合物を生成させ得る。式(I)の化合物を、当業者に公知の方法及び/又は本明細書で開示される方法を用いて式(II)の化合物から調製し得る。

【0228】

従って、一実施態様において、本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を調製するための方法であって、

式(II)の化合物:

【化46】



(式中、A、 R_{1a} 及び R_{1b} は、式(I)の化合物に関連して定義した通りである);又はその塩を;

式(III)の化合物:

10

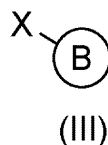
20

30

40

50

【化 4 7】



(式中、Xは、ブロモ又はヨードなどのハロゲンであり、かつBは、式(I)の化合物に関連して定義した通りである);又はその塩と反応させることを含む、前記方法を提供する。

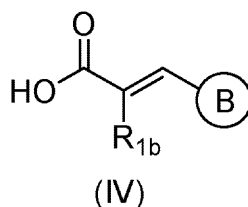
【0 2 2 9】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を調製するための方法であって、

10

式(IV)の化合物:

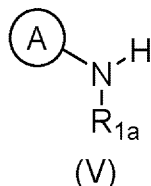
【化 4 8】



20

(式中、R_{1b}及びBは、式(I)の化合物に関連して定義した通りである);又はその塩;を、
式(V)の化合物:

【化 4 9】



(式中、A及びR_{1a}は、式(I)の化合物に関連して定義した通りである);又はその塩と反応させることを含む、前記方法も提供する。

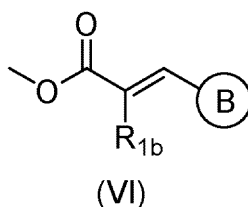
30

【0 2 3 0】

また、本発明は、式(I)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を調製するための方法であって、

式(VI)の化合物:

【化 5 0】

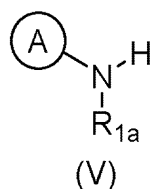


40

(式中、R_{1b}及びBは、式(I)の化合物に関連して定義した通りである);又はその塩;を
式(V)の化合物:

50

【化 5 1】



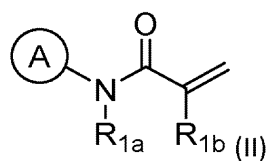
(式中、A及びR_{1a}は、式(I)の化合物に関連して定義した通りである);又はその塩と反応させることを含む、前記方法も提供する。

【0 2 3 1】

10

一実施態様において、式(II):

【化 5 2】



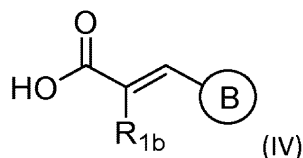
(式中、A、R_{1a}、及びR_{1b}は、本明細書の別の場所で定義される通りである)の化合物又はその塩が提供される。

20

【0 2 3 2】

一実施態様において、式(IV):

【化 5 3】



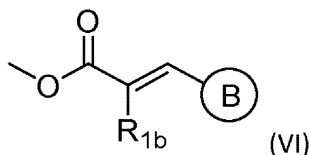
(式中、B及びR_{1b}は、本明細書の別の場所で定義される通りである)の化合物又はその塩が提供される。

30

【0 2 3 3】

一実施態様において、式(VI):

【化 5 4】



(式中、B及びR_{1b}は、本明細書の別の場所で定義される通りである)の化合物又はその塩が提供される。

40

【0 2 3 4】

また、式(II)～式(XXXVII)の新規化合物及びそれらの塩も、発明の態様として提供される。

【0 2 3 5】

(治療方法)

本発明の式(I)の化合物は、mPTPの阻害剤として有用である。

【0 2 3 6】

従って、本発明は、医薬としての、特に、mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療又は

50

予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を提供する。

【0237】

また、本発明は、医薬としての、特に、mPTPの阻害が治療効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0238】

また、本発明は、医薬としての、特に、mPTPの阻害が予防効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0239】

また、本発明は、mPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療又は予防用の医薬品の生産における式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0240】

また、本発明は、mPTPの阻害が治療効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0241】

また、本発明は、mPTPの阻害が予防効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の予防用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0242】

また、本発明は、対象においてmPTPの阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を予防又は治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0243】

また、本発明は、対象において、mPTPの阻害が治療効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0244】

また、本発明は、対象において、mPTPの阻害が予防効果をもたらす疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0245】

本明細書で使用される「治療」又は「治療すること」という用語は、疾患状態又はその症状の制御、緩和、減少、又は調節を含む。

【0246】

本明細書で使用される「予防」又は「予防すること」という用語は、対象において疾患もしくは障害の症状を予防すること、又は罹患した対象において疾患もしくは障害の症状の再発を予防することを意味するものとし、病気の完全な予防に限定されない。

【0247】

一実施態様において、前記疾患又は障害は、変性疾患又は神経変性疾患、中枢神経系の障害、虚血又は再灌流傷害、代謝疾患、炎症性疾患又は自己免疫疾患、加齢による疾患、

10

20

30

40

50

及び腎疾患から選択される。

【0248】

特定の一実施態様において、疾患又は障害は、パーキンソン病、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、前頭側頭型認知症、化学療法剤誘発ニューロパチー、ハンチントン病、脊髄小脳失調症、進行性核上性麻痺、遺伝性痙攣性対麻痺、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、先天性筋ジストロフィー、外傷性脳損傷、及びフリードライヒ運動失調症などの変性疾患又は神経変性疾患である。好ましい一実施態様において、疾患又は障害は、パーキンソン病である。好ましい一実施態様において、疾患又は障害は、アルツハイマー病である。好ましい一実施態様において、疾患又は障害は、筋萎縮性側索硬化症である。

10

【0249】

別の特定の実施態様において、疾患又は障害は、エイズ認知症複合、鬱病性障害、統合失調症、及びてんかんなどの中枢神経系の疾患である。

【0250】

別の実施態様において、疾患又は障害は、急性心筋梗塞、卒中、腎虚血再灌流傷害、及び移植の間の器官損傷などの虚血又は再灌流傷害である。

【0251】

別の実施態様において、疾患又は障害は、脂肪肝、糖尿病、糖尿病性網膜症、認知機能低下及び他の糖尿病に関連する病態、肥満及び摂食行動、並びに非アルコール性脂肪性肝疾患などの代謝性疾患である。

20

【0252】

別の実施態様において、疾患又は障害は、急性膵炎、全身性ループス、敗血症における臓器不全、及び肝炎などの炎症性疾患又は自己免疫疾患である。別の実施態様において、疾患又は障害は、mtDNAの放出及び自然免疫活性化に関連する疾患、例えば、黄斑変性である。

【0253】

別の実施態様において、疾患又は障害は、骨修復、骨粗鬆症における加齢における骨虚弱、及びサルコペニアなどの加齢による疾患である。

【0254】

別の実施態様において、疾患又は障害は、APOL1遺伝子変異体に関連する慢性腎疾患及び慢性腎疾患などの腎疾患である。

30

【0255】

別の実施態様において、疾患又は障害は、重篤な呼吸器ウイルス感染症、例えば、COVID19感染症に関連する肺機能障害又は多臓器不全である。別の実施態様において、疾患又は障害は、副腎白質ジストロフィー、特に、X連鎖副腎白質ジストロフィーである。

【0256】

式(1)の化合物は、ミトコンドリア病の治療又は予防に有用であると期待される。

【0257】

従って、本発明は、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療又は予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を提供する。

40

【0258】

また、本発明は、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0259】

また、本発明は、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の予防における使用のための式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0260】

50

また、本発明は、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療又は予防用の医薬品の生産における式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0261】

また、本発明は、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0262】

また、本発明は、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の予防用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

10

【0263】

また、本発明は、対象において、ミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を治療又は予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0264】

また、本発明は、対象においてミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

20

【0265】

また、本発明は、対象においてミトコンドリア病、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0266】

好適には、ミトコンドリア病は、ライ症候群、レーバー遺伝性視神経萎縮症及び関連障害、並びにCA2884607A1(Stealth Peptides International社)に開示されている疾患及び障害などの障害から選択される。

30

【0267】

式(1)の化合物は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害の治療又は予防に有用であると期待される。

【0268】

従って、本発明は、TDP-43関連神経変性などの、TDP-43タンパク質症に関連する疾患もしくは障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療又は予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を提供する。

【0269】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

40

【0270】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0271】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又

50

は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療又は予防用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0272】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の治療用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0273】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害の予防用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

10

【0274】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を治療又は予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0275】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

20

【0276】

また、本発明は、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害、例えば、本明細書において以下で言及される疾患及び障害を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0277】

好適には、TDP-43関連神経変性などのTDP-43タンパク質症に関連する疾患又は障害は、筋萎縮性側索硬化症、前頭側頭型認知症、顔面発症型感覚運動ニューロノパチー、原発性側索硬化症、進行性筋萎縮症、早期発症型骨パジェット病及び前頭側頭葉変性症認知症を伴う封入体ミオパチー、ペリー病、慢性外傷性脳障害、重篤な外傷性脳損傷、アルツハイマー病、海馬硬化症認知症、辺縁系優位型加齢性TDP-43脳症、並びに硬化症を伴う大脳加齢性TDP-43から選択される。

30

【0278】

また、本発明は、線維症に関連する疾患もしくは障害の治療又は予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0279】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の治療における使用のための式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

40

【0280】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の予防における使用のための式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物も提供する。

【0281】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の治療又は予防用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0282】

50

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の治療用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0283】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害の予防用の医薬品の生産における、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物の使用も提供する。

【0284】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0285】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0286】

また、本発明は、線維症に関連する疾患又は障害を予防する方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物を投与することを含む、前記方法も提供する。

【0287】

好適には、線維症に関連する疾患又は障害は、慢性腎疾患、特発性肺線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、原発性胆汁性胆管炎、及び全身性硬化症から選択される。

【0288】

好適には、対象は、哺乳動物であり、特に、対象は、ヒトである。

【0289】

(医薬組成物)

療法における使用のために、本発明の化合物は、通常、医薬組成物として投与される。また、本発明は、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)、並びに医薬として許容し得る担体又は賦形剤を含む医薬組成物も提供する。

【0290】

一実施態様において、本明細書に記載されるような疾患もしくは障害の治療又は予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物が提供される。一実施態様において、本明細書に記載されるような疾患又は障害の治療における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物が提供される。一実施態様において、本明細書に記載されるような疾患又は障害の予防における使用のための、式(1)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物が提供される。

【0291】

さらなる実施態様において、本明細書に記載されるような疾患又は障害の治療又は予防のための方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物を投与することを含む、前記方法が提供される。さらなる実施態様において、本明細書に記載されるような疾患又は障害の治療のための方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物を投与することを含む、前記方法が提供される。さらなる実施態様において、本明細書に記載されるような疾患又は障害の予防のための方法であって、それを必要としている対象に、有効量の式(1)の化合物又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくは溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物を投与することを含む、前記方法が提供される。

る。本発明の医薬組成物は、以下に示されるような医薬製剤の形態をとり得る。

【0292】

また、本発明は、本明細書に記載されるような疾患又は障害の治療又は予防用の医薬品の生産における、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくはその溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物の使用も提供する。また、本発明は、本明細書に記載されるような疾患又は障害の治療用の医薬品の生産における、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくはその溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物の使用も提供する。また、本発明は、本明細書に記載されるような疾患又は障害の予防用の医薬品の生産における、式(I)の化合物、又はその医薬として許容し得る塩及び/もしくはその溶媒和物(例えば、塩)を含む医薬組成物の使用も提供する。

10

【0293】

勿論、治療効果を達成するのに必要とされる活性成分の量は、特定の化合物、投与の経路、対象のタイプ、種、年齢、体重、性別、及び医学的状态及び対象の腎及び肝機能を含む治療又は予防を受ける対象、並びに治療又は予防中の特定の障害又は疾患、及びその重症度に応じて変化するものである。通常の知識を有する医師、獣医師、又は臨床医は、疾病の進行を予防する、それに対抗する、又はそれを停止させるのに必要とされる薬物の有効量を容易に決定して処方することができる。

【0294】

本発明の経口投薬量は、示される効果を求めて使用される場合、成人ヒトの場合、1日あたり体重1kgあたり約0.01mg(mg/kg/日)~約100mg/kg/日、好適には、1日あたり体重1kgあたり0.01mg(mg/kg/日)~10mg/kg/日、及び最も好適には、0.1~5.0mg/kg/日の範囲であろう。経口投与の場合には、組成物は、好適には、治療されるべき患者に合わせた投薬量の対症的な調整のために0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2.5、5.0、10.0、15.0、25.0、50.0、100、及び500ミリグラムの活性成分を含有する個々に分離した単位で提供される錠剤の形態又は他の提供の形態で提供される。医薬品は、通常、約0.01mg~約500mgの活性成分、好適には、約1mg~約100mgの活性成分を含有する。静脈内の場合、最も好適な用量は、定速輸液注入の間に約0.1~約10mg/kg/分の範囲であろう。有利には、本発明の化合物は、単回の一用量で投与され得、又は総一日投薬量は、1日あたり2回、3回、又は4回の分割された用量で投与され得る。さらに、好適には、本発明の化合物は、適当な鼻腔内ビヒクルの局所的使用によって鼻腔内形態で、又は当業者に周知の経皮皮膚パッチの形態を用いて経皮経路で投与することができる。経皮送達系の形態で投与されるには、勿論、投薬の実施は、投薬計画の全期間にわたり断続的なものであるよりむしろ連続的なものとなる。

20

30

【0295】

最も好適な経路は、例えば、レシピエントの状態及び障害に左右され得るものであるが、本発明による医薬製剤には、経口投与、非経口投与(皮下、皮内、筋肉内、静脈内[ボラス又は輸液注入]、及び関節内を含む)、鼻腔内投与(別名:経鼻投与)、吸入投与(さまざまな種類の加圧式定量エアロゾル、ネブライザー、又は吸入器によって発生させ得る微粒子ダスト又はミストを含む)、吹送投与、直腸投与、腹腔内投与、局所投与(皮膚、頬側、舌下、及び眼球内を含む)、並びに髄腔内投与に適したものが含まれる。

40

【0296】

本発明による好適な医薬製剤は、経口投与、髄腔内投与、及び非経口投与に適したものであり;より好適には、経口又は髄腔内投与に適したものである。

【0297】

好適な一実施態様において、式(I)による化合物は、髄腔内投与によって投与される。そのような投与の方法は、脊柱管内又はくも膜下腔内への本発明の化合物の注入を伴い、その結果、それは、脳脊髄液に到達する。これは、経口投与などの他の投与の経路では血液脳関門を通過することができない可能性のある化合物の投与に有利である。

【0298】

好適な医薬製剤は、カテーテル又はポンプを用いるものなどの連続的輸液注入によって

50

髄腔内投与され得るか、又は単回のボーラス注入によってもしくは断続的なボーラス注入によって髄腔内投与され得る。髄腔内投与されるためには、医薬組成物は、連続的又は断続的に投与され得る。断続的な投与は、例えば、30分毎、1時間毎、数時間毎、24時間毎、数日毎(例えば、48時間毎もしくは72時間毎)、又はそれらの任意の組み合わせであり得る。

【0299】

本発明の医薬製剤が、連続的に投与される場合、埋め込み型ポンプなどの埋め込み型送達装置が、採用され得る。そのような送達装置の例としては、体又は頭蓋において皮下に埋め込むことができ、それを通して、医薬製剤が、神経又は脳へと送達され得るアクセスポートを提供する装置が挙げられる。

10

【0300】

示される効果を求めて使用される場合、本発明の髄腔内への投薬量は、成人ヒトに対して単回投与で又は断続的に投与される場合、通常、体重1kgあたり500µg未満、例えば、250µg未満などの1mg未満であろう。連続的に投与される場合、本発明の髄腔内への投薬量は、通常、成人ヒトに対しては、1時間あたり体重1kgあたり125µg未満などの1時間あたり体重1kgあたり250µg未満であろう。

【0301】

別の好適な実施態様において、式(1)による化合物は、鼻腔内投与、吸入投与(さまざまな種類の加圧式定量エアロゾル、ネブライザー、又は吸入器によって発生させ得る微粒子ダスト又はミストを含む)、又は吹送投与によって投与される。そのような投与の方法は、低用量の本発明の化合物が投与されることを可能とし、これは、副作用の減少に繋がる可能性がある。例えば、10~0.01µgの一日量、好適には、1~0.01µgの一日量、より好適には、0.1µg(100ng)程度の低さの範囲の一日量の本発明の化合物を用いてもよい。

20

【0302】

製剤は、好都合には、単位剤形で提供され得、かつ薬学の技術分野において周知の方法のうちのいずれかによって調製され得る。全ての方法は、活性成分を1つ以上の副原料を構成する担体と合わせる工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を、液体の担体もしくは微粉化された固体の担体又は双方と均一にかつ密接に合わせ、次いで、必要であれば、生成物を所望の製剤へと成形することによって調製される。

30

【0303】

経口投与に適した本発明の製剤は、それぞれが所定の量の活性成分を含有するカプセル剤、カシェ剤、丸剤、又は錠剤などの個々に分離した単位として;散剤又は顆粒剤として;水性液体又は非水性液体中の溶液又は懸濁剤として、例えば、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、又はシロップ剤として;又は水中油型乳濁液もしくは油中水型乳濁液として提供され得る。また、活性成分は、ボーラス、舐剤、又はペースト剤として提供され得る。

【0304】

錠剤は、任意に、1種以上の副原料との圧縮又は成形によって作製され得る。圧縮錠は、結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、潤滑剤、界面活性剤、又は分散剤と任意に混合された粉末又は顆粒などの自由流動形態の活性成分を、適当な機械の中で圧縮することによって調製され得る。湿製錠は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適当な機械の中で成形することによって作製され得る。この錠剤は、任意に、コーティングされるか又は割線を付けられてもよく、また、その中の活性成分の緩徐又は制御放出を提供するように製剤化されてもよい。式(1)の化合物は、例えば、即時放出又は持続放出に適した形態で投与することができる。即時放出又は持続放出は、本発明の化合物を含む適当な医薬組成物の使用によってか、又は、特に、持続放出の場合には、皮下インプラント又は浸透圧ポンプなどの装置の使用によって達成することができる。また、本発明の化合物は、リポソームによって投与され得る。

40

【0305】

経口投与用の例示的な組成物としては、例えば、嵩を付与するための微結晶性セルロー

50

ス、懸濁化剤としてのアルギン酸又はアルギン酸ナトリウム、粘度向上剤としてのメチルセルロース、及び当技術分野において公知のものなどの甘味料又は香味剤を含有することができる懸濁剤;並びに、例えば、微結晶性セルロース、リン酸二カルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、硫酸カルシウム、ソルビトール、グルコース、及び/もしくははラクトース、及び/又は当技術分野において公知のものなどの他の賦形剤、結合剤、増量剤(extender)、崩壊剤、希釈剤、及び滑沢剤を含有することができる即時放出錠が挙げられる。好適な結合剤としては、デンプン、ゼラチン、グルコースもしくはβ-ラクトースなどの天然の糖類、トウモロコシ甘味料、アラビアゴム、トラガントなどの天然及び合成のゴム質、又はアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが挙げられる。崩壊剤は、限定するものではないが、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサンタンガムなどを含む。式(1)の化合物は、舌下及び/又は頬側投与によって口腔を通じて送達することもできる。湿製錠、圧縮錠、又は凍結乾燥錠が、用いられ得る例示的な形態である。例示的な組成物としては、本発明の化合物を、マンニトール、ラクトース、スクロース、及び/又はシクロデキストリンなどの速溶性希釈剤と製剤化したものが挙げられる。そのような製剤には、セルロース(avicel)又はポリエチレングリコール(PEG)などの高分子量賦形剤も含めることができる。また、そのような製剤は、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ナトリウムカルボキシメチルセルロース(SCMC)、無水マレイン酸共重合体(例えば、Gantrez)などの粘膜への付着を補助する賦形剤、及びポリアクリル酸共重合体(例えば、Carbopol 934)などの放出を制御する薬剤を含むことができる。滑沢剤、流動化剤(glidant)、香料、着色料、及び安定化剤も、製作及び使用の容易さを目的として添加され得る。これらの剤形において用いられる滑沢剤としては、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが挙げられる。液体形態での経口投与の場合、経口薬物成分は、エタノール、グリセロール、水などの、任意の経口用の無毒性で医薬として許容し得る不活性担体と組み合わせることができる。

10

20

30

40

50

【0306】

式(1)の化合物は、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル、及び多重膜ベシクルなどのリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、種々のリン脂質、1,2-ジパルミトイルホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン(セファリン)、又はホスファチジルコリン(レシチン)から形成させることができる。

【0307】

非経口投与用の製剤としては、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、及び製剤を予定されるレシピエントの血液と等張とする溶質を含有していてもよい水性及び非水性の無菌注射液;並びに懸濁化剤及び増粘剤を含んでもよい水性及び非水性の無菌懸濁剤が挙げられる。製剤は、単回用量又は複数回用量容器、例えば、密閉されたアンプル及びバイアル内に提供され得、また、使用直前に無菌の液体担体、例えば、生理食塩水又は注射用水の添加のみを必要とする凍結乾燥(freeze-dried)(凍結乾燥(lyophilised))条件で保管され得る。要時調製注射液及び懸濁剤は、既に述べた種類の無菌の散剤、顆粒剤、及び錠剤から調製され得る。非経口投与用の例示的な組成物としては、例えば、マンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液などの、適当な無毒性で非経口的に許容し得る希釈剤又は溶媒、又は合成のモノ又はジグリセリドなどの他の適当な分散又は湿潤化及び懸濁化剤、及びオレイン酸又はCremaphorなどの脂肪酸を含有することができる注射可能な溶剤又は懸濁剤が挙げられる。

【0308】

鼻腔内、エアロゾル、又は吸入投与用の例示的な組成物としては、生理食塩水中の溶液が挙げられ、これは、例えば、ベンジルアルコール又は他の適当な保存料、バイオアベイラビリティを増加させる吸収促進剤、及び/又は当技術分野において公知のものなどの他の可溶化又は分散剤を含有することができる。

【0309】

直腸投与用の製剤は、カカオ脂、合成のグリセリドエステル、又はポリエチレングリコールなどの通常の担体を用いる坐剤として提供され得る。そのような担体は、通常、常温で固体であるが、直腸腔内で液化及び/又は溶解して、薬物を放出する。

【0310】

口内での局所投与、例えば、頬側又は舌下投与用の製剤としては、風味付けされたスクロース及びアラビアゴム又はトラガントなどの基剤中に活性成分を含むロゼンジ錠、及びゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴムなどの基剤中に活性成分を含む香錠が挙げられる。局所投与用の例示的な組成物は、プラスチックベース(ポリエチレンでゲル化された鉱油)などの外用担体を含む。

【0311】

適当な単位用量製剤は、上に記載したような有効な用量、又はそれを適当に分割した量の活性成分を含有するものである。

【0312】

本発明の製剤が、上で特に言及した成分に加えて、当該製剤の種類を考慮した上で、当該技術分野で慣用されている他の薬剤を含み得、例えば、経口投与に適したものは、香味料を含み得ることを理解すべきである。

【0313】

式(I)の化合物は、以下の有利な性質:

- 生物学的実施例1のアッセイにおいて実証されるようなmPTPの阻害活性(好ましくは、 IC_{50} 値が6.0以上である);及び
- 生物学的実施例2のアッセイにおいて実証されるような低いCYP2D6の阻害のうちの1つ以上を示すことが期待される。

【0314】

上述の性質に加えて、式(I)の特定の化合物は、以下の有利な性質:

- 生物学的実施例3及び4のアッセイにおいて実証されるような、例えば、向上した(すなわち、より高い)経口バイオアベイラビリティ及び/又は向上した(すなわち、より高い)全身曝露量をもたらす向上した(すなわち、より高い)溶解性及び/又は向上した(すなわち、より低い)固有クリアランス(CL_{int})のうちの1つ以上も示し得る。

【0315】

本発明を、以下の非限定的な例によってさらに例示する。

【実施例】

【0316】

(実施例)

本発明を、以下に記載する化合物によって例示する。以下の実施例は、本発明の具体的な化合物の実験室的な合成を記載するものであり、化合物又は方法に関して本発明の範囲を限定することを意味することは決してない。特定の試薬、溶媒、温度、及び期間が用いられているが、類似の結果を生じさせるのに使用することができる多くの可能な均等の代替手段があることが理解される。本発明は、そのような均等物を含むことを意図している。

【0317】

(一般的な実験の詳細)

出発材料、試薬、及び溶媒は、特に断りのない限り、商業的な供給業者から得て、さらに精製することなく使用した。特に断りのない限り、キラル中心を有する全ての化合物は、ラセミのものである。反応が、それより前のより完全に記載された反応に類似のやり方で行われたとして記載されている場合、用いられた一般的な反応条件は、本質的に同一であった。用いられたワークアップ条件は、本技術分野において標準的なタイプのものであるが、ある反応と別の反応とで変更した場合もある。出発材料は、必ずしも、記載されているバッチから調製されたものではない場合がある。合成された化合物は、例えば、85%~99%の範囲のさまざまな純度を有し得る。場合によっては、モル数及び収率の計算

10

20

30

40

50

は、これに関して調整されている。

【0318】

最終の化合物の純度は、HPLC/MS分析によって確認され、少なくとも $\geq 90\%$ であると決定され、かなり多くの場合、 $\geq 95\%$ であると決定された。分析用のLCMSは、表1に示される機器類を用いて行われた。 ^1H NMRは、Bruker 300MHz装置(ADVANCE III及びADVANCE III HD)において300Kで記録した。フラッシュ分取HPLCは、以下のカラム:XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μm 、19 $\times$ 150mm; XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μm 、30 $\times$ 150mm; Welch Xtimate C18、21.2 $\times$ 250mm、5 μm ; SunFire Prep C18 OBD 19 $\times$ 150mm $\times$ 5 μm を用いて行われた。SFC精製は、以下のカラム;(a)CHIRALPAK AS-H、3 $\times$ 25cm、5 μm 、(b)SFC-YMC Cellulose-SB、4.6 $\times$ 100mm、3 μm を用いて行われた。

(表1:分析用LC-MS条件)

10

20

30

40

50

【表 1】

機器 ID	カラム	移動相	流量
LCMS01	Halo-C18, 30*3.0mm, 2.0μm	A:H ₂ O/0.05%TFA; B:ACN	1.5 mL/ 分
LCMS02	Cortecs C18+, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05%TFA; B:ACN/0.05%TFA	1.5 mL/ 分
LCMS03	Halo-C18, 30*3.0mm, 2.0μm	A:H ₂ O/0.1%TFA; B:ACN/0.05%FA	1.5 mL/ 分
LCMS04	Kinetex XB- C18, 50*3.0mm, 2.6μm	A:H ₂ O/0.01%TFA; B:ACN/0.01%FA	1.5 mL/ 分
LCMS05	Poroshell HPH- C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/5mM NH ₄ HCO ₃ ; B:MeOH	1.0 mL/ 分
LCMS06	Xbridge C18, 50*3.0mm, 3.5μm	A:H ₂ O/5mM NH ₄ HCO ₃ +0.05% NH ₃ .H ₂ O; B: ACN 中 5% の H ₂ O	1.2 mL/ 分
LCMS07	Poroshell HPH- C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05% NH ₃ .H ₂ O; B:ACN	1.2 mL/ 分
LCMS08	Halo C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05%TFA; B:ACN	1.5 mL/ 分
LCMS09	Poroshell HPH- C18, 50*3.0mm, 2.7μm	A:H ₂ O/0.05% NH ₃ .H ₂ O; B:ACN	1.2 mL/ 分

10

20

30

40

【 0 3 1 9 】

(略語)

50

【表 2】

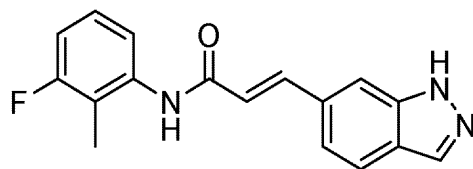
CH ₃ CN	アセトニトリル	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	ジメチルホルムアミド	
Et	エチル	
Et ₃ N	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	10
EtOH	エチルアルコール	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロホスフェート	
heps	肝細胞	
HCl	塩酸	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
K ₃ PO ₄	リン酸カリウム	
LiHMDS	リチウム ビス(トリメチルシリル)アミド	20
Me	メチル	
MeOH	メタノール	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaOAc	酢酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
NBS	N-ブロモコハク酸イミド	
NCS	N-クロロコハク酸イミド	
NH ₄ Cl	塩化アンモニウム	
PE	石油エーテル	
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	30
Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	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)・ ジクロロメタン複合体	
Pd(dppf)Cl ₂	ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)	
RT	室温	
o/n	1晩(16時間)	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
THP	テトラヒドロピラニル	
T ₃ P	プロパンホスホン酸無水物	40
uL	マイクロリットル	
uM	マイクロモル濃度	

【0320】

(比較例1の調製)

(比較例1: (E)-N-(2-メチル-3-フルオロフェニル)-3-(1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 5 5】



Chenらの文献(Assay and Drug Development Technologies, 2018, 16, 445-455)に記載の方法により、比較例1を調製した。また、比較例1は、実施例1～64に関して本明細書で記載されるものと類似の合成方法を用いて調製してもよい。

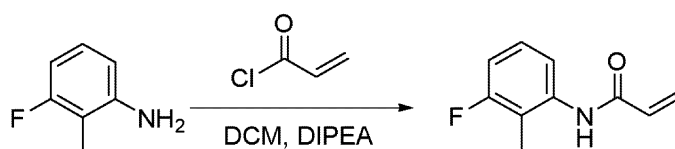
10

【0321】

(実施例1～117の調製)

(中間体1: N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化 5 6】



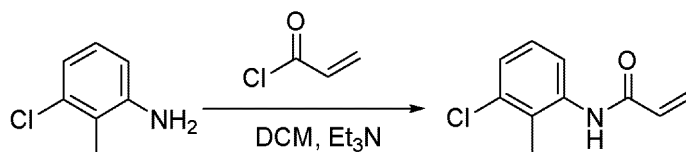
20

DCM(40mL)中の3-フルオロ-2-メチルアニリン(1.0g、8.0mmol、1.0当量)及びDIPEA(3.1g、23.9mmol、3.0当量)の攪拌溶液に、窒素下、0℃で塩化アクリロイル(0.71mL、8.8mmol、1.1当量)を滴加した。得られた混合物を、25℃で窒素の不活性雰囲気下3時間攪拌した。得られた混合物を、2×30mLの水で洗浄し、有機層を濃縮した。残渣を、EtOAc/石油エーテル(1:5)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。これによって、1.04g(73%)のN-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=180

【0322】

(中間体2: N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化 5 7】



30

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された50mLの3つ口丸底フラスコ中に、3-クロロ-2-メチル-アニリン(300mg、2.12mmol、1.0当量)、DCM(15mL)、Et₃N(1mL、7.19mmol、3.4当量)を入れた。それに続き、25℃で攪拌しながら塩化アクリロイル(260mg、2.9mmol、1.4当量)を滴加した。得られた溶液を、5時間25℃で攪拌した。得られた混合物を、2×10mLの水で洗浄し、有機層を濃縮した。残渣を、EtOAc/PE(1:5)で溶出させるシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。これによって、300mg(74%)のN-(3-クロロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドを淡黄色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=196

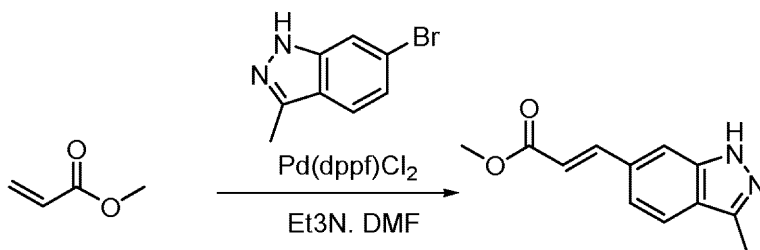
40

【0323】

(中間体3: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリル酸)

50

【化58】

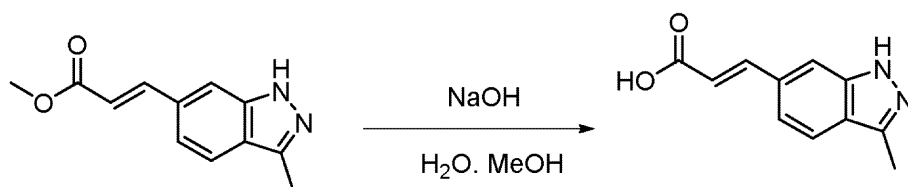


(工程1)

250 mLの3つ口丸底フラスコに、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(2.50 g、11.84 mmol、1.00当量)、アクリル酸メチル(1.53 g、17.76 mmol、1.50当量)、Et₃N(3.60 g、35.53 mmol、3.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(0.87 g、1.18 mmol、0.10当量)、DMF(100.00 mL)を入れた。得られた溶液を、10時間120℃で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、THF/PE(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、0.9 g(収率35%)のメチル (2E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エノエートを淡黄色固体として得た。

【0324】

【化59】



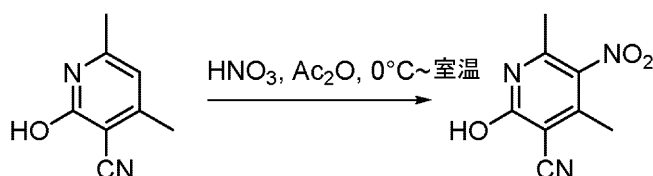
(工程2)

40 mLのバイアルに、メチル (2E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エノエート(890.00 mg、4.12 mmol、1.00当量)、H₂O(10.00 mL)中のNaOH(329.24 mg、8.23 mmol、2.00当量)、及びMeOH(10.00 mL)を入れた。得られた溶液を、2時間20℃で攪拌した。溶液のpH値を、HCl(1 mol/L)を用いて3に調整した。固体を濾過によって集めた。これによって、500 mg(収率60%)の(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリル酸をオフホワイトの固体として得た。

【0325】

(中間体4: N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化60】



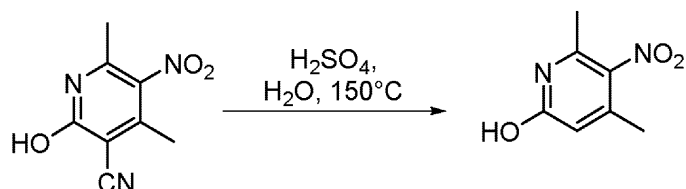
(工程1)

Ac₂O(278 mL)中の2-ヒドロキシ-4,6-ジメチルピリジン-3-カルボニトリル(70 g、472 mmol)の攪拌溶液に、c.HNO₃(43 mL)を0℃で分割して滴加した。氷浴を外し、反応を室温として10時間攪拌した。得られた混合物を、冷却し、H₂O(200 mL)で希釈した。析出した固体を、濾過によって集め、H₂O(2×20 mL)で洗浄し、次いで、減圧下乾燥させて、2-ヒドロキシ-4,6-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル(56 g、収率70%)を黄色固体として得た。LC MS (ES, m/z):

[M+H]⁺= 194

【0326】

【化61】



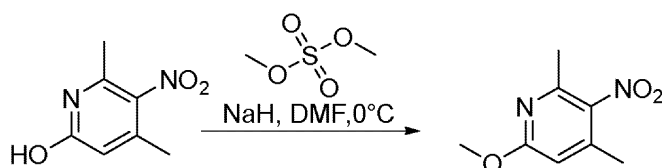
(工程2)

c. H_2SO_4 (275 mL) 中の2-ヒドロキシ-4,6-ジメチル-5-ニトロニコチノニトリル (55 g、327 mmol) 及び H_2O (55 mL) の溶液を、 150°C で4時間攪拌した。混合物を冷却し、 H_2O (300 mL) で希釈した。析出した固体を、濾過によって集め、 H_2O (2×20 mL) で洗浄し、次いで、減圧下乾燥させて、4,6-ジメチル-5-ニトロピリジン-2-オール (24 g、収率44%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z):

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 169$

【0327】

【化62】

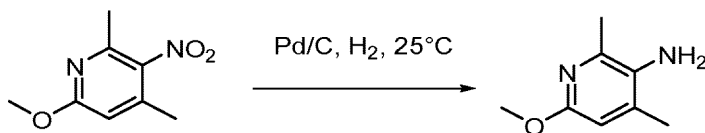


(工程3)

DMF (200 mL) 中の4,6-ジメチル-5-ニトロピリジン-2-オール (10 g、58 mmol) 及び硫酸ジメチル (15 g、116 mmol、2.0当量) の攪拌溶液に、油中60%の NaH (2.86 g、116 mmol、2.0当量) を 0°C で分割添加した。反応を、 0°C で4時間攪拌し、次いで、水 (200 mL) の添加によってクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、次いで、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/ AcOEt (3:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-メトキシ-2,4-ジメチル-3-ニトロピリジン (2.4 g、収率22%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 183$

【0328】

【化63】



(工程4)

MeOH (30 mL) 中の6-メトキシ-2,4-ジメチル-3-ニトロピリジン (2.4 g、14 mmol) 及び10% Pd/C (0.40 g) を、水素の雰囲気下で2時間水添した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを MeOH (3×2 mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮して、6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン (1.61 g、収率81%) を淡黄色オイルとして得た。LCMS (ES, m/z):

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 153$

【0329】

10

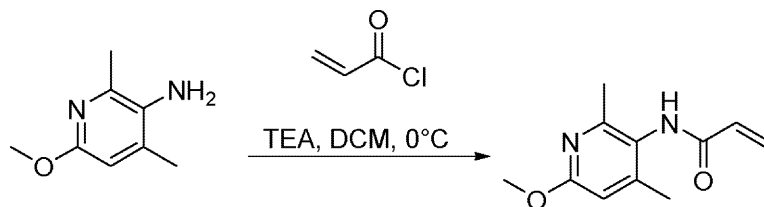
20

30

40

50

【化 6 4】



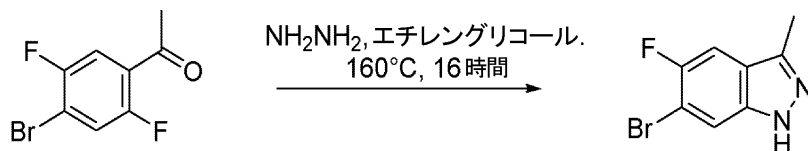
(工程 5)

DCM (30 mL) 中の 6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン (1.5 g、9.8 mmol)、TEA (2.99 g、30 mmol、3 当量)、及び DMAP (0.24 g、1.9 mmol、0.2 当量) の攪拌溶液に、塩化アクリロイル (2.1 g、24 mmol、2.4 当量) を 0°C で 30 分かけて滴加した。得られた混合物を、2 時間攪拌し、氷水 (20 mL) で希釈した。水層を、DCM (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt (1:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (1.4 g、収率 69%) をオフホワイトの固体として得た。

【0330】

(中間体 5: 6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール)

【化 6 5】



(工程 1)

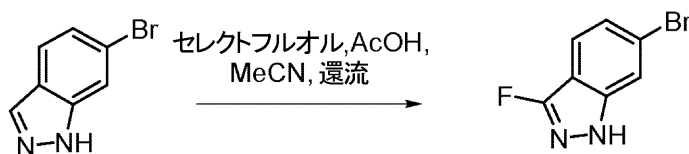
エチレングリコール (100 mL) 中の 1-(4-ブロモ-2,5-ジフルオロフェニル)エタノン (4.0 g、17 mmol) の溶液に、98% NH₂NH₂ · H₂O (2.2 g、43 mmol、2.5 当量) を添加した。混合物を、N₂ 雰囲気下 160°C で 16 時間攪拌し、次いで、冷却し、水 (200 mL) でクエンチした。析出した固体を、濾過によって集め、水 (2 × 50 mL) で洗浄した。減圧下乾燥させることで、6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール (3.0 g、収率 77%) をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 229、231 [M+H]⁺

【0331】

(中間体 6: (2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸)

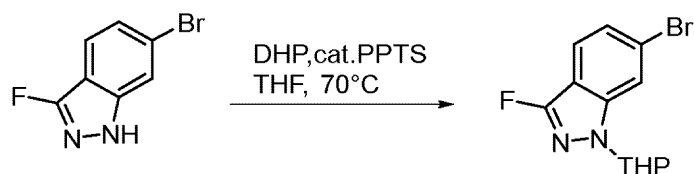
【化 6 6】



(工程 1)

MeCN (300 mL) 中の 6-ブロモ-1H-インダゾール (4.4 g、22 mmol)、セレクトフルオル (15 g、42 mmol、1.9 当量) 及び AcOH (3 mL、53 mmol、2.4 当量) の溶液を、リフックスさせて 4 時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル (5:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール (1.13 g、収率 23%) を黄色固体として得た。

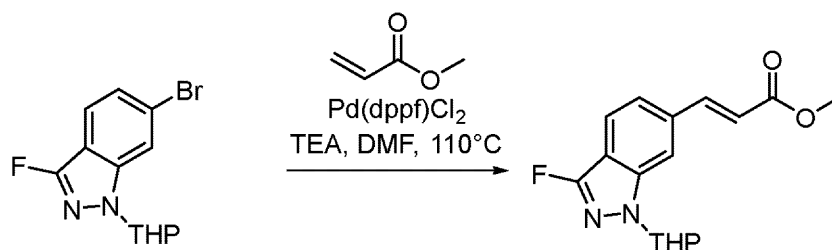
LC-MS (ES, m/z): 215、217 [M+H]
 【0332】
 【化67】



(工程2)

THF(80mL)中の6-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール(1.1g、5.1mmol)、DHP(6.0g、72mmol、14当量)、及びPPTS(642mg、2.5mmol、0.5当量)の溶液を、70℃で10時間攪拌した。混合物を冷却し、飽和食塩水(100mL)及び飽和NaHCO₃水(20mL)で希釈した。水層を、EA(2×100mL)で抽出した。合わせたものを、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(1.0g、収率65%)を黄色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 299、301 [M+H]⁺
 【0333】
 【化68】



(工程3)

DMF(15mL)中の6-ブロモ-3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(700mg、2.3mmol)、アクリル酸メチル(604mg、7.0mmol、3当量)、Pd(dppf)Cl₂(191mg、0.3mmol、0.1当量)、及びTEA(1.06g、10.4mmol、4.5当量)の溶液を、110℃で4時間攪拌した。混合物を冷却し、H₂O(20mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル((3:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル(2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(300mg、収率42%)を淡黄色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 305 [M+H]⁺
 【0334】
 【化69】



(工程4)

H₂O(2mL)及びMeOH(2mL)中の(2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダ

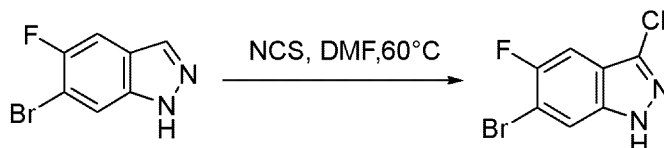
ゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(300mg、0.9mmol)、NaOH(107mg、2.7mmol、3.0当量)の溶液を、室温で4時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、次いで、H₂O(3mL)で希釈した。混合物を、1M HClでpH6に中和した。析出した固体を濾過によって集め、H₂O(2×2mL)で洗浄した。固体を真空下乾燥させて、(2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(234mg、収率82%)を白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 291 [M+H]⁺

【0335】

(中間体7: 6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール)

【化70】



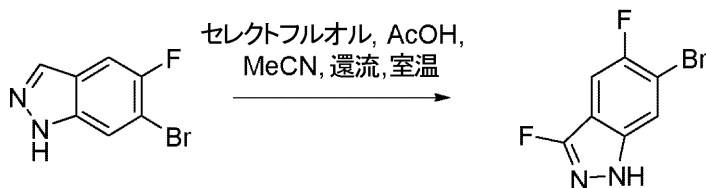
DMF(4mL)中の6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インダゾール(200mg、0.9mmol)及びNCS(248mg、1.8mmol、2当量)の溶液を、60°Cで2時間攪拌した。混合物を冷却し、H₂O(8mL)で希釈した。析出した固体を濾過によって集め、H₂O(2×5mL)で洗浄した。沈殿物を、n-ヘキサン/AcOEt(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール(143mg、収率67%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 249 [M+H]⁺

【0336】

(中間体8: (2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸)

【化71】



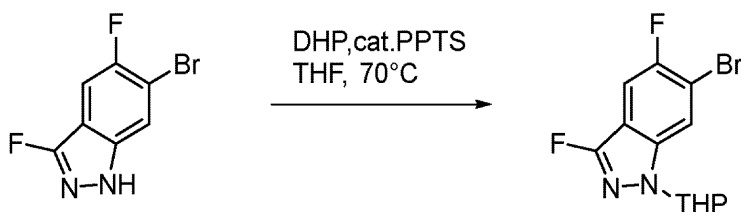
(工程1)

MeCN(40mL)中の6-ブロモ-5-フルオロ-1H-インダゾール(2.8g、13mmol)、セレクトフルオル(9.5g、27mmol、2当量)及びAcOH(2mL、35mmol、2.6当量)の混合物を、リフラックスさせて2時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール(490mg、収率16%)を褐色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 233 [M+H]⁺

【0337】

【化72】



10

20

30

40

50

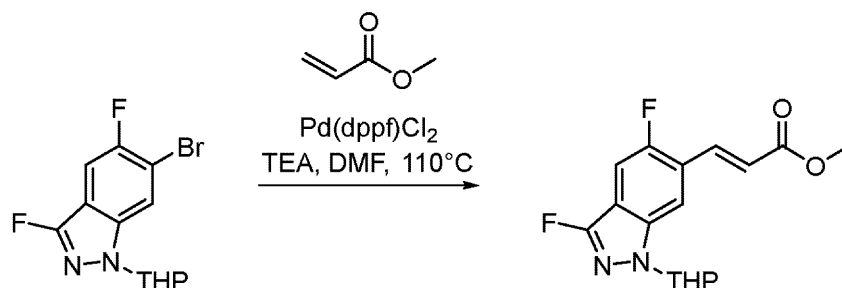
(工程2)

THF(10mL)中の6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール(440mg、1.9mmol)、DHP(2.22g、26mmol、14当量)、及びPPTS(237mg、0.9mmol、0.5当量)の溶液を、70℃で2時間撹拌した。反応を、冷却し、飽和食塩水(20mL)及び飽和NaHCO₃水(5mL)で希釈した。得られた混合物を、CH₂Cl₂(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させた。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(3:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(320mg、収率53%)を褐色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 317 [M+H]⁺

【0338】

【化73】



10

20

(工程3)

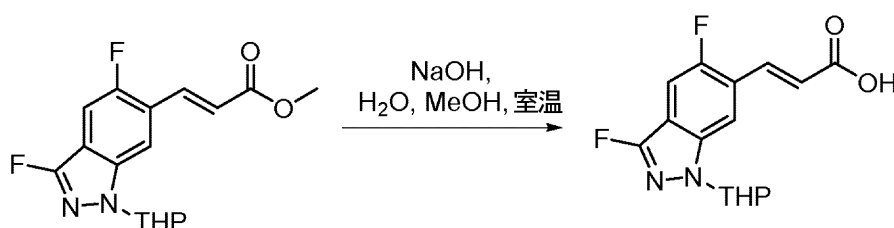
DMF(10mL)中の6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(320mg、1.0mmol)、アクリル酸メチル(344mg、4.0mmol、4当量)、Pd(dppf)Cl₂(163mg、0.2mmol、0.2当量)、及びTEA(505mg、5.0mmol、5当量)の溶液を、N₂雰囲気下110℃で2時間撹拌した。

混合物を冷却し、H₂O(20mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル(2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(120mg、収率24%)を淡黄色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 323 [M+H]⁺

【0339】

【化74】



30

40

(工程4)

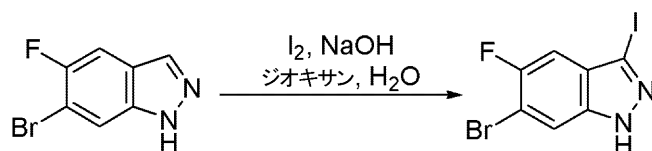
H₂O(1mL)及びMeOH(1mL)中のメチル(2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(120mg、0.3mmol)、NaOH(36mg、0.9mmol、3当量)の溶液を、室温で4時間撹拌した。混合物を、1M HClでpH6に酸性化し、析出した固体を、濾過によって集め、THF(3×3mL)で洗浄した。真空下で乾燥させることによって、(2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(63mg、収率55%)を白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 309 [M+H]⁺

【0340】

50

(中間体9: 6-ブromo-5-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル)
【化75】



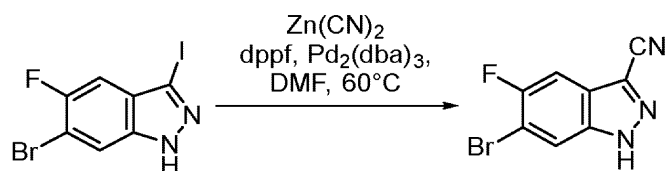
(工程1)

ジオキサン(60mL)及びH₂O(10mL)中の6-ブromo-5-フルオロ-1H-インダゾール(3.0g、13mmol)、NaOH(0.56g、39mmol、3当量)、及びヨウ素(7.1g、26mmol、2当量)の混合物を、2時間攪拌し、次いで、1M HCl水で中和した。得られた混合物を、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:EtOAc(2:1)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブromo-5-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(2.90g、収率61%)を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 340 [M+H]⁺

【0341】

【化76】



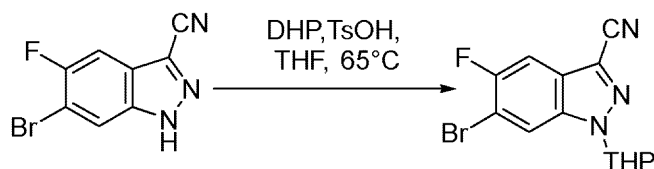
(工程2)

DMF(60mL)中の6-ブromo-5-フルオロ-3-ヨード-1H-インダゾール(2.9g、8.5mmol)、Zn(CN)₂(1.2g、10mmol、1.2当量)、Dppf(0.94g、1.7mmol、0.2当量)、Pd₂(dba)₃(0.78g、0.86mmol、0.1当量)、及びK₂CO₃(3.5g、26mmol、3当量)の混合物を、窒素雰囲気下60°Cで2時間攪拌した。混合物を冷却し、水(80mL)で希釈し、次いで、EtOAc(3×80mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:EtOAc(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブromo-5-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(1.3g、収率64%)を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 240 [M+H]⁺

【0342】

【化77】



(工程3)

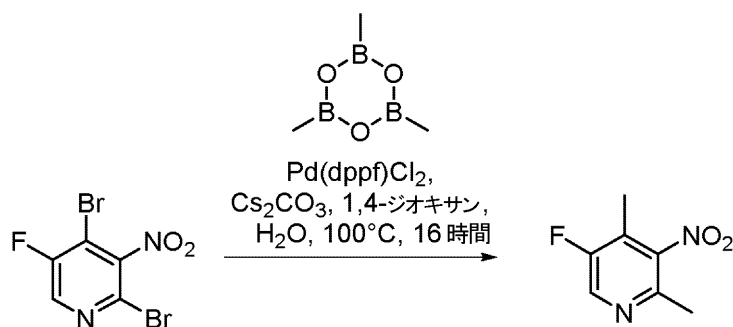
THF(26mL)中の6-ブromo-5-フルオロ-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(1.3g、5.4mmol)、DHP(1.37g、16mmol、3当量)、及びTsOH(0.28g、1.6mmol、0.3当量)の溶液を、65°Cで13時間攪拌した。反応を冷却し、飽和食塩水(20mL)及び飽和NaHCO₃水(5mL)で希釈した。混合物を、EtOAc(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/EtOAc(8:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブromo-5-フルオロ-1-(オ

キサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル(1.6 g、収率92%)をオフホワイトの固体として得た。

【0343】

(中間体10: N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化78】



10

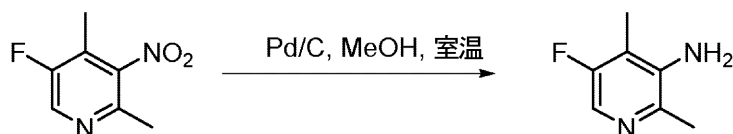
(工程1)

1,4-ジオキサン(10mL)及びH₂O(1mL)中の2,4-ジブromo-5-フルオロ-3-ニトロピリジン(1.00g、3.3mmol)の溶液に、THF中50%のトリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリナン(1.7g、6.6mmol、2当量)、Pd(dppf)Cl₂(0.24g、0.3mmol、0.1当量)、及びCs₂CO₃(2.17g、6.6mmol、2当量)を添加した。混合物を、N₂雰囲気下で100°Cで16時間撹拌した。反応を冷却し、水(20mL)で希釈し、得られた混合物を、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt(9:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-フルオロ-2,4-ジメチル-3-ニトロピリジン(0.46g、収率81%)を淡赤色オイルとして得た。

20

【0344】

【化79】



30

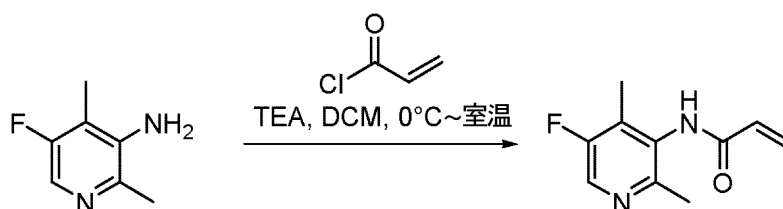
(工程2)

MeOH(10mL)中の5-フルオロ-2,4-ジメチル-3-ニトロピリジン(0.46g、1.8mmol)の溶液に、10% Pd/C(120mg)を添加した。混合物を、H₂雰囲気下室温で2時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキをMeOH(3×5mL)で洗浄した。合わせた濾液を減圧下濃縮して、5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン(0.32g、収率86%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 141 [M+H]⁺

【0345】

【化80】



40

(工程3)

DCM(2mL)中の5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン(0.32g、2.2mmol)の

50

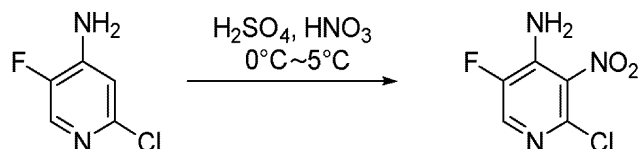
溶液に、TEA(0.69g、6.8mmol、3当量)を添加した。反応を、0℃まで冷却し、DCM(1mL)中の塩化アクリロイル(0.31g、3.4mmol、1.5当量)を、0℃で2分間で滴加した。反応を、0℃で2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt(1:5)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(0.16g、収率36%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 195 [M+H]⁺

【0346】

(中間体11: N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド)

【化81】



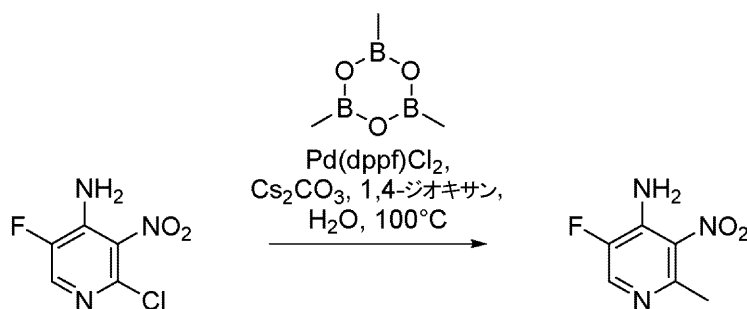
(工程1)

0℃のH₂SO₄(60mL)中の2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-アミン(4.0g、27mmol)に、HNO₃(3.44g、55mmol、2当量)を5分間で滴加した。混合物を、0℃xで1時間攪拌し、次いで、室温で20時間攪拌した。反応を、水/氷でクエンチし、NH₃・H₂OでpH9に塩基性化した。得られた混合物を、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×3mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、2-クロロ-5-フルオロ-3-ニトロピリジン-4-アミン(4.8g、収率92%)を淡黄色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 192 [M+H]⁺

【0347】

【化82】



(工程2)

1,4-ジオキサン(11mL)及びH₂O(1mL)中の2-クロロ-5-フルオロ-3-ニトロピリジン-4-アミン(2.0g、10mmol)の溶液に、THF中50%のトリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリラン(7.9g、31mmol、3当量)、Pd(dppf)Cl₂(0.76g、1mmol、0.1当量)、及びCs₂CO₃(6.8g、21mmol、2当量)を添加した。反応を、N₂雰囲気下100℃で16時間攪拌し、次いで、冷却し、水(20mL)で希釈した。得られた混合物を、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロピリジン-4-アミン(1.2g、収率67%)を淡黄色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 172 [M+H]⁺

【0348】

10

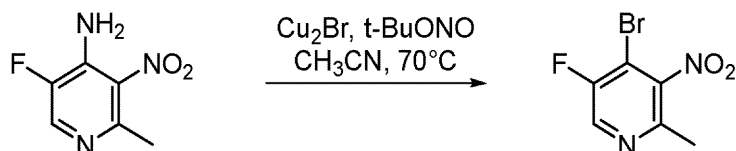
20

30

40

50

【化 8 3】



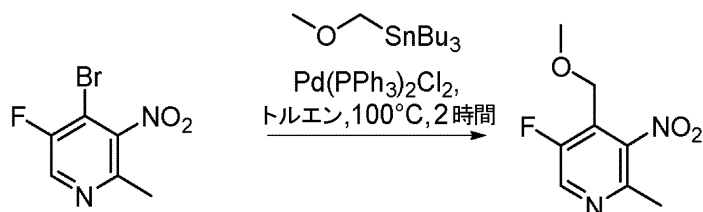
(工程 3)

CH_3CN (9 mL) 中の 5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロピリジン-4-アミン (0.90 g、5.2 mmol) に、 CuBr (3.0 g、21 mmol、4 当量) 及び $t\text{-BuONO}$ (1.1 g、11 mmol、2 当量) を 0°C で添加した。混合物を、 0°C で 2 時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、 $n\text{-ヘキサン}/\text{AcOEt}$ (3:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロピリジン (1.0 g、収率 81%) をオフホワイトの固体として得た。

10

【0 3 4 9】

【化 8 4】



20

(工程 4)

トルエン (9 mL) 中の 4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-3-ニトロピリジン (0.90 g、3.9 mmol) に、トリブチル(メトキシメチル)スタナン (2.6 g、7.8 mmol、2 当量) 及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (273 mg、0.39 mmol、0.1 当量) を添加した。反応を、 N_2 雰囲気下 120°C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を、水 (100 mL) で希釈し、 EtOAc (3 × 5 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (2 × 5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、 $n\text{-ヘキサン}/\text{AcOEt}$ (2:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチル-3-ニトロピリジン (600 mg、収率 78%) を無色オイルとして得た。

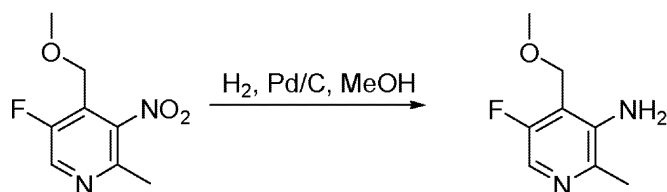
30

【化 8 5】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.80 (s, 1H), 4.60 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.49 (s, 3H).

【0 3 5 0】

【化 8 6】



40

(工程 5)

MeOH (10 mL) 中の 5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチル-3-ニトロピリジン (0.90 g、4.5 mmol) の溶液に、10% Pd/C (0.48 g、0.4 mmol、0.1 当量) を添加した。反応を、 H_2 雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを MeO

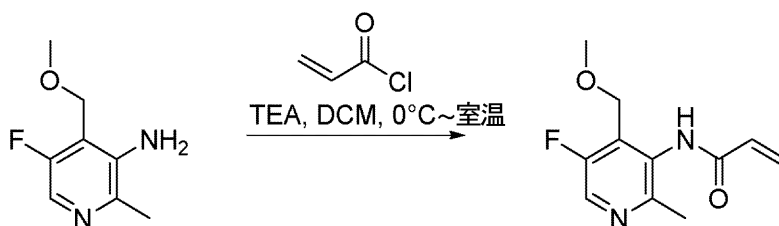
50

H(3×3 mL)で洗浄した。濾液を濃縮して、5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-アミン(600 mg、収率78%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS-6 (ES, m/z): [M+H]⁺=171

【0351】

【化87】



10

(工程6)

DCM(2.0 mL)中の5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-アミン(0.30 g、1.7 mmol)に、TEA(0.53 g、5.3 mmol、3当量)を添加した。混合物を、0°Cまで冷却し、DCM(1.0 mL)中の塩化アクリロイル(0.16 g、1.8 mmol)を、0°Cで2分間で滴加した。得られた混合物を、0°Cで2時間攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド(120 mg、収率30%)をオフホワイトの固体として得た。

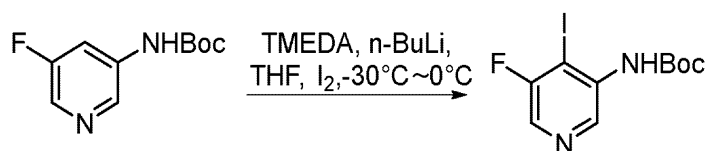
20

LCMS (ES, m/z): 225 [M+H]⁺

【0352】

(中間体12: N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド)

【化88】



(工程1)

THF(5 mL)中のtert-ブチル N-(5-フルオロピリジン-3-イル)カルバメート(0.50 g、2.3 mmol)に、TMEDA(0.68 g、5.9 mmol、2.5当量)を添加した。反応混合物を、-30°Cまで冷却し、-20°C未満に内温を保ちながら、ヘキサン中2.5 Mのn-BuLi(2.4 mL、5.9 mmol、2.5当量)を添加した。全て添加したら、反応混合物を、-30°Cでさらに50分間攪拌した。ヨウ素(0.96 g、3.7 mmol、1.6当量)をゆっくり添加し、次いで、混合物を-30°Cでさらに45分間攪拌した。反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液(5 mL)及び水(5 mL)をゆっくり添加することによってクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×7 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×3 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル N-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)カルバメート(0.50 g、収率63%)をオフホワイトの固体として得た。

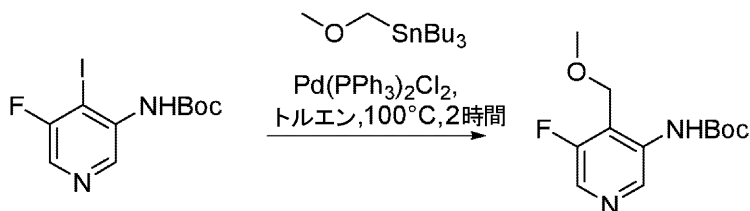
40

LCMS (ES, m/z): 339 [M+H]⁺

【0353】

50

【化 8 9】



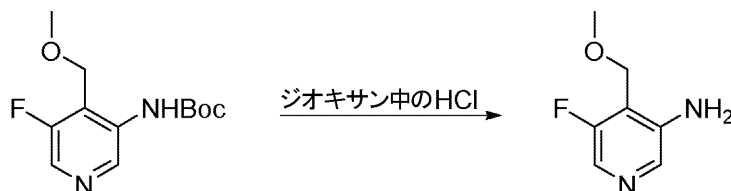
(工程 2)

トルエン(5 mL)中のtert-ブチル N-(5-フルオロ-4-ヨードピリジン-3-イル)カルバメート(0.50 g、1.5 mmol)の溶液に、トリブチル(メトキシメチル)スタナン(0.99 g、2.9 mmol、2当量)及びPd(PPh₃)₂Cl₂(0.10 g、0.1 mmol、0.1当量)を添加した。反応を、120°Cで8時間攪拌し、次いで、冷却し、水(20 mL)によってクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]カルバメート(0.28 g、収率74%)を淡黄色オイルとして得た。

LCMS (ES, m/z): 257 [M+H]⁺

【0354】

【化 9 0】



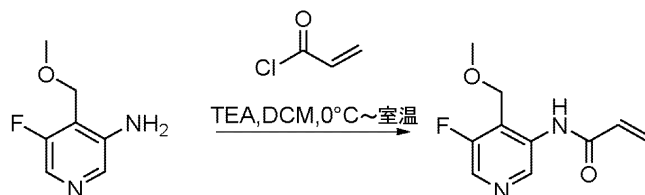
(工程 3)

1,4-ジオキサン中4 MのHCl(2 mL)中のtert-ブチル N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]カルバメート(280 mg、1.1 mmol)の溶液を、60°Cで10分間攪拌し、次いで、濃縮して、5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-アミン(160 mg、粗生成物)をオフホワイトの固体として得た。粗生成物を、さらに精製することなく次の工程でそのまま用いた。

LCMS (ES, m/z): 157 [M+H]⁺

【0355】

【化 9 1】



(工程 4)

DCM(1 mL)中の5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-アミン(150 mg、0.9 mmol)の溶液に、TEA(97 mg、2.7 mmol、3当量)を添加した。溶液を、氷浴中で冷却し、DCM(0.5 mL)中の塩化アクリロイル(44 mg、1.3 mmol、1.5当量)を滴加した。反応を、1時間かけて室温まで攪拌し、次いで、濃縮した。残渣を、DCM(5 mL)に溶解させ

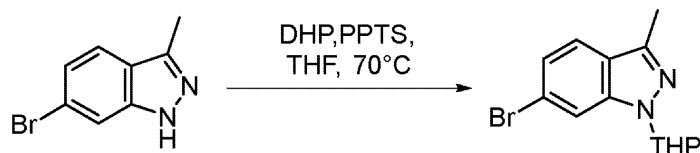
、*n*-ヘキサン/*AcOEt*(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、*N*-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-ピリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド(120mg、収率30%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, *m/z*): 211 [*M*+*H*]⁺

【0356】

(中間体13: (2*E*)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸)

【化92】



10

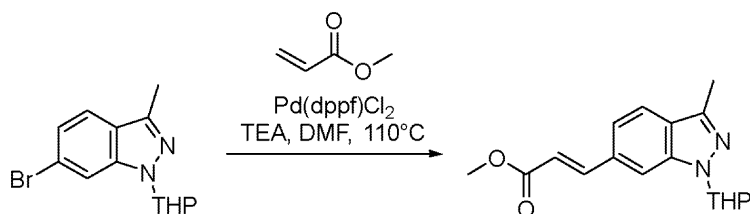
(工程1)

THF(80mL)中の6-ブロモ-3-メチル-1*H*-インダゾール(4.0g、19mmol)の溶液を、DHP(4.8g、57mmol、3.0当量)及びPPTS(480mg、1.9mmol、0.1当量)で処理した。溶液を、70℃で2時間攪拌し、次いで、冷却し、水でクエンチした。得られた混合物を、CH₂Cl₂(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:THF(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(4.9g、収率88%)をオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, *m/z*): 295 [*M*+*H*]⁺

【0357】

【化93】



30

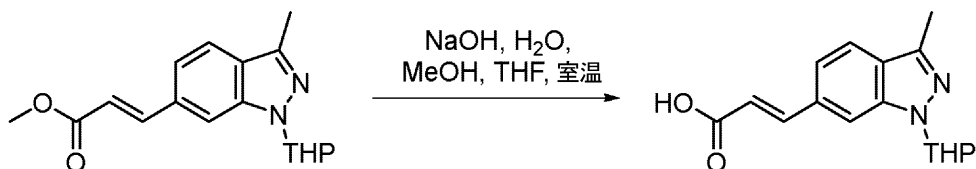
(工程2)

DMF(100mL)中の6-ブロモ-3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(4.9g、17mmol)及びアクリル酸メチル(5.7g、66mmol、4.0当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(2.7g、3.3mmol、0.2当量)、並びにTEA(8.4g、83mmol、5.0当量)の溶液を、N₂雰囲気下110℃で2時間攪拌した。混合物を放冷し、水でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル(2*E*)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(4.0g、収率80%)を黄色固体として得た。

LC-MS (ES, *m/z*): 301 [*M*+*H*]⁺

【0358】

【化94】



50

(工程3)

H₂O(27mL)、MeOH(27mL)、及びTHF(27mL)中のメチル (2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(4.0g、13mmol)の溶液を、NaOH(1.6g、40mmol、3当量)で処理した。混合物を、室温で4時間攪拌し、次いで、1M HClでpH6に酸性化した。析出した固体を濾過によって集め、THF(3×10mL)で洗浄した。真空下で乾燥させることによって、(2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(3.2g、収率84%)を白色固体として得た。

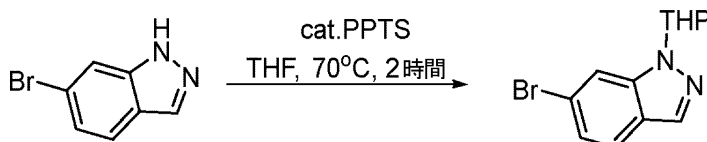
LC-MS (ES, m/z): 287 [M+H]⁺

【0359】

(中間体14: (2E)-3-[1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸)

10

【化95】



(工程1)

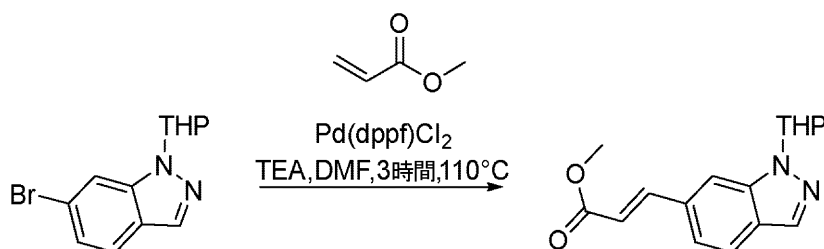
THF(400mL)中の6-ブロモ-1H-インダゾール(35g、178mmol)及びPPTS(4.5g、18mmol、0.1当量)の溶液に、ジヒドロピラン(37.4g、444mmol、2.5当量)を添加した。反応を、70°Cで3時間攪拌し、次いで、冷却し、濃縮し、水(300mL)で希釈した。得られた混合物を、EtOAc(3×500mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/EtOAc(3:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブロモ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(30g、収率60%)をオフホワイトの固体として得た。

20

LCMS (ES, m/z): 281 [M+H]⁺

【0360】

【化96】



30

(工程2)

DMF(300mL)中の6-ブロモ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール(30g、107mmol)の攪拌溶液に、アクリル酸メチル(18.4g、213mmol、2.0当量)、TEA(32.4g、320mmol、3.0当量)、及びPd(dppf)Cl₂(7.8g、11mmol、0.1当量)を窒素雰囲気下室温で添加した。反応を、110°Cで3時間攪拌し、次いで、冷却し、水(500mL)でクエンチし、EtOAc(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/EtOAc(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル (2E)-3-[1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(25g、収率82%)を淡黄色オイルとして得た。

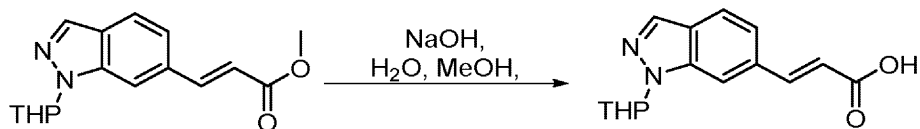
40

LCMS (ES, m/z): 287 [M+H]⁺

【0361】

50

【化 9 7】



(工程 3)

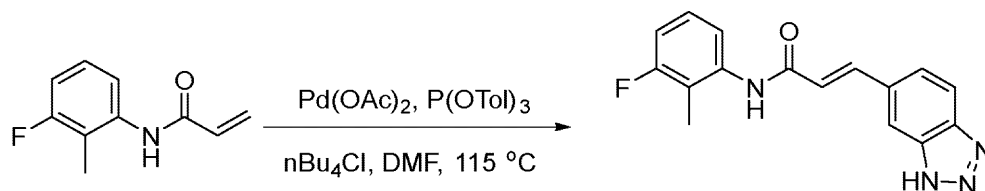
MeOH(250mL)及びH₂O(100mL)中のメチル (2E)-3-[1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(25g、87mmol)の攪拌溶液に、NaOH(7.0g、175mmol、2.0当量)を添加した。得られた混合物を、室温で3時間攪拌し、次いで、濃縮した。残りの水層を、EtOAc(2×300mL)で洗浄し、次いで、0.1M HCl(aq.)でpH 4に酸性化した。得られた混合物を、EtOAc(3×300mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(2×200mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、(2E)-3-[1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(10g、収率42%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 273 [M+H]⁺

【0362】

(実施例1: (E)-3-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化 9 8】



N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、100mg、0.56mmol、1.0当量)、5-ブromo-3H-1,2,3-ベンゾトリアゾール(110mg、0.56mmol、1.0当量)、Pd(OAc)₂(19mg、0.084mmol、0.15当量)、トリス(2-メチルフェニル)ホスファン(34mg、0.112mmol、0.20当量)、及びテトラブチルアンモニウムクロリド(155mg、0.558mmol、1.0当量)が入ったマイクロ波バイアルに、DMF(1.5mL)を添加した。得られた溶液を、12時間115℃で攪拌した。得られた混合物を、20mLのEtOAcで希釈し、2×10mLの1M K₂CO₃水で洗浄し、有機層を濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにかけた。得られた粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、9mg(5%)の(E)-3-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドを淡灰色固体として得た。

LC-MS(ES, m/z): [M+H]⁺=297;

【化 9 9】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 9.65 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.79 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 2H), 2.18 (s, 3H).

【0363】

(実施例2: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アクリルアミド)

10

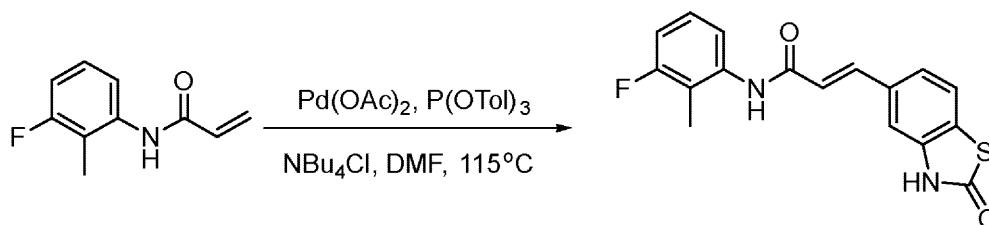
20

30

40

50

【化 1 0 0】



N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、180mg、1.0mmol、1.0当量)、5-ブromo-3H-1,3-ベンゾチアゾール-2-オン(231mg、1.0mmol、1.0当量)、Pd(OAc)₂(34mg、0.151mmol、0.15当量)、トリス(2-メチルフェニル)ホスファン(62mg、0.201mmol、0.20当量)、及びテトラブチルアンモニウムクロリド(279mg、1.0mmol、1.0当量)が入ったマイクロ波バイアルに、DMF(2.8mL)を添加した。得られた溶液を、12時間115℃で攪拌した。得られた混合物を、30mLのEtOAcで希釈し、2×15mLの1MのK₂CO₃水で洗浄し、有機層を濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにかけた。得られた粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、6mg(2%)の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=329

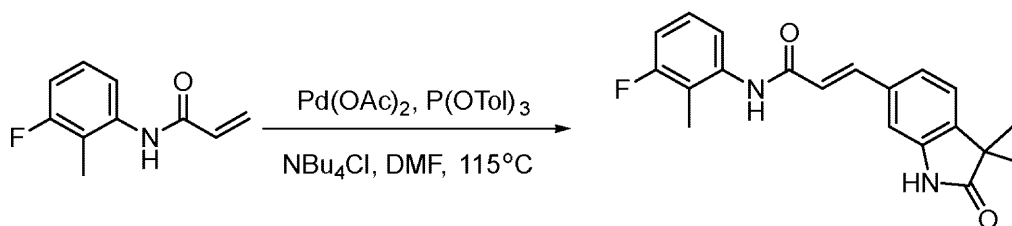
【化 1 0 1】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 12.12 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.66-7.56 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 1H) 7.06-6.92 (m, 2H), 2.17 (s, 3H).

【0 3 6 4】

(実施例3: (E)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化 1 0 2】



N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、185mg、1.03mmol、1.0当量)、6-ブromo-3,3-ジメチル-1H-インドール-2-オン(240mg、1.03mmol、1.0当量)、Pd(OAc)₂(35mg、0.155mmol、0.15当量)、トリス(2-メチルフェニル)ホスファン(63mg、0.206mmol、0.20当量)、及びテトラブチルアンモニウムクロリド(286mg、1.03mmol、1.0当量)が入ったマイクロ波バイアルに、DMF(2.9mL)を添加した。得られた溶液を、12時間115℃で攪拌した。得られた混合物を、30mLのEtOAcで希釈し、2×15mLの1MのK₂CO₃水で洗浄し、有機層を濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにかけた。得られた粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、76mg(22%)の(E)-3-(3,3-ジメチル-2-オキソインドリン-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=339

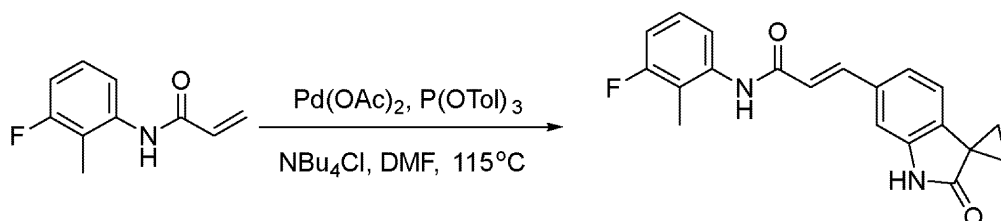
【化 1 0 3】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 10.54 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H) 7.28-7.17 (m, 2H), 7.09 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.05-6.97 (m, 1H), 6.93 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

【 0 3 6 5】

(実施例4: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-6'-イル)アクリルアミド)

【化 1 0 4】



N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、130mg、0.725mmol、1.0当量)、6'-ブromo-1'-H-スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドール]-2'-オン(172mg、0.725mmol、1.0当量)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (24mg、0.109mmol、0.15当量)、トリス(2-メチルフェニル)ホスファン(44mg、0.145mmol、0.20当量)、及びテトラブチルアンモニウムクロリド(278mg、0.725mmol、1.0当量)が入ったマイクロ波バイアルに、DMF(2mL)を添加した。得られた溶液を、12時間115°Cで攪拌した。得られた混合物を、30mLのEtOAcで希釈し、 2×15 mLの1Mの K_2CO_3 水で洗浄し、有機層を濃縮し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムにかけた。得られた粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、10mg(4%)の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2'-オキソスピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-6'-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$

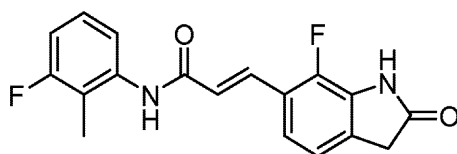
【化 1 0 5】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 10.77 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 1.66-1.60 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H).

【 0 3 6 6】

(実施例5: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(7-フルオロ-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 0 6】



中間体1及び6-ブromo-7-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いて上述の方法により調製した。LC-MS (ES, m/z): 327 $[\text{M}-\text{H}]^+$

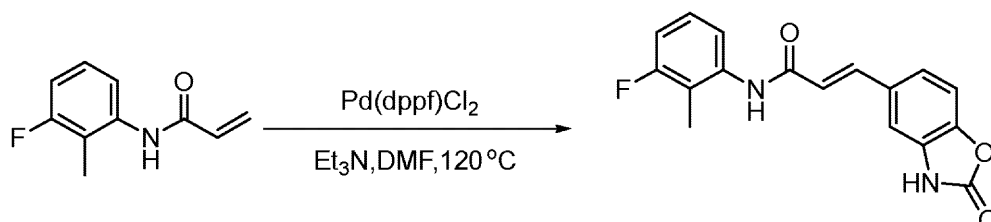
【化 1 0 7】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 10.59 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.45-7.19 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

【 0 3 6 7】

(実施例6: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化 1 0 8】



窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、(50 mg、0.28 mmol、1.0当量)、DMF(4 mL)、5-ブromo-2-ベンゾオキサゾリノン、(66 mg、0.31 mmol、1.10当量)、 Et_3N (0.12 mL、0.84 mmol、3.0当量)、及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (11 mg、0.014 mmol、0.05当量)を入れた。得られた溶液を、12時間120 °Cで撹拌した。次いで、反応を、3 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、5 mLのDCMで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、21 mg(24%)の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC MS (ES, m/z): $[\text{M} + \text{H}]^+ = 313$

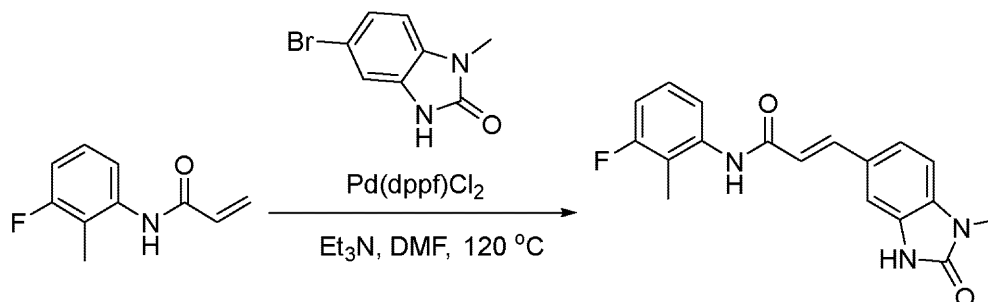
【化 1 0 9】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.89 (brs, 1H), 9.59 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.44-7.31 (m, 3H), 7.26-7.19 (m, 1H), 7.07-6.95 (m, 2H), 2.16 (s, 3H).

【 0 3 6 8】

(実施例7: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化 1 1 0】



窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLのバイアルに、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、90 mg、0.50 mmol、1.0当量)、DMF(5 mL)、5-ブromo-1-メチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン(137 mg、0.60 mmol、1.20

当量)、 Et_3N (0.21 mL、1.51 mmol、3.0 当量)、及び $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (20 mg、0.025 mmol、0.05 当量) を入れた。得られた溶液を、12 時間 120 °C で攪拌し、25 °C に冷却した。混合物を、分取 HPLC によって精製した。これによって、7 mg (4%) の (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 326$

【化 1 1 1】

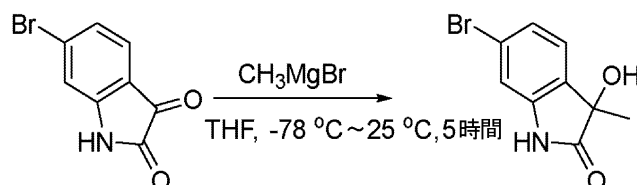
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.03 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.29-7.16 (m, 3H), 7.0-6.98 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H).

10

【0 3 6 9】

(実施例 8: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 1 2】



20

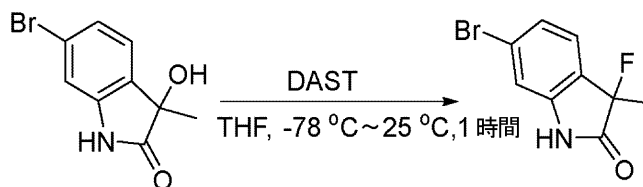
(工程 1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 100 mL の 3 口丸底フラスコに、6-ブロモ-1H-インドール-2,3-ジオン (3.5 g、15.48 mmol、1.0 当量)、THF (70 mL) を入れた。3 M のメチルマグネシウムブロミド (5.2 mL、15.48 mmol、1.0 当量) を、-78 °C で 0.5 時間かけて滴加した。得られた溶液を攪拌しながらさらに 5 時間 -78 °C で反応させ、その後、25 °C まで昇温した。次いで、反応を、10 mL の 0.2 M HCl の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2 × 50 mL の EtOAc で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、EtOAc/PE (35/65) を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、3 g (80%) の 6-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オンをオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}-\text{H}]^+ = 240$

30

【0 3 7 0】

【化 1 1 3】



40

(工程 2)

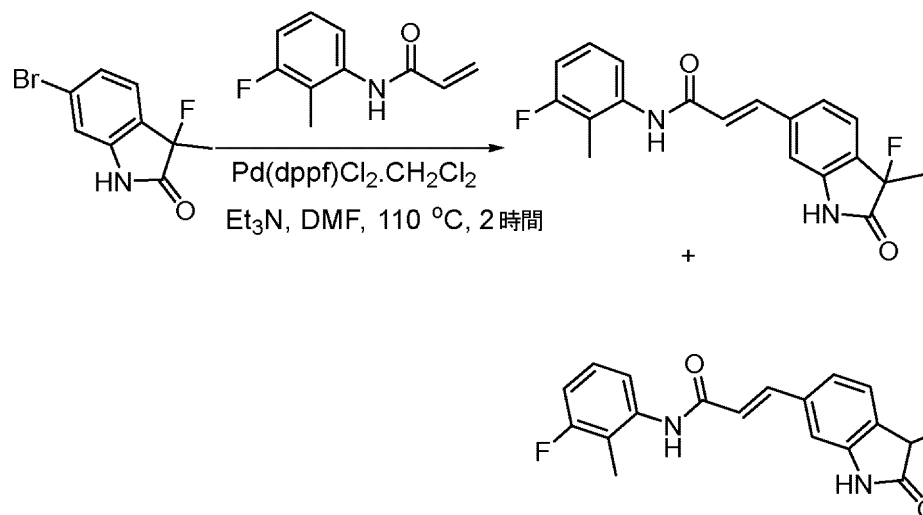
窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 100 mL の 3 口丸底フラスコに、6-ブロモ-3-ヒドロキシ-3-メチル-1H-インドール-2-オン (2.0 g、8.26 mmol、1.0 当量)、及び THF (30 mL) を入れた。それに続き、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST) (2.0 g、12.39 mmol、1.50 当量) を -78 °C で添加した。得られた溶液を、-78 °C から 1 時間攪拌し、25 °C に温めた。次いで、反応を、10 mL の飽和 NaHCO_3 の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2 × 50 mL の EtOAc で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、EtOAc/PE (25/75) を用いるシリカゲルカラムにかけた。これに

50

よって、1.65 g (82%) の6-ブロモ-3-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-オンを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M-H]^+ = 242$

【0371】

【化114】



10

(工程3)

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された8 mLの密閉管に、6-ブロモ-3-フルオロ-3-メチル-1H-インドール-2-オン(200 mg、0.82 mmol、1.0当量)、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、147 mg、0.82 mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(13 mg、0.02 mmol、0.02当量)、DMF(4 mL)、Et₃N(0.23 mL、1.64 mmol、2.0当量)を入れた。得られた溶液を、2時間110 °Cで攪拌した。固体を濾過して取り除いた。濾液を濃縮した。粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、13 mg (4.5%) の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-フルオロ-3-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド及び12 mg (4%) の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミドを得た。

20

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-フルオロ-3-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 343$

30

【化115】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.87 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 3H), 7.34-7.19 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.04-6.97 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (d, $J = 22.5$ Hz, 3H).

(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド

40

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 325$

【化116】

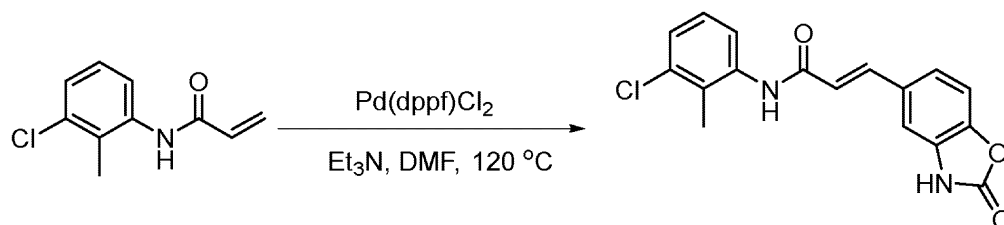
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.53 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 7.34-7.21 (m, 3H), 7.06-6.90 (m, 3H), 3.48-3.45 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H).

【0372】

(実施例9: (E)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

50

【化 1 1 7】



窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(中間体2、55 mg、0.28 mmol、1.0当量)、DMF(4 mL)、2-ベンゾオキサゾリノン、5-ブromo-(66 mg、0.31 mmol、1.10当量)、Et₃N(0.12 mL、0.84 mmol、3.0当量)、及びPd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(11 mg、0.014 mmol、0.05当量)を入れた。得られた溶液を、12時間120 °Cで撹拌した。次いで、反応を、3 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、5 mLのDCMで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、21 mg(24%)の(E)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=329

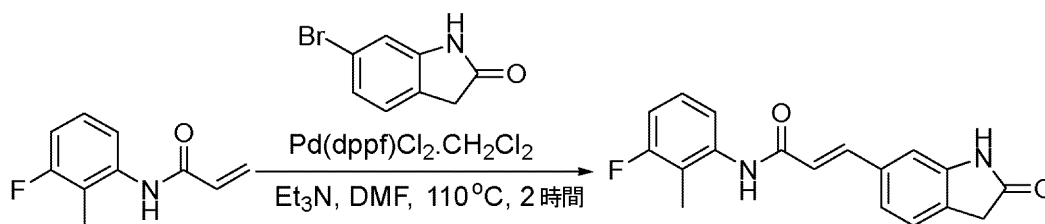
【化 1 1 8】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11.83 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.43-7.30 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H).

【0 3 7 3】

(実施例10: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 1 9】



窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された40 mLの密閉管に、N-3-フルオロ-2-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(中間体1、(500 mg、2.79 mmol、1.0当量)、6-ブromo-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(592 mg、2.79 mmol、1.0当量)、DMF(20 mL)、Et₃N(1.2 mL、8.37 mmol、3.0当量)、及びPd(dppf)Cl₂(41 mg、0.05 mmol、0.02当量)を入れた。反応混合物を2時間110 °Cで撹拌した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、102 mg(11%)の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M-H]⁺=309

【化 1 2 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.57 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 7.55 (d, *J*=15.9 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.05-6.89 (m, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.26 (s, 3H).

10

20

30

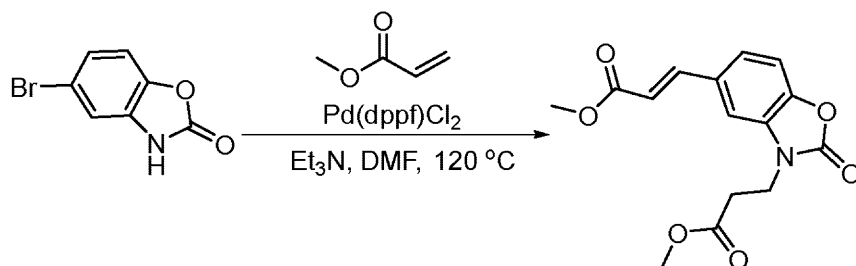
40

50

【0374】

(実施例11: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化121】



10

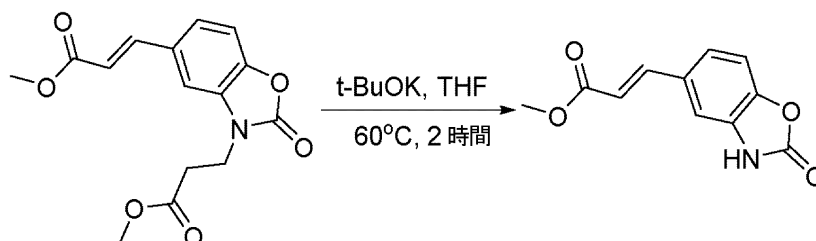
(工程1)

500mLの密閉管に、DMF(200mL)中の5-ブロモベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オン(10.0g、46.96mmol、1.0当量)、アクリル酸メチル(12.1g、140.8mmol、3.0当量)、 Et_3N (19.6mL、140.8mmol、3.0当量)、 Pd(dppf)Cl_2 (350mg、4.7mmol、0.01当量)を入れた。得られた溶液を、2時間 120°C で撹拌した。得られた溶液を濃縮した。残渣を、THF/ヘキサン(20/80)で溶出させるシリカゲルカラムにかけた。これによって、11g(82%)のメチル (E)-3-(3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを得た。

20

【0375】

【化122】



30

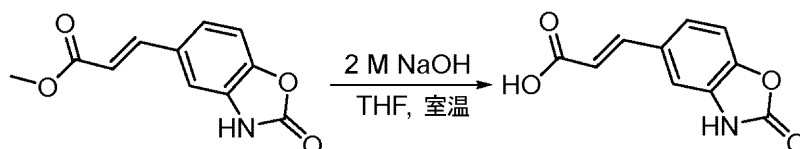
(工程2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された500mLの3つ口丸底フラスコに、THF(300mL)、メチル (E)-3-(3-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレート(11.0g、36.1mmol、1.0当量)、 $t\text{-BuOK}$ (13.2g、108.2mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、2時間 60°C で撹拌した。次いで、反応を、600mLの飽和 NH_4Cl の添加によってクエンチした。得られた溶液を、 $2 \times 300\text{mL}$ の EtOAc で抽出した。有機層を、 $2 \times 400\text{mL}$ の水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。得られた溶液を濃縮した。残渣を、 EtOAc /ヘキサン(40/60)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、5.5g(69%)のメチル (E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを得た。

40

【0376】

【化123】



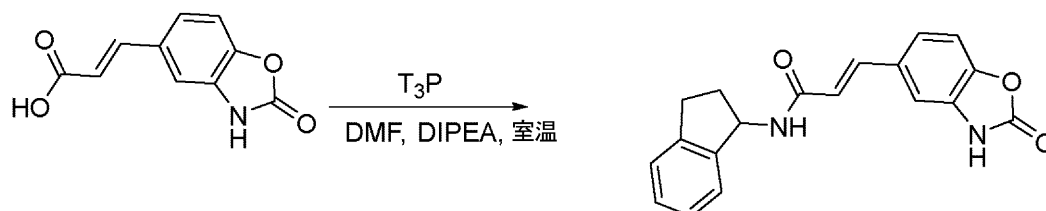
50

(工程3)

パージした100 mLの3つ口丸底フラスコに、THF(20 mL)、メチル (E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレート(2.5 g、11.4 mmol、1.0 当量)、2 M NaOH(17.1 mL、34.2 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、2時間25°Cで攪拌した。反応混合物を低温(<30°C)で濃縮した。残渣を水(30 mL)に溶解させ、2 M HClを用いてpHを2~3に調整した。固体を集めた。これによって、2.5 g(65%)の(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリル酸をオフホワイトの固体として得た。

【0377】

【化124】



10

(工程4)

各バイアルに、DMF(2 mL)中の(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリル酸(30 mg、0.146 mmol、1.0 当量)を入れた。次いで、 T_3P (70 mg、0.22 mmol、1.50 当量)及びDIPEA(28 mg、0.22 mmol、1.50 当量)、1-インダンアミン(0.161 mmol、1.1 当量)を添加した。反応混合物を2時間室温で攪拌した。反応混合物を、水でクエンチし、EtOAcで抽出し、有機層を真空下濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を、分取HPLCによって直接精製した。集めたフラクションを凍結乾燥して、最終化合物を得た。

20

LC-MS (ES, m/z): 321 $[M+H]^+$

【化125】

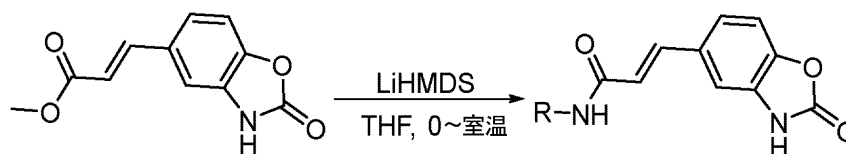
1H NMR: (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 11.77 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.34-7.18 (m, 7H), 6.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.42-5.33 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.48-2.42 (m, 1H), 1.85-1.81 (m, 1H).

30

【0378】

(一般手順A)

【化126】



40

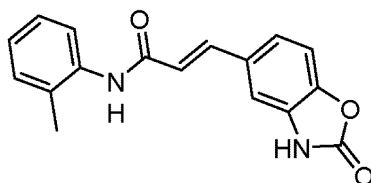
各バイアルに、THF(2 mL)中のメチル (E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレート(実施例11、工程2、30 mg、0.14 mmol、1.0 当量)を添加した。アミン(0.18 mmol、1.30 当量)を添加し、反応混合物を、0°Cに冷却した。次いで、1 M LiHMDS(0.68 mL、0.68 mmol、5.0 当量)を添加した。反応混合物を1時間25°Cで攪拌した。反応混合物を、水でクエンチし、EtOAcで抽出し、有機層を真空下濃縮して、粗生成物を得て、次いで、それを分取HPLCによって精製した。集めたフラクションを凍結乾燥して、最終化合物を得た。

【0379】

(実施例12: (E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(o-トリ

50

ル)アクリルアミド)
【化127】



2-メチルアニリン及び(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを用い、一般手順Aを用いて合成して、(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(o-トリル)アクリルアミドを固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 295 [M+H]⁺

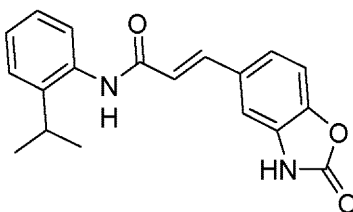
【化128】

¹H NMR: (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9.40 (brs, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.38-7.32 (m, 3H), 7.25-6.91 (m, 4H), 2.26(s, 3H).

【0380】

(実施例13: (E)-N-(2-イソプロピルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化129】



2-イソプロピルアニリン及び(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを用いて、一般手順Aを用いて合成して、(E)-N-(2-イソプロピルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 323 [M+H]⁺

【化130】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11.83 (brs, 1H), 9.48 (brs, 1H), 7.59 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.93 (d, J=15.3 Hz, 1H), 3.23-.319 (m, 1H), 1.17 (d, J=6.6 Hz, 6H)

【0381】

(実施例14: (E)-N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

10

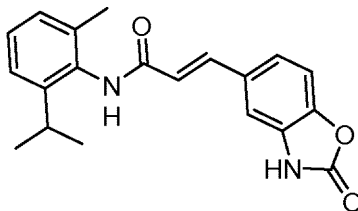
20

30

40

50

【化 1 3 1】



2-イソプロピル-6-メチルアニリン及び(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを用い、一般手順Aを用いて合成して、(E)-N-(2-イソプロピル-6-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 337[M+H]⁺

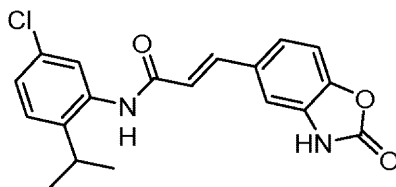
【化 1 3 2】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11.82 (brs, 1H), 9.43 (brs, 1H), 7.57 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 7.40-7.33 (m, 3H), 7.27-7.09 (m, 3H), 6.85 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.173 (d, *J*=6.9 Hz, 6H)

【0 3 8 2】

(実施例15: (E)-N-(5-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化 1 3 3】



5-クロロ-2-イソプロピルアニリン及び(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを用い、一般手順Aを用いて合成して、(E)-N-(5-クロロ-2-イソプロピルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 357[M+H]⁺

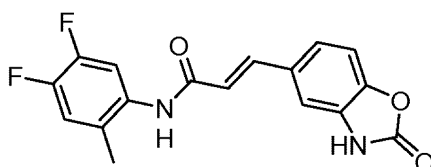
【化 1 3 4】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 11.79 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.37-7.23 (m, 5H), 6.95 (d, *J*=15.6 Hz, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 1.16 (d, *J*=6.9 Hz, 6H).

【0 3 8 3】

(実施例16: (E)-N-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化 1 3 5】



10

20

30

40

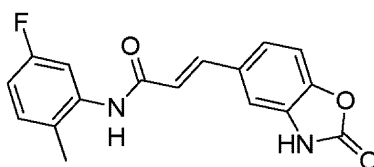
50

4,5-ジフルオロ-2-メチルアニリン及び(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを用い、一般手順Aを用いて合成して、(E)-N-(4,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを固体として得た。LC-MS (ES, m/z): 331 [M+H]⁺, 373 [M+CH₃CN]⁺.

【0384】

(実施例17: (E)-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化136】



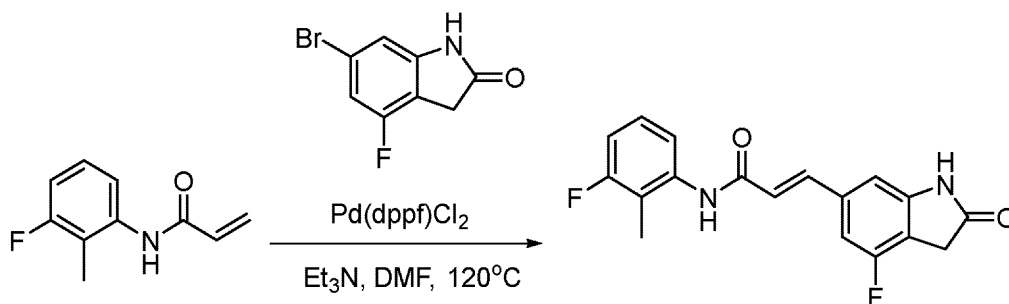
10

5-フルオロ-2-メチルアニリン及び(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレートを用い、一般手順Aを用いて合成して、(E)-N-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを固体として得た。LC-MS (ES, m/z): 311 [M+H]⁺

【0385】

(実施例18: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化137】



20

30

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(60.0mg、0.34mmol、1.0当量)、6-ブromo-4-フルオロインドリン-2-オン(78mg、0.34mmol、1.0当量)、Et₃N(0.14mL、1.0mmol、3.0当量)、DMF(4.0mL)、Pd(dppf)Cl₂(25.2mg、0.034mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120°Cで攪拌した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、11.8mg(11%)の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(4-フルオロ-2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=329

【化138】

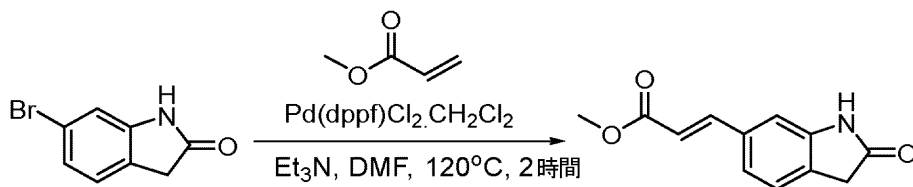
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 10.80 (brs, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.55 (d, J=15.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.10-6.93 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.15 (s, 3H)

【0386】

(実施例19: (E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

50

【化 1 3 9】



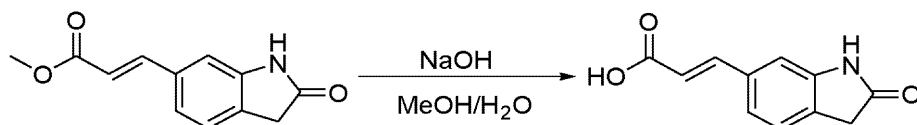
(工程 1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された500 mLの3つ口丸底フラスコに、6-ブロモ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(20.0 g、94.32 mmol、1.0当量)、DMF(350 mL)、アクリル酸メチル(6.50 g、75.50 mmol、0.80当量)、Et₃N(26.3 mL、188.64 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.77 g、0.94 mmol、0.01当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120℃で撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。混合物を、THF/PE(2/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、7.4 g(36%)のメチル(2E)-3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-6-イル)プロパ-2-エノエートを淡黄色固体として得た。

10

【0 3 8 7】

【化 1 4 0】



20

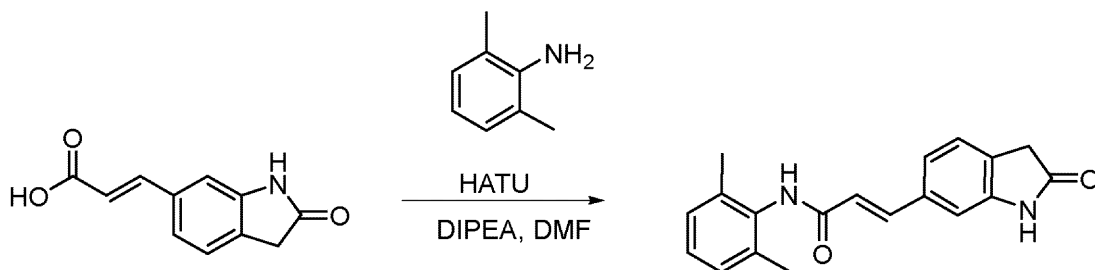
(工程 2)

250 mLの丸底フラスコに、メチル(2E)-3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-6-イル)プロパ-2-エノエート(3.0 g、13.81 mmol、1.0当量)、MeOH/H₂O(80/40 mL)、NaOH(1.7 g、41.43 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、12時間25℃で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を40 mLの水で希釈した。得られた溶液を、2×50 mLのDCMで抽出した。水相のpH値を、2 M HClを用いて5に調整した。固体を濾過によって集めた。これによって、1.8 g(64%)の(E)-3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-6-イル)プロパ-2-エン酸を淡黄色固体として得た。

30

【0 3 8 8】

【化 1 4 1】



40

(工程 3)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8 mLのバイアルに、DMF(4.0 mL)中の(E)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリル酸(60.0 mg、0.30 mmol、1.0当量)を加えた。次いで、HATU(167.6 mg、0.44 mmol、1.50当量)、及びDIPEA(56.8 mg、0.44 mmol、1.50当量)、2,6-ジメチルベンゼンアミン(39.5 mg、0.33 mmol、1.10当量)を添加した。反応混合物を2時間室温で撹拌した。次いで、粗混合物を、分取HPLCによって精製した。これによって、12 mg(13%)の(E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

50

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 307$

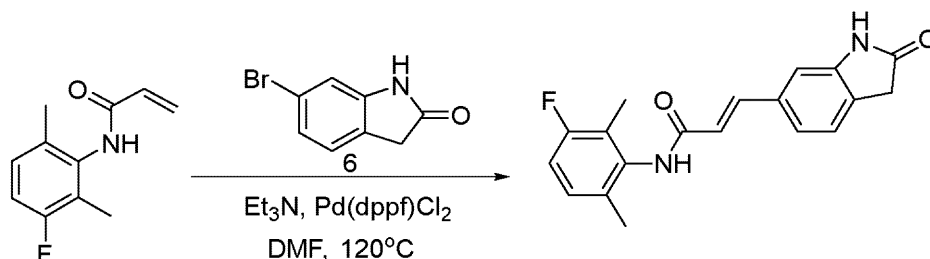
【化 1 4 2】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 10.53 (brs, 1H), 9.47 (brs, 1H), 7.51 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 4H), 6.83 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.18 (s, 6H).

【0 3 8 9】

(実施例 20: (E)-N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 4 3】



8 mLの丸底フラスコに、6-ブロモインドリン-2-オン(100 mg、0.47 mmol、1.0 当量)、N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(2,6-ジメチル-3-フルオロアニリン及び塩化アクリロイルから中間体1に関して記載した手順により調製; 90.7 mg、0.47 mmol、1.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (34.4 mg、0.047 mmol、0.10 当量)、 Et_3N (0.2 mL、1.41 mmol、3.0 当量)、DMF(4.0 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120°Cで撹拌した。混合物を、PE/THF(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、11 mg(7%)の(E)-N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 325$

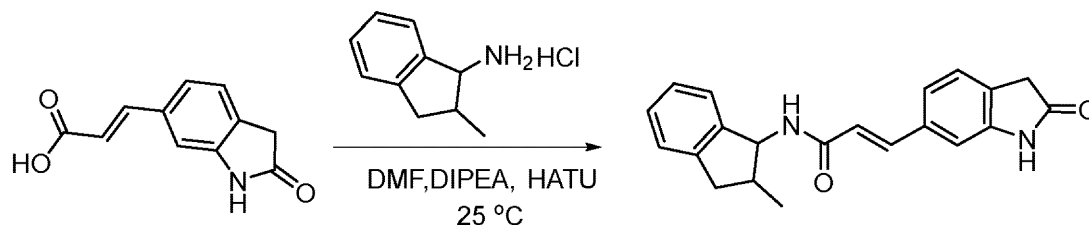
【化 1 4 4】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 10.55 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.55 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.29-7.03 (m, 5H), 6.84 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【0 3 9 0】

(実施例 21: (E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 4 5】



8 mLのバイアルに、DMF(2.0 mL)中の(E)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリル酸(50.0 mg、0.25 mmol、1.0 当量)、2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン塩酸塩(45.20 mg、0.25 mmol、1.0 当量)、HATU(141.38 mg、0.37 mmol、1.50 当量)、及びDIPEA(95.41 mg、0.74 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、2時間20°Cで撹拌した。混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、27 mg(33%)の(E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 333$

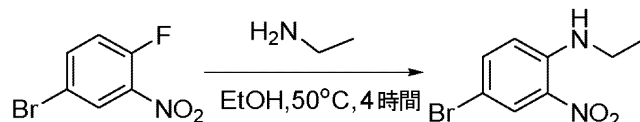
【化146】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 10.51 (brs, 1H), 8.45-8.20 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.26-7.13 (m, 6H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.45-5.0 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10-3.0 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 2H), 1.20-0.90 (m, 3H).

【0391】

(実施例22: (E)-3-(1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化147】

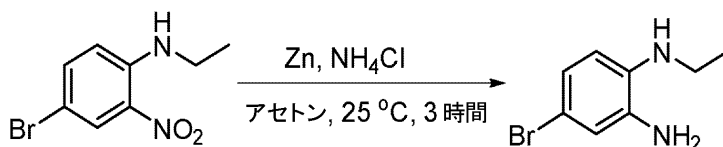


(工程1)

100 mLの密閉管に、4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2.0 g、9.09 mmol、1.0当量)、EtOH(8.0 mL、1.0当量)、エチルアミン(22.73 mL、45.45 mmol、5.0当量、エタノール中2M)を入れた。得られた溶液を、4時間 50°C で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、15 mLの H_2O で希釈し、15分攪拌した。固体を濾過によって集めた。これによって、2.2 g(98%)の4-ブromo-N-エチル-2-ニトロアニリンを赤色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 245$

【0392】

【化148】

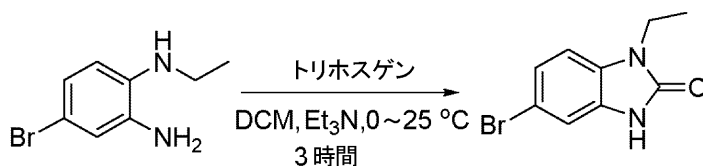


(工程2)

50 mLの丸底フラスコに、4-ブromo-N-エチル-2-ニトロアニリン(2.0 g、8.16 mmol、1.0当量)、アセトン(16.0 mL)、 H_2O (2.0 mL)、 NH_4Cl (4.37 g、81.61 mmol、10.0当量)、Zn(2.67 g、40.80 mmol、5.0当量)を入れた。得られた溶液を、3時間室温で攪拌した。固体を濾過して取り除いた。濾液を濃縮した。残渣を、20 mLの H_2O で希釈し、15分攪拌した。固体を濾過によって集めた。これによって、1.1 g(63%)の4-ブromo-N¹-エチルベンゼン-1,2-ジアミンを淡黄色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 215$

【0393】

【化149】



(工程3)

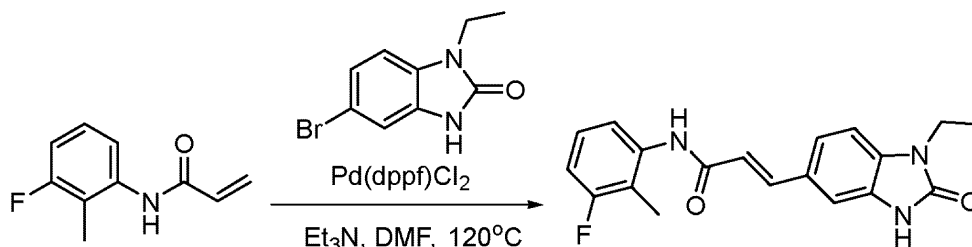
窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、4-ブromo-N¹-エチルベンゼン-1,2-ジアミン(400.0 mg、1.86 mmol、1.0当量)、DCM(8.0 mL

)、トリホスゲン(441.5mg、1.48mmol、0.80当量)を入れた。それに続き、 Et_3N (0.8mL、5.58mmol、3.0当量)を0℃で添加した。得られた溶液を、3時間室温で撹拌した。次いで、反応を、5mLの水の添加によってクエンチした。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、(THF/PE=18/82)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、210mg(47%)の5-ブromo-1-エチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オンを淡褐色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 240$

【0394】

【化150】



(工程4)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(120.0mg、0.67mmol、1.0当量)、5-ブromo-1-エチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン(161.5mg、0.67mmol、1.0当量)、 Et_3N (0.28mL、2.01mmol、3.0当量)、DMF(5.0mL)、 Pd(dppf)Cl_2 (9.8mg、0.01mmol、0.02当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120℃で撹拌した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、25mg(11%)の(E)-3-(1-エチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 340$

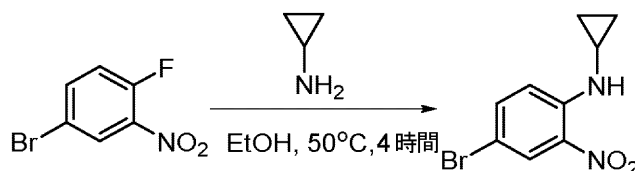
【化151】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 11.05 (brs, 1H), 9.52 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.33-7.19 (m, 4H), 7.11-6.85 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.31-1.19 (m, 3H).

【0395】

(実施例23: (E)-3-(1-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化152】

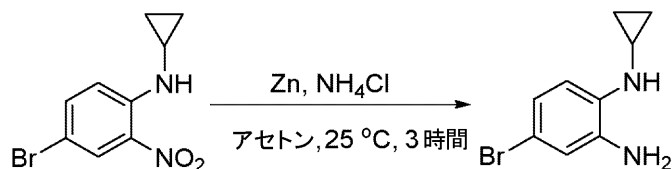


(工程1)

40mLの密閉管に、4-ブromo-1-フルオロ-2-ニトロベンゼン(2.0g、9.09mmol、1.0当量)、アミノシクロプロパン(2.60g、45.45mmol、5.0当量)、EtOH(20.0mL)を入れた。得られた溶液を、4時間50℃で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣化合物を15mLの H_2O で希釈し、15分撹拌した。固体を濾過によって集めた。固体を、減圧下オープン内で乾燥させた。これによって、2.4g(96%)の4-ブromo-N-シクロプロピル-2-ニトロアニリンを赤色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 257$

【0396】

【化 1 5 3】



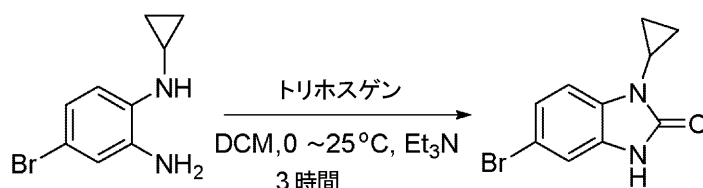
(工程 2)

40 mLの密閉管に、4-ブromo-N-シクロプロピル-2-ニトロアニリン(2.0 g、7.8 mmol、1.0当量)、アセトン(16.0 mL)、H₂O(2.0 mL)、Zn(2.54 g、38.89 mmol、5.0当量)、NH₄Cl(4.16 g、77.8 mmol、10.0当量)を入れた。得られた溶液を、3時間25 °Cで攪拌した。固体を濾過して取り除いた。濾液を濃縮した。残渣を、20 mLのH₂Oで希釈し、15分攪拌した。固体を濾過によって集めた。これによって、1 g(56%)の4-ブromo-N¹-シクロプロピルベンゼン-1,2-ジアミンを淡褐色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 227

【0 3 9 7】

【化 1 5 4】

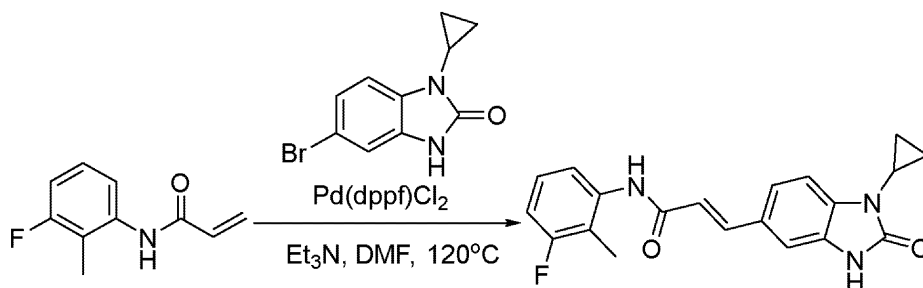


(工程 3)

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、4-ブromo-N¹-シクロプロピルベンゼン-1,2-ジアミン(300.0 mg、1.32 mmol、1.0当量)、トリホスゲン(313.60 mg、1.06 mmol、0.80当量)、DCM(6.0 mL)を入れた。それに続き、Et₃N(0.6 mL、3.96 mmol、3.0当量)を0 °Cで添加した。得られた溶液を、3時間室温で攪拌した。次いで、反応を、5 mLの水の添加によってクエンチした。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。これによって、180 mg(53%)の5-ブromo-1-シクロプロピル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オンを淡褐色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 253

【0 3 9 8】

【化 1 5 5】



(工程 4)

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(120.0 mg、0.67 mmol、1.0当量)、5-ブromo-1-シクロプロピル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン(169.5 mg、0.67 mmol、1.0当量)、Et₃N(0.2 mL、1.34 mmol、2.0当量)、DMF(5.0 mL)、Pd(dppf)Cl₂(9.80 mg、0.013 mmol、0.02当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120 °Cで攪拌した。固体を濾過して

取り除いた。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、21 mg(9%)の(E)-3-(1-シクロプロピル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 352$

【化156】

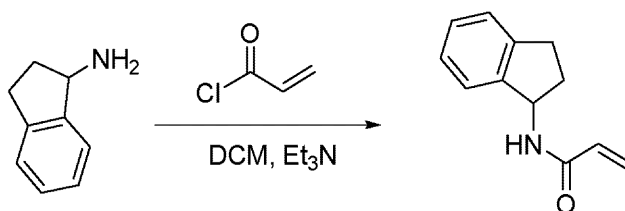
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 10.96 (brs, 1H), 9.54 (brs, 1H), 7.61-7.47 (m, 2H), 7.33-7.18 (m, 4H), 7.02-6.85 (m, 2H), 2.95-2.87 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.04-0.88 (m, 4H).

10

【0399】

(実施例24: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化157】



20

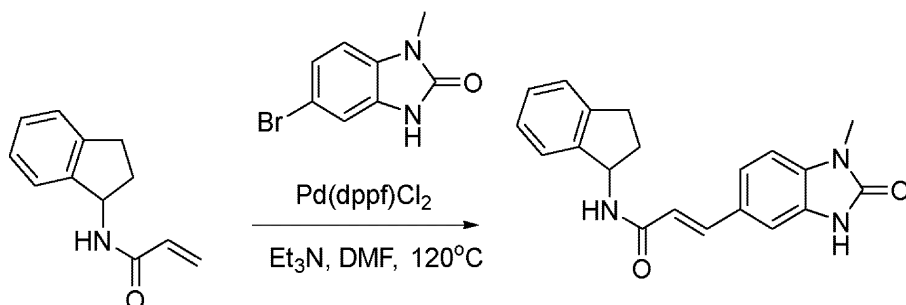
(工程1)

500 mLの3つ口丸底フラスコで、塩化アクリロイル(6.80 g、75.08 mmol、1.0当量)を、DCM(200.0 mL)中のインダンアミン(10.0 g、75.08 mmol、1.0当量)及び Et_3N (20.9 mL、150.16 mmol、2.0当量)に0°Cで添加した。得られた溶液を、15時間25°Cで攪拌した。次いで、反応を、100 mLの水/氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2×100 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、 $\text{EtOAc/PE}(10/1)$ を用いるシリカゲルカラムにかけて、7.3 g(52%)のN-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミドを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 188$

30

【0400】

【化158】



40

8 mLのバイアルに、DMF(4.0 mL、25.844 mmol)中のN-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(100.0 mg、0.53 mmol、1.0当量)、5-ブromo-1-メチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン(121.27 mg、0.53 mmol、1.0当量)、 Pd(dppf)Cl_2 (39.08 mg、0.05 mmol、0.10当量)、及び Et_3N (0.22 mL、1.60 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、15時間油浴中120°Cで攪拌した。反応混合物を冷却した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、7.8 mg(4%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 334$

50

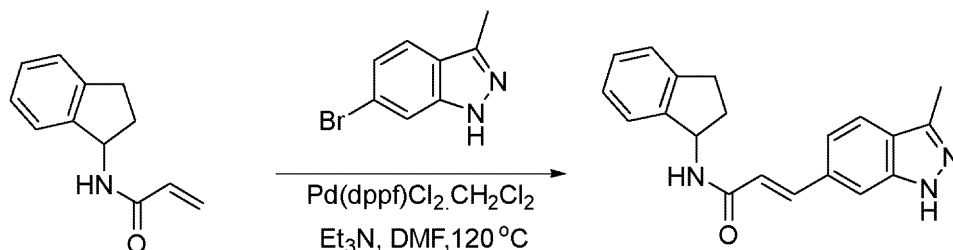
【化 1 5 9】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 10.98 (brs, 1H), 8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.34-7.03 (m, 7H), 6.56 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.42-5.39 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.02-2.77 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 1H).

【 0 4 0 1】

(実施例 25: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 6 0】



窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された 8 mL の密閉管に、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(実施例 24、工程 1、100.0 mg、0.53 mmol、1.0 当量)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(135.27 mg、0.64 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(87.23 mg、0.11 mmol、0.20 当量)、DMF(4.0 mL)、Et₃N(0.22 mL、1.60 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、1 晩 120°C で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取 HPLC によって精製した。これによって、64 mg (38%) の (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=318

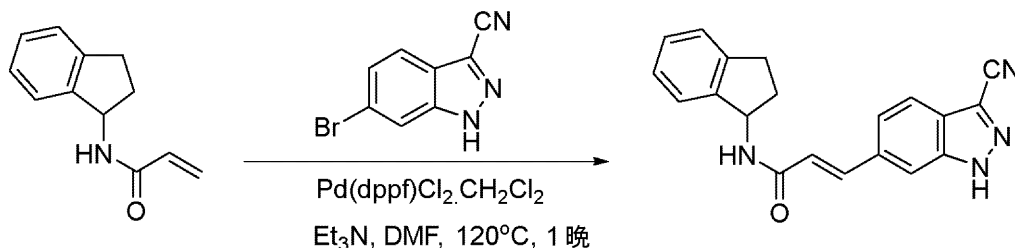
【化 1 6 1】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 12.77 (brs, 1H), 8.46 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.31-7.17 (m, 5H), 6.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.46-5.38 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.89-2.79 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.41 (m, 1H), 1.90-1.77 (m, 1H).

【 0 4 0 2】

(実施例 26: (E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化 1 6 2】



窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された 8 mL の密閉管に、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(実施例 24、工程 1、100.0 mg、0.53 mmol、1.0 当量)、6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(142.30 mg、0.64 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(43.61 mg、0.05 mmol、0.10 当量)、DMF(4 mL)、Et₃N(0.22 mL、1.60 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、1 晩 120°C で攪

拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、24 mg (14%) の(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$

【化163】

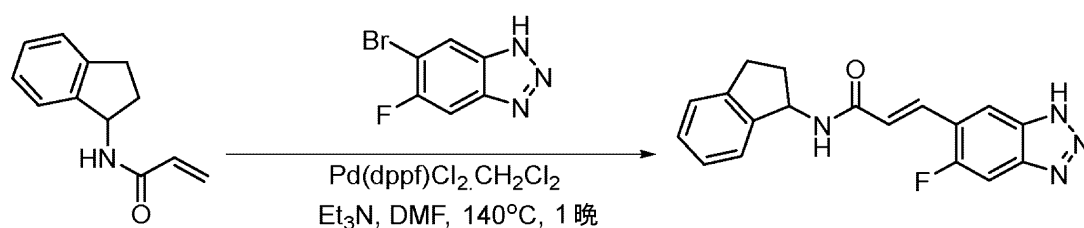
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 14.33 (brs, 1H), 8.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 4H), 6.84 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.91-1.76 (m, 1H).

10

【0403】

(実施例27: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(5-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化164】



20

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(実施例24、工程1、100.0 mg、0.53 mmol、1.0当量)、5-ブromo-6-フルオロ-3H-1,2,3-ベンゾトリアゾール(138.44 mg、0.64 mmol、1.20当量)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (43.61 mg、0.05 mmol、0.10当量)、DMF(4.0 mL)、 Et_3N (0.22 mL、1.60 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、1晩140°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、6.3 mg (4%) の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(5-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

30

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 323$

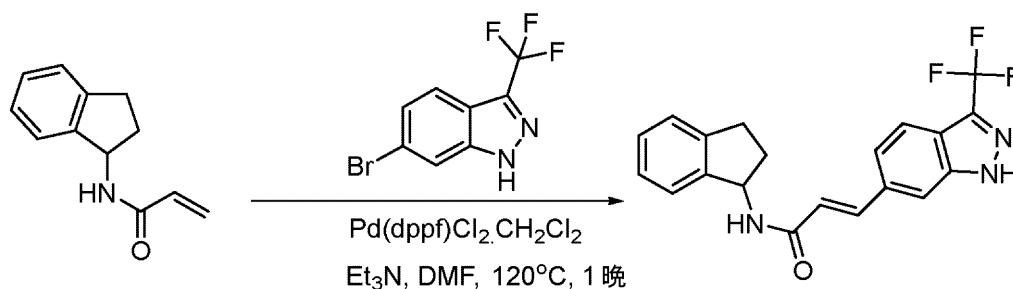
【化165】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm): δ 8.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 4H), 6.88 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.47-5.40 (m, 1H), 3.01-2.94 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.49-2.44 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H).

【0404】

(実施例28: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化166】



50

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(実施例24、工程1、100.0 mg、0.53 mmol、1.0当量)、6-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール(169.9 mg、0.64 mmol、1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(43.61 mg、0.05 mmol、0.10当量)、DMF(4.0 mL)、Et₃N(0.22 mL、1.60 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、1晩120℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、80 mg(40%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=372

10

【化167】

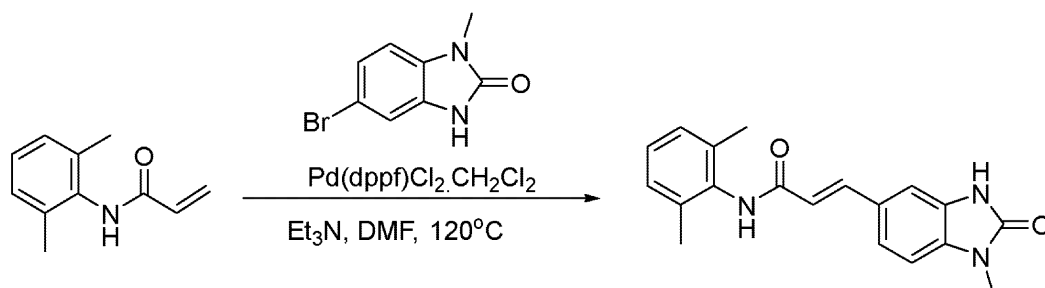
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 14.16 (brs, 1H), 8.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.90-2.80 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 1H), 1.91-1.78 (m, 1H).

【0405】

(実施例29: (E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド)

20

【化168】



窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された8 mLのバイアルに、N-(2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド((塩化アクロイル及び2,6-ジメチルアニリンから中間体1と同様に調製)50.0 mg、0.29 mmol、1.0当量)、DMF(4.0 mL)、5-ブロモ-1-メチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン(71.3 mg、0.31 mmol、1.10当量)、Et₃N(0.12 mL、0.86 mmol、3.0当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(11.65 mg、0.014 mmol、0.05当量)を入れた。得られた溶液を、5時間120℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を、EtOAc/PE(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、20 mg(22%)の(E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

30

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=322

40

【化169】

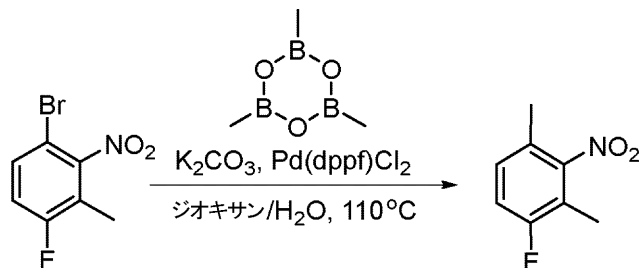
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 11.02 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.33-7.31 (m, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.16-7.09 (m, 4H), 6.78 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 1H), 2.17 (s, 6H).

【0406】

(実施例30: (E)-N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド)

50

【化 1 7 0】



10

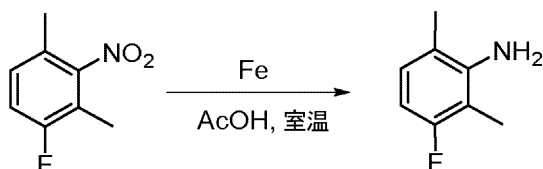
(工程1)

40 mLのバイアルに、ジオキサン(10.0 mL)及び H_2O (2.0 mL)中の1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン(500.0 mg、2.14 mmol、1.0 当量)、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリラン(268.20 mg、2.13 mmol、1.0 当量)、 K_2CO_3 (590.6 mg、4.27 mmol、2.0 当量)、及び $Pd(dppf)Cl_2$ (156.3 mg、0.21 mmol、0.10 当量)を入れた。得られた溶液を、1時間油浴中 $110^\circ C$ で撹拌した。粗混合物を、EtOAc/PE(1/10)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、250 mg(69%)の1-フルオロ-2,4-ジメチル-3-ニトロベンゼンを固体として得た。

【0 4 0 7】

【化 1 7 1】

20



(工程2)

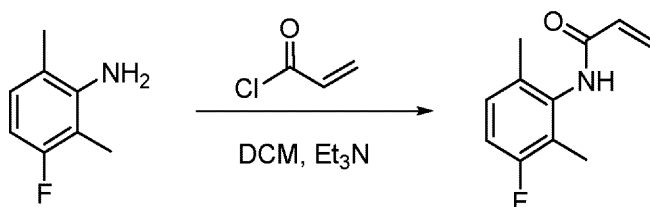
40 mLのバイアルに、 $AcOH$ (10.0 mL)中の1-ブロモ-4-フルオロ-3-メチル-2-ニトロベンゼン(0.50 g、2.14 mmol、1.0 当量)を入れ、 Fe (596.6 mg、10.68 mmol、5.0 当量)を添加した。得られた溶液を、1時間室温で撹拌した。固体を濾過して取り除いた。得られた溶液を20 mLの水で希釈し、40 mLのEtOAcで抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。これによって、250 mg(84%)の3-フルオロ-2,6-ジメチルアニリンを固体として得た。

30

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 140$

【0 4 0 8】

【化 1 7 2】



40

(工程3)

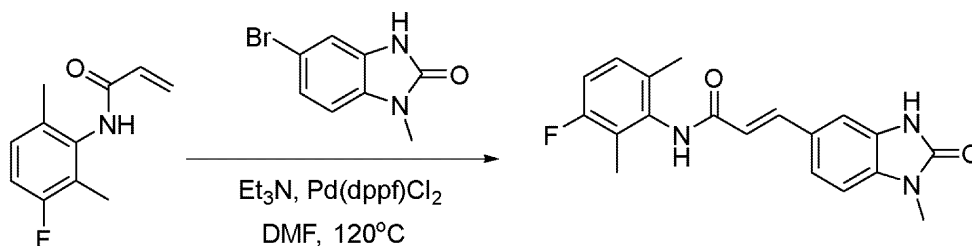
8 mLのバイアルに、 DCM (4 mL)中の6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルアニリン(100.0 mg、0.49 mmol、1.0 当量)及び Et_3N (0.2 mL、1.47 mmol、3.0 当量)を入れ、塩化アクリロイル(53.2 mg、0.59 mmol、1.20 当量)を添加した。得られた溶液を、1時間 $0^\circ C$ で撹拌した。得られた混合物を真空下濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(PE/EA=10/1)で精製した。これによって、120 mg(126.72%)の N -(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミドを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z):

50

$[M+H]^+ = 194$

【0409】

【化173】



10

(工程4)

8 mLの丸底フラスコに、5-ブromo-1-メチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン(100 mg、0.44 mmol、1.0当量)、N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(85.1 mg、0.44 mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(32.2 mg、0.044 mmol、0.10当量)、Et₃N(0.18 mL、1.32 mmol、3.0当量)、DMF(4.0 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120°Cで撹拌した。混合物をPE/THF(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、45 mg(30%)の(E)-N-(3-フルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミドを固体として得た。

20

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 340$

【化174】

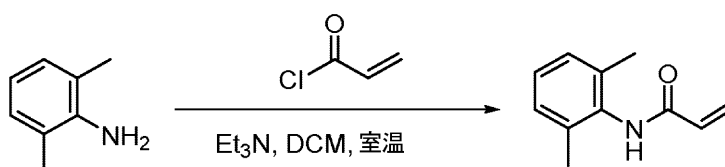
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 11.04 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 7.58 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17-7.01 (m, 3H), 6.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【0410】

(実施例31: (E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

30

【化175】



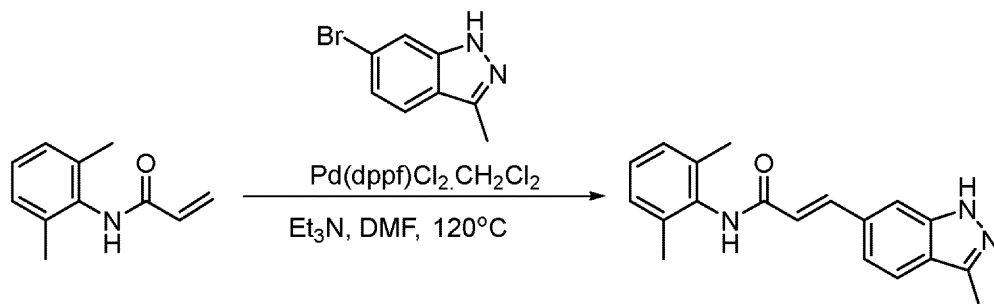
窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、2,6-ジメチルアニリン(160.0 mg、1.32 mmol、1.0当量)、DCM(10.0 mL)、Et₃N(0.55 mL、3.96 mmol、3.0当量)を入れた。それに続き、撹拌しながら、塩化アクリロイル(143.40 mg、1.58 mmol、1.20当量)を0°Cで滴加した。得られた溶液を、3時間25°Cで撹拌した。次いで、反応を、15 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2 × 10 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、EtOAc/PE(1/3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、150 mg(65%)のN-(2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミドを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 176$

40

【0411】

50

【化 1 7 6】



10

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLのバイアルに、N-(2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(50.0 mg、0.29 mmol、1.0当量)、DMF(5.0 mL)、6-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール(66.3 mg、0.31 mmol、1.10当量)、Et₃N(0.12 mL、0.86 mmol、3.0当量)、及びPd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(11.7 mg、0.014 mmol、0.05当量)を入れた。得られた溶液を、5時間120°Cで攪拌した。反応混合物を25°Cまで冷却した。粗混合物をフラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、30 mg(34%)の(E)-N-(2,6-ジメチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=306

20

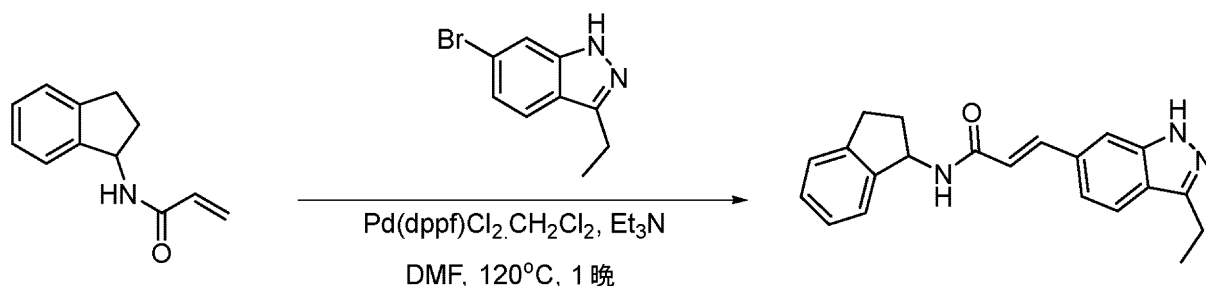
【化 1 7 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): 12.81 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (s, 3H), 6.97 (d, J=15.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.19 (s, 6H).

【0 4 1 2】

(実施例32: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 7 8】



30

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(実施例24、工程1、100.0 mg、0.53 mmol、1.0当量)、6-ブromo-3-エチル-1H-インダゾール(144.3 mg、0.64 mmol、1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(43.6 mg、0.05 mmol、0.10当量)、DMF(4.0 mL)、及びEt₃N(0.22 mL、1.60 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、1晩120°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗生成物を分取HPLCによって精製した。これによって、86 mg(49%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-エチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=332

40

50

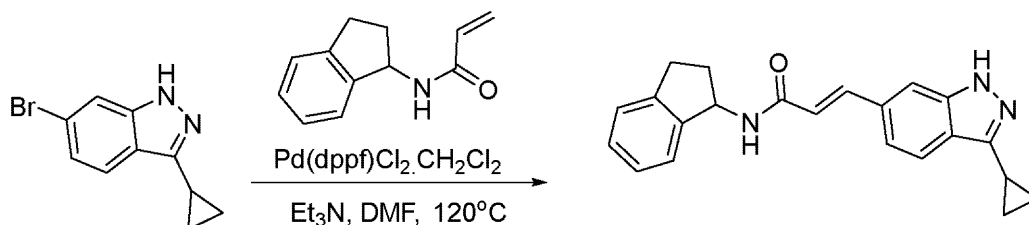
【化 1 7 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.77 (brs, 1H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.31-7.17 (m, 5H), 6.75 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.45-5.39 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 4H), 2.47-2.41 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.34-1.29 (m, 3H).

【 0 4 1 3】

(実施例33: (E)-3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化 1 8 0】



8 mLのバイアルに、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(実施例24、工程1、100.0 mg、0.53 mmol、1.0当量)、6-ブロモ-3-シクロプロピル-1H-インダゾール(126.6 mg、0.53 mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(39.1 mg、0.05 mmol、0.10当量)、Et₃N(0.22 mL、1.60 mmol、3.0当量)、DMF(4 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120°Cで撹拌した。反応混合物を冷却した。混合物をPE/THF(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、15 mg(8%)の(E)-3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=344

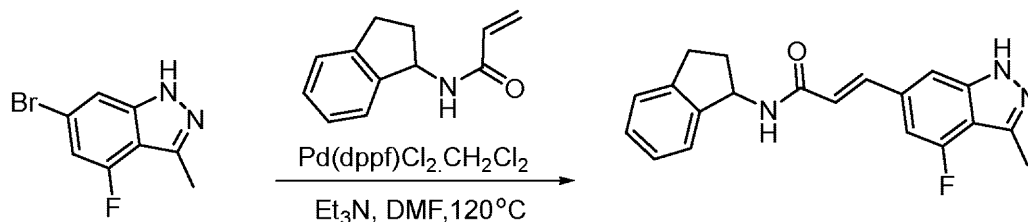
【化 1 8 1】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.70 (s, 1H), 8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.37-7.16 (m, 5H), 6.74 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.49-5.37 (m, 1H), 3.10-2.75 (m, 2H), 2.48-2.39 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 1.91-1.77 (m, 1H), 1.06-0.89 (m, 4H).

【 0 4 1 4】

(実施例34: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 1 8 2】



8 mLのバイアルに、6-ブロモ-4-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール(実施例24、工程1、100.0 mg、0.44 mmol、1.0当量)、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(81.8 mg、0.44 mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(31.9 mg、0.04 mmol、0.10当量)、Et₃N(0.18 mL、1.31 mmol、3.0当量)、DMF(4.0 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120°Cで撹拌した。反応混合物を冷却した。残渣を、

PE/THF(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、17mg(12%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=336

【化183】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 13.09 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35-7.15 (m, 4H), 7.01 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.49-5.36 (m, 1H), 3.06-2.76 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47-2.38 (m, 1H), 1.92-1.76 (m, 1H).

10

【0415】

(実施例35: (E)-N-(3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化184】



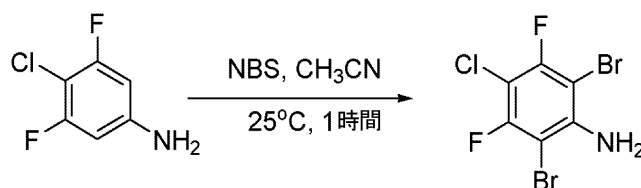
20

(工程1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、3,5-ジフルオロアニリン(1.0g、7.8mmol、1.0当量)、CH₃CN(30mL)、NCS(1.1g、8.16mmol、1.05当量)を入れた。得られた溶液を、5時間80℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:4~1:1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、500mg(39%)の4-クロロ-3,5-ジフルオロアニリンを灰色固体として得た。

【0416】

【化185】



30

(工程2)

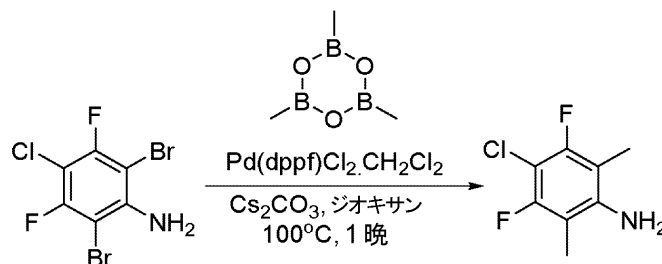
窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された50mLの3つ口丸底フラスコに、4-ブロモ-3,5-ジフルオロアニリン(500.0mg、2.40mmol、1.0当量)、CH₃CN(20.0mL)、NBS(1.3g、7.21mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、1時間室温で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、700mg(91%)の2,6-ジブロモ-4-クロロ-3,5-ジフルオロアニリンを黄色固体として得た。

40

【0417】

50

【化 1 8 6】

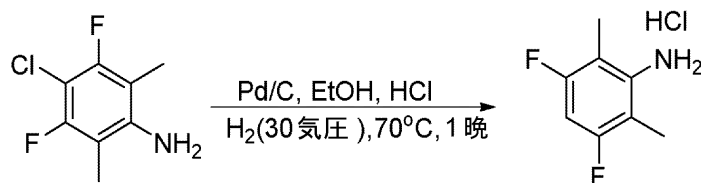


(工程 3)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された250mLの丸底フラスコに、2,6-ジブromo-4-クロロ-3,5-ジフルオロアニリン(3.0g、9.36mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.76g、0.94mmol、0.10当量)、ジオキサン(60.0mL)、Cs₂CO₃(12.20g、37.46mmol、4.0当量)、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリボリン(8.23g、32.77mmol、3.50当量、50%)を入れた。得られた溶液を、1晩100°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。得られた混合物を濃縮した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、600mg(33%)の4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルアニリンをオフホワイトの固体として得た。

【0 4 1 8】

【化 1 8 7】

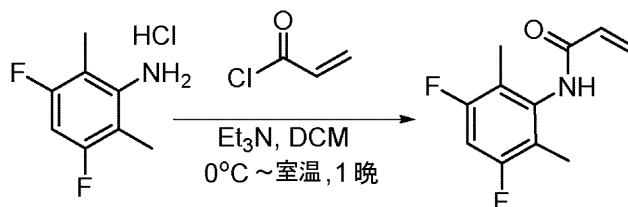


(工程 4)

100mLの圧力タンク反応器に、4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルアニリン(280.0mg、1.46mmol、1.0当量)、EtOH(20.0mL)、HCl(1.0mL)、Pd/C(77.76mg)を入れた。フラスコを排気し、窒素を3回流し、それに続き水素を流した。得られた溶液を、水素(30気圧)の雰囲気下1晩70°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過して取り除き、得られた混合物を濃縮した。これによって、220mg(粗体)の3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルアニリン塩酸塩をオフホワイトの固体として得た。

【0 4 1 9】

【化 1 8 8】



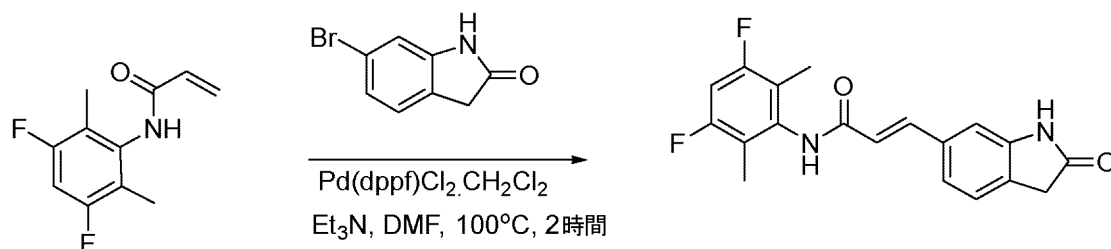
(工程 5)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルアニリン塩酸塩(220.0mg、1.14mmol、1.0当量)、DCM(20.0mL)、Et₃N(0.48mL、3.41mmol、3.0当量)を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル(123.4mg、1.36mmol、1.20当量)を0°Cで滴加した。得られた溶液を、室温で1晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、160mg(67%)のN-(3,5-ジフルオ

ロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

【0420】

【化189】



10

(工程6)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8mLの密閉管に、N-(3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(160.0mg、0.76mmol、1.0当量)、6-ブromo-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(192.8mg、0.91mmol、1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(61.7mg、0.076mmol、0.10当量)、DMF(5.0mL)、Et₃N(0.32mL、2.27mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、2時間100°Cで攪拌し、反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、14.8mg(6%)の(E)-N-(3,5-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミドを固体として得た。

20

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=343

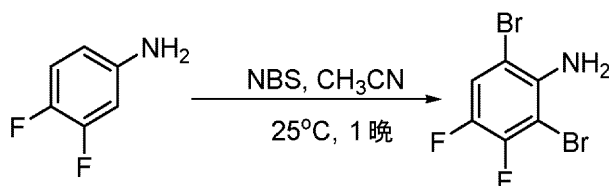
【化190】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 10.56 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 7.29-7.06 (m, 4H), 6.85 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.05 (s, 6H).

【0421】

(実施例36: (E)-N-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化191】



30

(工程1)

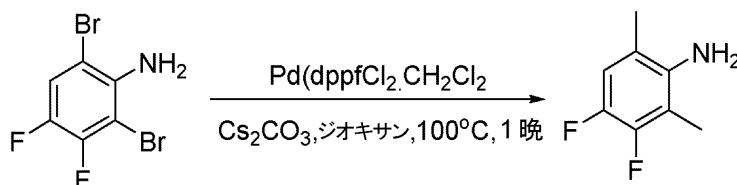
窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、ベンゼンアミン、3,4-ジフルオロ-(1.0g、7.75mmol、1.0当量)、CH₃CN(30.0mL)、NBS(2.9g、16.27mmol、2.10当量)を入れた。得られた溶液を、室温で1晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、1.4g(63%)の2,6-ジブromo-3,4-ジフルオロアニリンを暗褐色固体として得た。

40

【0422】

50

【化 1 9 2】



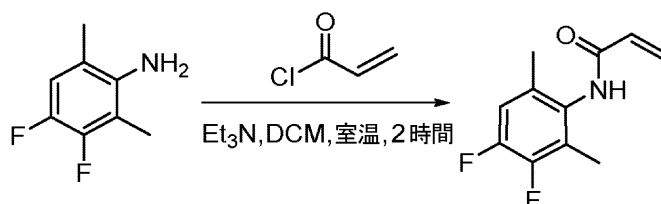
(工程 2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された100mLの丸底フラスコに、2,6-ジブromo-3,4-ジフルオロアニリン(1.20g、4.18mmol、1.0当量)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (340.7mg、0.42mmol、0.10当量)、 Cs_2CO_3 (4.8g、14.64mmol、3.50当量)、ジオキサン(50.0mL)、トリメチル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリポリリナン(3.2g、12.55mmol、3.0当量、50%)を入れた。得られた溶液を、1晩 100°C で撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した。得られた混合物を濃縮した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、350mg(53%)の3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルアニリンをオフホワイトの固体として得た。

10

【0 4 2 3】

【化 1 9 3】



20

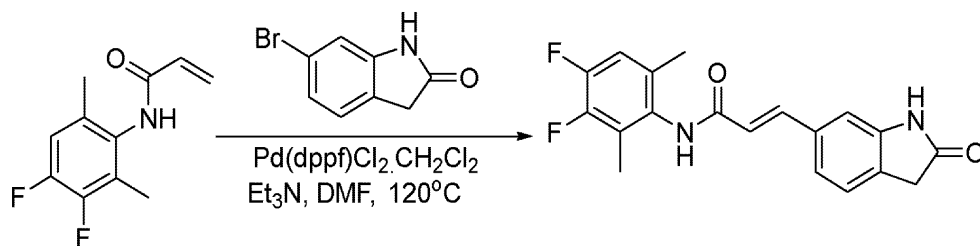
(工程 3)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された100mLの3つ口丸底フラスコに、3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルアニリン(210.0mg、1.34mmol、1.0当量)、DCM(20mL)、 Et_3N (0.28mL、2.0mmol、1.50当量)を入れた。それに続き、撹拌しながら、塩化アクリロイル(145.13mg、1.60mmol、1.20当量)を 0°C で滴加した。得られた溶液を、2時間室温で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、180mg(64%)のN-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

30

【0 4 2 4】

【化 1 9 4】



40

(工程 4)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8mLの密閉管に、N-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(100.0mg、0.47mmol、1.0当量)、6-ブromo-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(120.47mg、0.57mmol、1.20当量)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (38.57mg、0.05mmol、0.10当量)、DMF(4.0mL)、 Et_3N (0.2mL、1.42mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、1晩 120°C で撹拌した。反応混合

50

物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、11.3 mg (7%) の(E)-N-(3,4-ジフルオロ-2,6-ジメチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺=343

【化195】

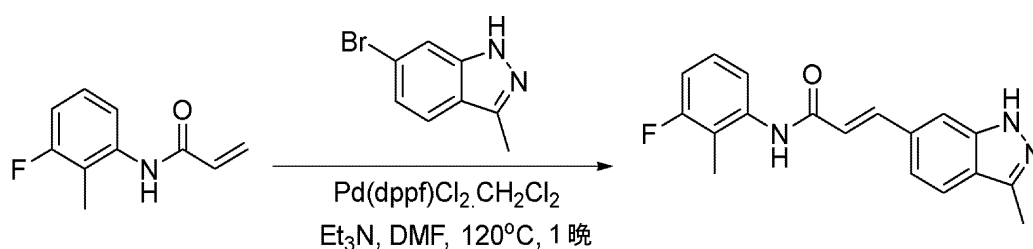
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 10.55 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 7.53 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.29-7.18 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 6.82 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

10

【0425】

(実施例37: (E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化196】



20

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(中間体1、110.0 mg、0.61 mmol、1.0 当量)、6-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール(155.47 mg、0.74 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(100.01 mg、0.12 mmol、0.20 当量)、DMF(4.0 mL)、Et₃N(0.26 mL、1.84 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、1 晩120°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、26 mg (14%) の(E)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

30

LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺=310

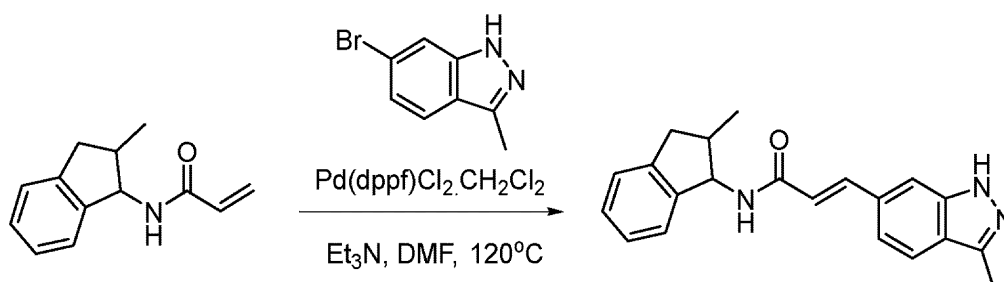
【化197】

¹H NMR 300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.83 (brs, 1H), 9.62 (brs, 1H), 7.78-7.69 (m, 3H), 7.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.27-7.20 (m, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).

【0426】

(実施例38: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化198】



50

8 mLのバイアルに、DMF(2.0 mL)中の6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(40.0 mg、0.19 mmol、1.0当量)、N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(2-メチルインダナンアミンを用いて実施例24、工程1により調製、38.14 mg、0.19 mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(13.87 mg、0.02 mmol、0.10当量)、及びEt₃N(0.8 mL、0.57 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120°Cで撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した。粗混合物をフラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、29 mg(44%)の(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=332

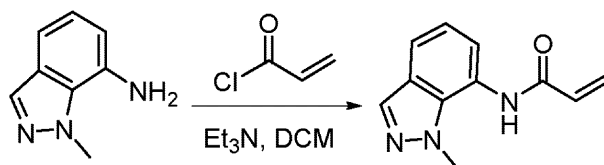
【化199】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.78 (brs, 1H), 8.45-8.21 (m, 1H), 7.82-7.57 (m, 3H), 7.42-7.11 (m, 5H), 6.88-6.74 (m, 1H), 5.40-5.0 (m, 1H), 3.12-2.95 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.24-0.88 (m, 3H).

【0427】

(実施例39: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)アクリルアミド)

【化200】

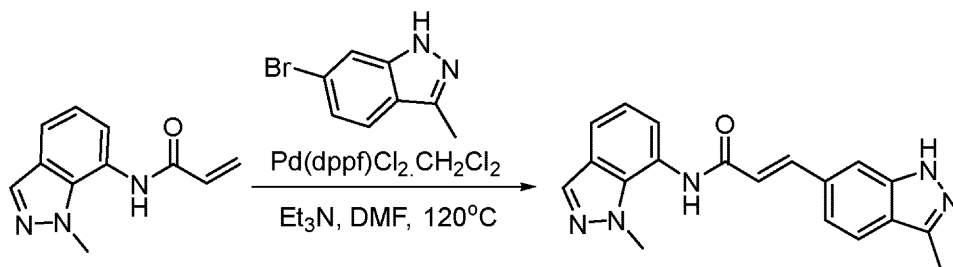


(工程1)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された50 mLの3つ口丸底フラスコに、1-メチルインダゾール-7-アミン(400.0 mg、2.71 mmol、1.0当量)、DCM(10.0 mL)、Et₃N(0.6 mL、4.07 mmol、1.50当量)を入れた。それに続き、塩化アクリロイル(246 mg、2.71 mmol、1.0当量)を-30°Cで添加した。得られた溶液を、10分間-30°Cで撹拌した。次いで、反応を、8 mLの水の添加によってクエンチした。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、EtOAc/PE(15:85)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、120 mg(21%)のN-(1-メチルインダゾール-7-イル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=202

【0428】

【化201】



(工程2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(1-メチルインダゾール-7-イル)プロパ-2-エンアミド(100.0 mg、0.49 mmol、1.0当量)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(104.8 mg、0.49 mmol、1.0当量)、DMF(4.0 mL)、Et₃N(

0.14 mL、0.99 mmol、2.0当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(41 mg、0.05 mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120℃で撹拌した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、33 mg(20%)の(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(1-メチル-1H-インダゾール-7-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=332

【化202】

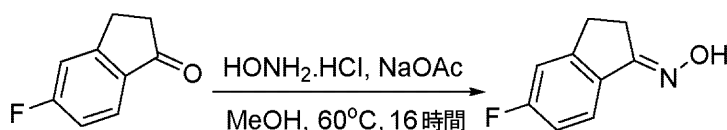
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 12.83 (brs, 1H), 10.14 (brs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81-7.67 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.25-7.11 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 2.50 (s, 3H).

10

【0429】

(実施例40: (E)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化203】



20

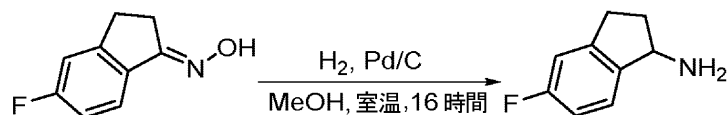
(工程1)

40 mLの密閉管に、5-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-オン(800.0 mg、5.33 mmol、1.0当量)、NaOAc(874.14 mg、10.66 mmol、2.0当量)、MeOH(15.0 mL)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(1.10 g、15.98 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、16時間60℃で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。粗生成物を、EtOAc(30.0 mL)及びH₂O(15.0 mL)で希釈した。有機相を、20 mLのH₂Oで洗浄した。有機層を濃縮した。これによって、810 mg(92%)のN-[5-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-イルイデン]ヒドロキシルアミンをオフホワイトの固体として得た。LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=166

30

【0430】

【化204】



(工程2)

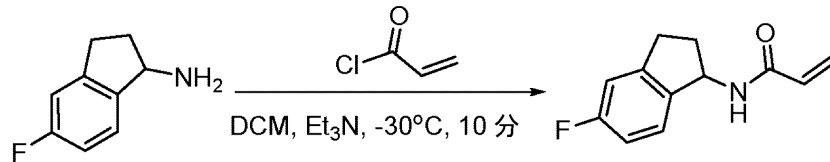
50 mLの丸底フラスコに、N-[5-フルオロ-2,3-ジヒドロインデン-1-イルイデン]ヒドロキシルアミン(810.0 mg、4.90 mmol、1.0当量)、MeOH(20.0 mL)を入れた。それに続き、H₂下でPd/C(104.38 mg)を添加した。得られた溶液を、16時間室温で撹拌した。固体を濾過して取り除き、10 mLのMeOHで洗浄した。合わせた溶液を濃縮した。これによって、530 mg(71%)の5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンをオフホワイトの固体として得た。LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=152

40

【0431】

50

【化 2 0 5】



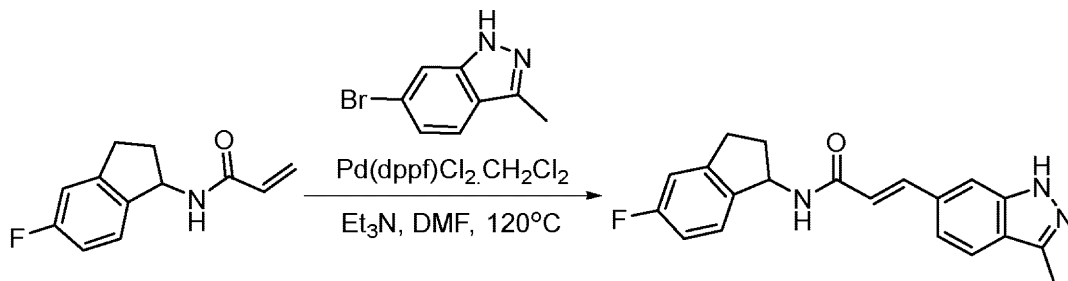
(工程 3)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された25mLの3つ口丸底フラスコに、5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(210.0mg、1.38mmol、1.0当量)、DCM(5.0mL)、Et₃N(0.4mL、2.77mmol、2.0当量)を入れた。それに続き、塩化アクリロイル(188.58mg、2.08mmol、1.50当量)を-30℃で添加した。得られた溶液を、10分間-30℃で撹拌した。次いで、反応を、5mLの水の添加によってクエンチした。有機層を分離し、濃縮した。残渣を、EtOAc/PE(80:20)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、200mg(70%)のN-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 206

10

【0 4 3 2】

【化 2 0 6】



20

(工程 4)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8mLの密閉管に、N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド(100.0mg、0.48mmol、1.0当量)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(102.8mg、0.48mmol、1.0当量)、Et₃N(0.14mL、0.97mmol、2.0当量)、DMF(5.0mL)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(39.69mg、0.05mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120℃で撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、34mg(20%)の(E)-N-(5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

30

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 336

【化 2 0 7】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 12.78 (s, 1H), 8.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.74-7.61 (m, 3H), 7.32-7.24 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 6.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.40-5.37 (m, 1H), 3.16-2.73 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.50-1.83 (m, 2H).

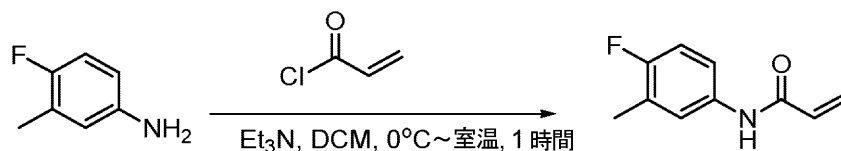
40

【0 4 3 3】

(実施例 41: (E)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

50

【化208】



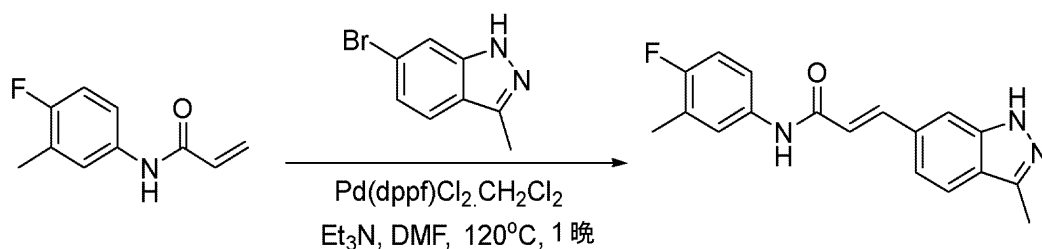
(工程1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された100 mLの3つ口丸底フラスコに、4-フルオロ-3-メチルアニリン(600.0 mg、4.79 mmol、1.0 当量)、DCM(20.0 mL)、Et₃N(2.0 mL、14.38 mmol、3.0 当量)を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル(520.73 mg、5.75 mmol、1.20 当量)を0°Cで滴加した。得られた溶液を、1時間室温で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、400 mg(56%)のN-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミドを淡黄色固体として得た。

10

【0434】

【化209】



20

(工程2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(110.0 mg、0.61 mmol、1.0 当量)、6-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール(155.47 mg、0.74 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(100.01 mg、0.12 mmol、0.20 当量)、DMF(4.0 mL)、Et₃N(0.26 mL、1.84 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、1晩120°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、20.4 mg(11%)の(E)-N-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

30

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=310

【化210】

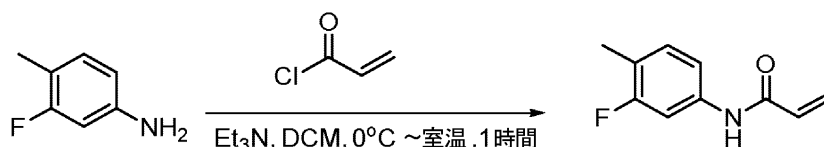
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.82 (brs, 1H), 10.16 (brs, 1H), 7.77-7.67 (m, 3H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.88 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.24 (s, 3H).

40

【0435】

(実施例42: (E)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化211】



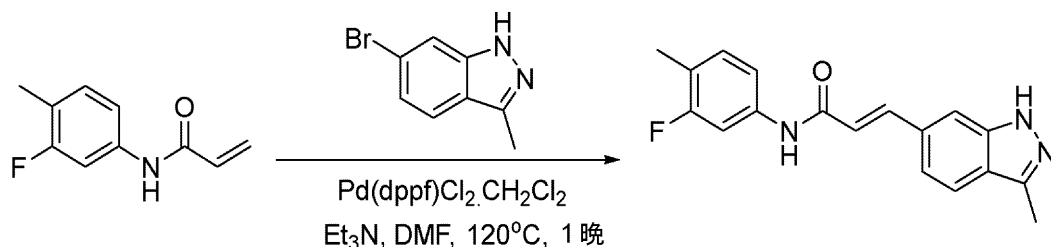
50

(工程1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された100 mLの3つ口丸底フラスコに、3-フルオロ-4-メチルアニリン(550.0 mg、4.40 mmol、1.0 当量)、DCM(20.0 mL)、Et₃N(1.2 mL、8.79 mmol、2.0 当量)を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル(477.34 mg、5.27 mmol、1.20 当量)を0℃で滴加した。得られた溶液を、1時間室温で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、450 mg(57%)のN-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

【0436】

【化212】



10

(工程2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(110.0 mg、0.61 mmol、1.0 当量)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(155.5 mg、0.74 mmol、1.20 当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(100.0 mg、0.12 mmol、0.20 当量)、DMF(4.0 mL)、Et₃N(0.26 mL、1.84 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、1晩120℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、35.8 mg(19%)の(E)-N-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

LC MS (ES, m/z): [M+H]⁺=310

【化213】

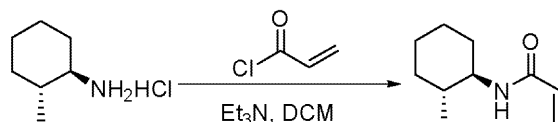
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.83 (brs, 1H), 10.30 (brs, 1H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.30-7.20 (m, 2H), 6.87 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

30

【0437】

(実施例43: ラセミの(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1R,2R)-2-メチルシクロヘキシル)アクリルアミド)

【化214】



40

(工程1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された25 mLの3つ口丸底フラスコに、ラセミのトランス-(1R,2R)-2-メチルシクロヘキサン-1-アミン塩酸塩(300.0 mg、2.0 mmol、1.0 当量)、DCM(6.0 mL)、Et₃N(0.84 mL、6.01 mmol、3.0 当量)を入れた。それに続き、塩化アクリロイル(181.43 mg、2.0 mmol、1.0 当量)を0℃で添加した。得られた溶液を、40分間室温で攪拌した。次いで、反応を、5 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を10 mLのDCMで希釈した。得られた混合物を、10 mLのブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石

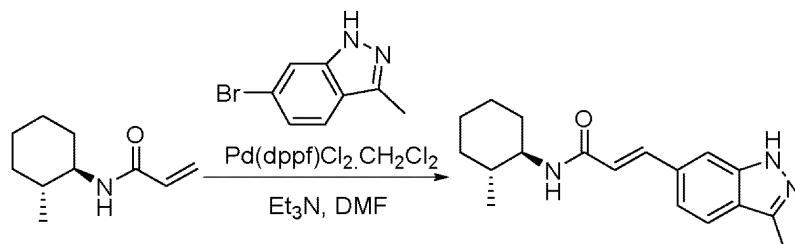
50

油エーテル(22:78)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、200mg(60%)のN-[(1R,2R)-2-メチルシクロヘキシル]プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 168$

【0438】

【化215】



10

(工程2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8mLの密閉管に、DMF(4.0mL)、N-[(1R,2R)-2-メチルシクロヘキシル]プロパ-2-エンアミド(100.0mg、0.60mmol、1.0当量)、6-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール(126.mg、0.60mmol、1.0当量)、Et₃N(0.25mL、1.79mmol、3.0当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(48.71mg、0.06mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120℃で撹拌した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、41mg(23%)のラセミの(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1R,2R)-2-メチルシクロヘキシル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 298$

【化216】

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD-*d*₄, ppm): 7.75-7.60 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 15.6

Hz, 1H), 3.54-3.50 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.96-1.71 (m, 4H), 1.48-1.37 (m, 5H), 1.30 (d, *J* = 9.3

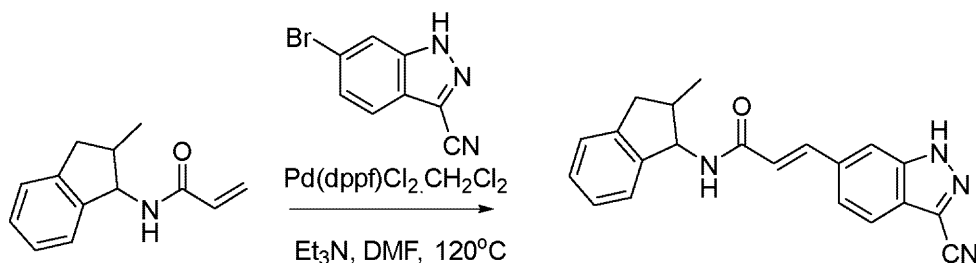
Hz, 3H).

30

【0439】

(実施例44: (E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化217】



40

8mLのバイアルに、DMF(2.0mL)中の6-ブromo-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(40.0mg、0.18mmol、1.0当量)、N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(2-メチルインダンアミンを用いて実施例24、工程1により調製、36.26mg、0.18mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(13.18mg、0.018mmol、0.10当量)、及びEt₃N(0.075mL、0.54mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120℃で撹拌した。混合物を室温まで冷却した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、16mg(26%)の(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾ

50

ール-6-イル)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+=343$

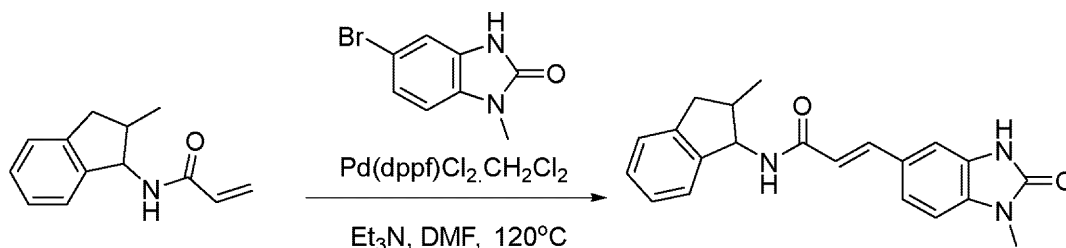
【化218】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 8.59-8.30 (m, 1H), 8.05-7.87 (m, 2H), 7.77-7.55 (m, 2H), 7.34-7.08 (m, 4H), 6.97-6.79 (m, 1H), 5.50-4.98 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 1H), 2.84-2.62 (m, 1H), 2.39-2.19 (m, 1H), 1.25-0.88 (m, 3H).

【0440】

(実施例45: (E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化219】



8 mLのバイアルに、DMF (2.0 mL) 中の5-ブromo-1-メチル-3H-1,3-ベンゾジアゾール-2-オン (50.0 mg、0.22 mmol、1.0 当量)、N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド (2-メチルインダンアミンを用いて実施例24、工程1により調製、44.3 mg、0.22 mmol、1.0 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (16.1 mg、0.022 mmol、0.10 当量)、及びEt₃N (0.092 mL、0.66 mmol、3.0 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120℃で撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、29 mg (38%)の(E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+=348$

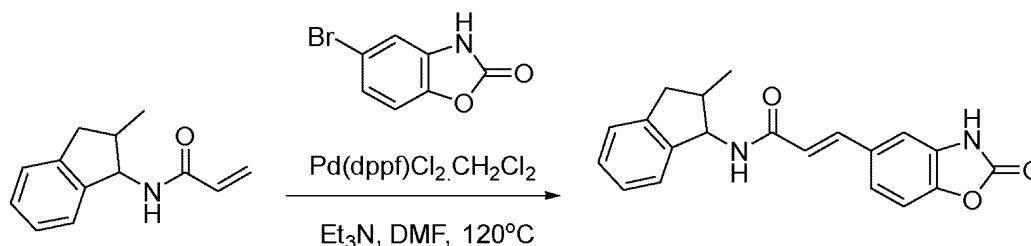
【化220】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 10.99 (s, 1H), 8.32-8.12 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.28-7.10 (m, 7H), 6.69-6.57 (m, 1H), 5.40-5.02 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.07-3.0 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 1.21-0.90 (m, 3H).

【0441】

(実施例46: (E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化221】



8 mLのバイアルに、DMF (2.0 mL) 中の2-ベンゾオキサゾリノン、5-ブromo- (50.0 mg

、0.23 mmol、1.0当量)、N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(2-メチルインダンアミンを用いて実施例24、工程1により調製、47.0 mg、0.23 mmol、1.0当量)、Pd(dppf)Cl₂(17.1 mg、0.023 mmol、0.10当量)、及びEt₃N(0.098 mL、0.70 mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120℃で攪拌した。反応溶液を室温まで冷却した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、29 mg(37%)の(E)-N-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): [M+H]⁺=335

【化222】

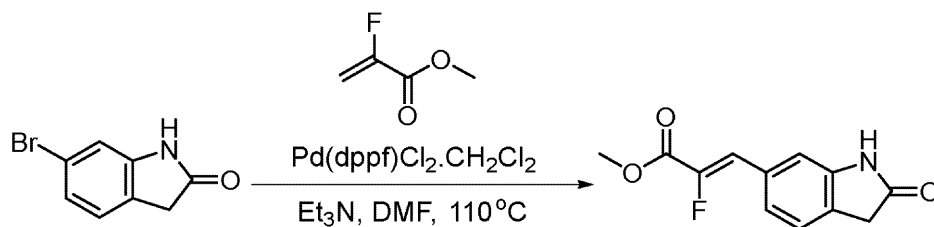
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 11.76 (brs, 1H), 8.40-8.19 (m, 1H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.33-7.12 (m, 6H), 6.74-6.63 (m, 1H), 5.39-4.99 (m, 1H), 3.10-2.94 (m, 1H), 2.69-2.20 (m, 2H), 1.21-0.91(m, 3H).

10

【0442】

(実施例47: (Z)-2-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化223】



20

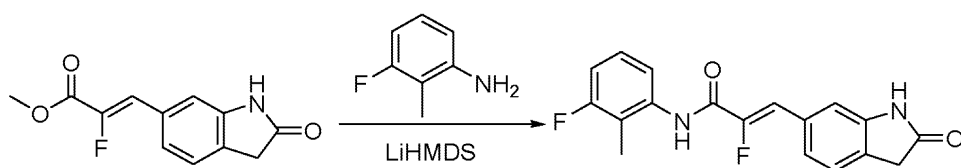
(工程1)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された40 mLの密閉管に、DMF(20.0 mL)、6-ブロモ-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(1.0 g、4.72 mmol、1.0当量)、メチル 2-フルオロアクリレート(0.59 g、5.66 mmol、1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(77.0 mg、0.094 mmol、0.02当量)、Et₃N(1.3 mL、9.43 mmol、2.0当量)を入れた。得られた溶液を、2時間110℃で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、(25/75)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、420 mg(37%)のメチル 2-フルオロ-3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-6-イル)プロパ-2-エノエートを黄色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): [M-H]⁺=234

30

【0443】

【化224】



40

(工程2)

8 mLの密閉管に、メチル 2-フルオロ-3-(2-オキソ-1,3-ジヒドロインドール-6-イル)プロパ-2-エノエート(150.0 mg、0.64 mmol、1.0当量)、3-フルオロ-2-メチル-アニリン(239.42 mg、1.91 mmol、3.0当量)、THF(3.0 mL)を入れた。それに続き、LiHMDS(1.92 mL、1.92 mmol、3.0当量)を0℃で添加した。得られた溶液を、30分間室温で攪拌した。次いで、反応を、15 mLのH₂Oの添加によってクエンチした。得られた

50

溶液を、 2×10 mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、 28 mg (13%)の(Z)-2-フルオロ-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$

【化225】

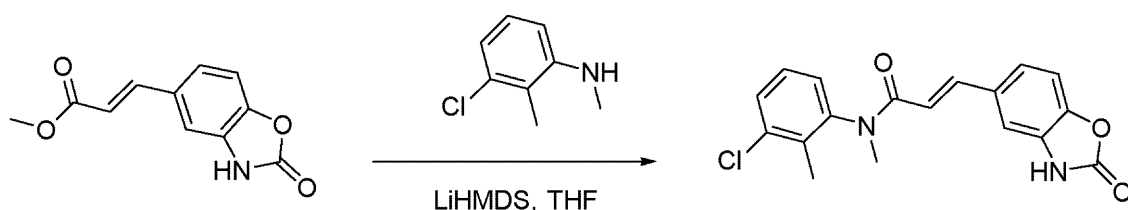
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 10.50 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 7.31-6.93 (m, 7H), 3.53 (s, 2H), 2.12 (s, 3H).

10

【0444】

(実施例48: (E)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化226】



20

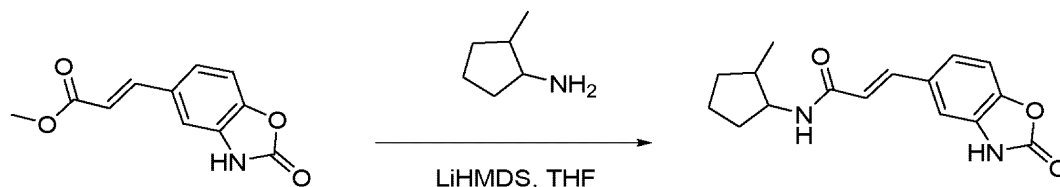
窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、THF (2.0 mL)中の(E)-メチル 3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレート(実施例11、工程2により調製、 30.0 mg、 0.14 mmol、 1.0 当量)を入れた。次いで、3-クロロ-N,2-ジメチルベンゼンアミン(27.60 mg、 0.18 mmol、 1.30 当量)を添加した。反応混合物を、 0°C に冷却した。次いで、 1 M LiHMDS(0.68 mL、 0.68 mmol、 5.0 当量)を添加した。反応混合物を1時間室温で撹拌した。反応混合物を、 1 mLの水によってクエンチし、 2×5 mLのEtOAcで抽出し、有機層を真空下濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を、分取HPLCによって精製した。これによって、 9.6 mg (21%)の(E)-N-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-N-メチル-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 343$

30

【0445】

(実施例49: (E)-N-(2-メチルシクロペンチル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化227】



40

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、THF (2.0 mL)中の(E)-メチル 3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレート(実施例11、工程2により調製、 30.0 mg、 0.14 mmol、 1.0 当量)を入れた。次いで、2-メチルシクロペンタンアミン(17.6 mg、 0.18 mmol、 1.30 当量)を添加した。反応混合物を、 0°C に冷却した。次いで、 1 M LiHMDS(0.68 mL、 0.68 mmol、 5.0 当量)を添加した。反応混合物を1時間室温で撹拌した。反応混合物を、 1 mLの水によってクエンチし、 2×5 mLのEtOAcで抽出し、有機層を真空下濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を、分取HPLCによって精製した。これによって、 19 mg (48%)の(E)-N-(2-メチルシク

50

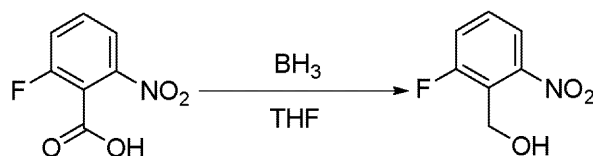
ロペンチル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 287$

【0446】

(実施例50: (E)-N-(3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化228】



10

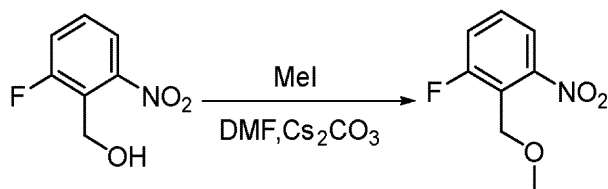
(工程1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された250mLの丸底フラスコに、THF(50.0mL)、2-フルオロ-6-ニトロ安息香酸(2.0g、10.80mmol、1.0当量)を入れた。それに続き、ボラン(32.41mL、32.41mmol、3.0当量、1M/THF)を0℃で添加した。得られた溶液を、10時間50℃で撹拌した。次いで、反応を、20mLの3M HClの添加によってクエンチした。得られた溶液を50mLのEtOAcで希釈した。有機層を、2×30mlのブラインで洗浄した。溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で蒸発させた。これによって、1.3g(70%)の(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)メタノールを淡褐色固体として得た。

20

【0447】

【化229】



30

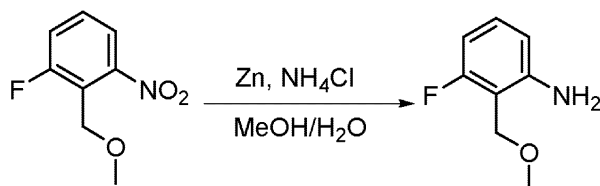
(工程2)

40mLの密閉管に、(2-フルオロ-6-ニトロフェニル)メタノール(1.30g、7.59mmol、1.0当量)、DMF(20.0mL)、ヨウ化メチル(5.39g、37.98mmol、5.0当量)を入れた。それに続き、Cs₂CO₃(3.71g、11.39mmol、1.50当量)を0℃で添加した。得られた溶液を、5時間50℃で撹拌した。固体を濾過して取り除いた。濾液溶液を100mLのEtOAcで希釈した。得られた混合物を、3×50mlのH₂O及び50mLのブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、0.91g(64%)の1-フルオロ-2-(メトキシメチル)-3-ニトロベンゼンを黄色オイルとして得た。

40

【0448】

【化230】



(工程3)

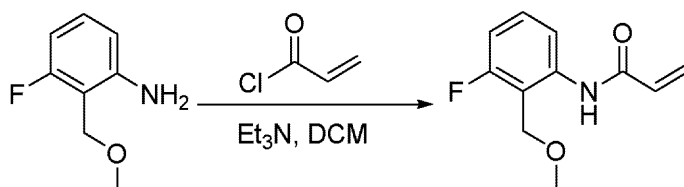
40mLの密閉管に、1-フルオロ-2-(メトキシメチル)-3-ニトロベンゼン(0.70g、3.7

50

8 mmol、1.0当量)、MeOH(20.0 mL)、H₂O(3.0 mL)、NH₄Cl(1.21 g、22.68 mmol、6.0当量)を入れた。それに続き、Zn(1.24 g、18.90 mmol、5.0当量)を10℃で添加した。得られた溶液を、1時間25℃で攪拌した。固体を濾過して取り除いた。得られた溶液を20 mLのDCMで希釈した。混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した(低温)。これによって、0.21 g(35%)の3-フルオロ-2-(メトキシメチル)アニリンを淡褐色オイルとして得た(このアミンは不安定であり、そのまま素早く次工程に用いられた)。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 156

【0449】

【化231】



10

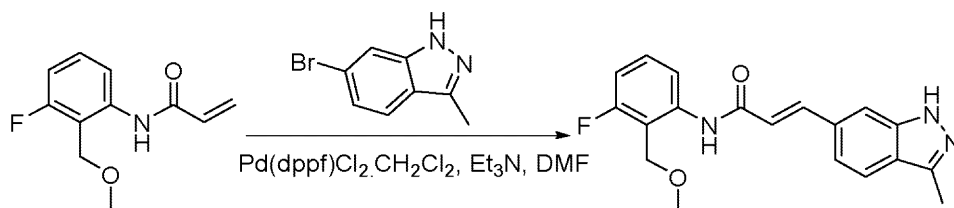
(工程4)

8 mLの密閉管に、3-フルオロ-2-(メトキシメチル)アニリン(200.0 mg、1.28 mmol、1.0当量)、DCM(4.0 mL)、Et₃N(0.36 mL、2.57 mmol、2.0当量)を入れた。それに続き、塩化アクリロイル(116.6 mg、1.28 mmol、1.0当量)を0℃で添加した。得られた溶液を、0.5時間0℃で攪拌した。次いで、反応を、2 mLの水の添加によってクエンチした。得られた混合物を、2 mLのブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。これによって、160 mg(59%)のN-[3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル]プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 210

20

【0450】

【化232】



30

(工程5)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-[3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル]プロパ-2-エンアミド(100.0 mg、0.47 mmol、1.0当量)、DMF(4.0 mL)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(100.88 mg、0.47 mmol、1.0当量)、Et₃N(0.2 mL、1.43 mmol、3.0当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(38.94 mg、0.048 mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、2時間120℃で攪拌した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、71 mg(43%)の(E)-N-(3-フルオロ-2-(メトキシメチル)フェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺ = 340

【化233】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 12.84 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 7.78-7.69 (m, 4H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【0451】

50

(実施例51: (E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド)

【化234】



10

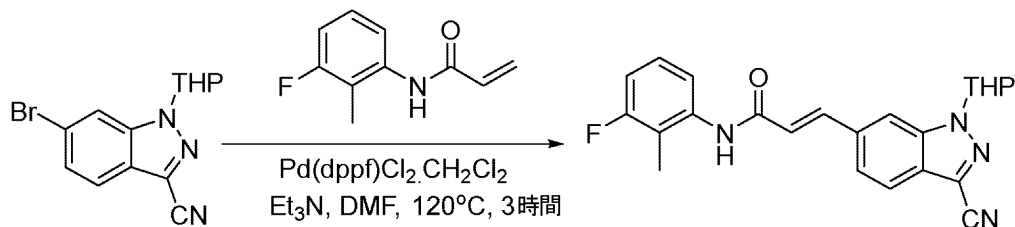
(工程1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された40mLの密閉管に、6-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(220.0mg、0.99mmol、1.0当量)、ジヒドロピラン(416.7mg、4.95mmol、5.0当量)、DCM(10.0mL)、TsOH(34.1mg、0.20mmol、0.20当量)を入れた。得られた溶液を、室温で1晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:20~1:8)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、300mg(99%)の6-ブロモ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリルをオフホワイトの固体として得た。

【0452】

【化235】

20



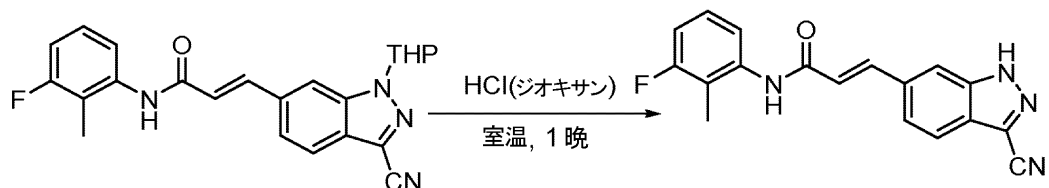
(工程2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8mLの密閉管に、N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(150.0mg、0.84mmol、1.0当量)、6-ブロモ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル(307.5mg、1.0mmol、1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(68.2mg、0.08mmol、0.10当量)、DMF(4.0mL)、Et₃N(0.35mL、2.51mmol、3.0当量)を入れた。得られた溶液を、3時間120°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。混合物を、THF:PE(1:4~1:1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、150mg(44%)の(E)-3-[3-シアノ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドを淡褐色固体として得た。

【0453】

【化236】

40



(工程3)

40mLの密閉管に、(E)-3-[3-シアノ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミド(150.0mg、0.37mmol、1.0当量)、4M HCl/ジオキサン(10mL)を入れた。得られた溶液を、室温で1晩攪拌した。得られ

50

た混合物を濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製した。これによって、12.5 mg (11%)の(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 321$

【化237】

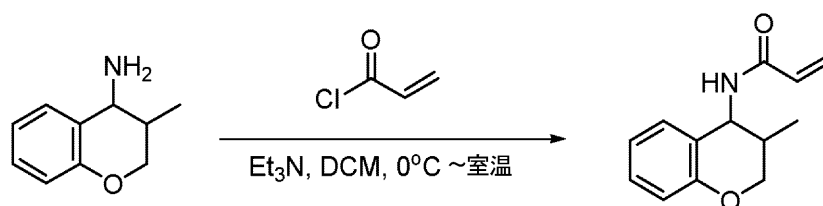
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 14.55 (brs, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.0-7.95 (m, 2H), 7.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 1H), 2.17 (s, 3H).

10

【0454】

(実施例52: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド)

【化238】



20

(工程1)

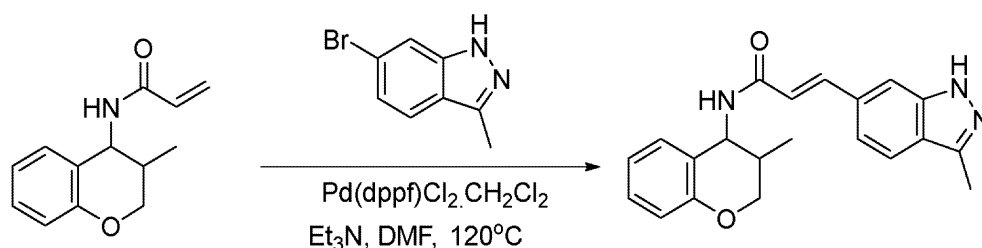
窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された25 mLの3つ口丸底フラスコに、3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン(110.0 mg、0.67 mmol、1.0当量)、DCM(10.0 mL)、 Et_3N (0.19 mL、1.35 mmol、2.0当量)を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル(67.10 mg、0.74 mmol、1.10当量)を0°Cで滴加した。得られた溶液を、2時間室温で攪拌した。次いで、反応を、10 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2×15 mLのジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、 $\text{EtOAc}/\text{PE}(1/5)$ を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、110 mg(75%)のN-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミドを淡黄色固体として得た。

30

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 218$

【0455】

【化239】



40

(工程2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLのバイアルに、N-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド(120.0 mg、0.55 mmol、1.0当量)、DMF(5.0 mL)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(116.6 mg、0.55 mmol、1.0当量)、 Et_3N (0.23 mL、1.66 mmol、3.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (22.50 mg、0.028 mmol、0.05当量)を入れた。得られた溶液を、5時間120°Cで攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。残渣を、 $\text{EtOAc}(1/3)$ を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、55 mg(29%)の(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N

50

-(3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 348$

【化 2 4 0】

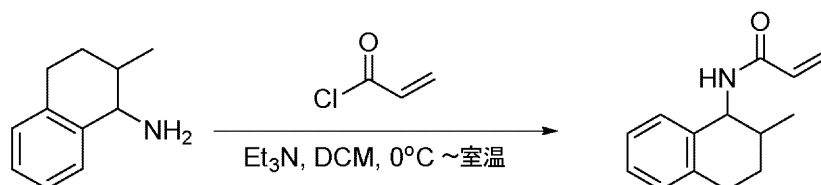
^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 12.80 (brs, 1H), 8.52-8.33 (m, 1H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.92-6.73 (m, 3H), 5.24-4.81 (m, 1H), 4.24-4.10 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 2.50-2.49 (m, 3H), 2.28-2.04 (m, 1H), 0.98-0.90 (m, 3H).

【 0 4 5 6】

(実施例 53: (E)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

10

【化 2 4 1】



(工程 1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 25 mL の 3 つ口丸底フラスコに、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン (160.0 mg、0.99 mmol、1.0 当量)、DCM (10.0 mL)、 Et_3N (0.28 mL、1.98 mmol、2.0 当量) を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル (98.79 mg、1.09 mmol、1.10 当量) を 0°C で滴加した。得られた溶液を、2 時間室温で攪拌した。次いで、反応を、5 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、 2×10 mL の DCM で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、 EtOAc/PE (1/5) を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、140 mg (66%) の N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロパ-2-エンアミドを淡黄色固体として得た。

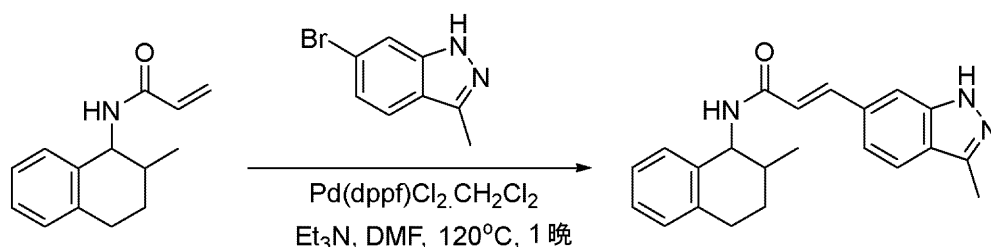
20

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 216$

【 0 4 5 7】

30

【化 2 4 2】



(工程 2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 8 mL のバイアルに、N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)プロパ-2-エンアミド (140.0 mg、0.65 mmol、1.0 当量)、DMF (5.0 mL)、6-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール (137.3 mg、0.65 mmol、1.0 当量)、 Et_3N (0.27 mL、1.95 mmol、3.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (26.5 mg、0.033 mmol、0.05 当量) を入れた。得られた溶液を、5 時間 120°C で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取 HPLC によって精製した。これによって、30 mg (13%) の (E)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 346$

50

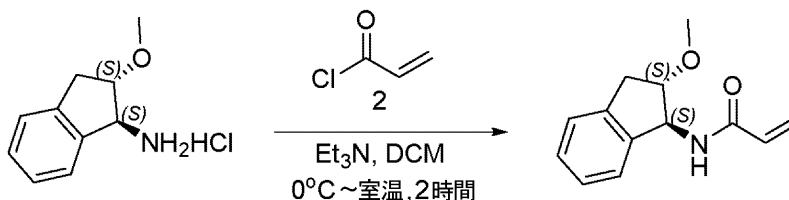
【化 2 4 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12.77 (brs, 1H), 8.39-8.15 (m, 1H), 7.74-7.59 (m, 3H), 7.34-7.11 (m, 5H), 6.84-6.76 (m, 1H), 5.23-4.76 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.51-2.48 (m, 3H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.97-1.52 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 3H).

【 0 4 5 8】

(実施例 54: (E)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 4 4】



10

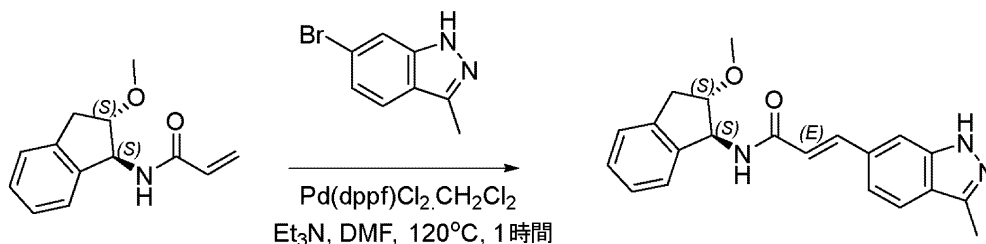
(工程 1)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 100 mL の 3 口丸底フラスコに、(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン塩酸塩 (300.0 mg、1.50 mmol、1.0 当量)、DCM (20.0 mL)、 Et_3N (0.31 mL、2.25 mmol、1.50 当量) を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル (163.2 mg、1.80 mmol、1.20 当量) を 0°C で滴加した。得られた溶液を、2 時間室温で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE (1:5 ~ 1:3) を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、200 mg (61%) の N-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

【 0 4 5 9】

【化 2 4 5】



30

(工程 2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 8 mL の密閉管に、N-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド (140.0 mg、0.64 mmol、1.0 当量)、6-ブromo-3-メチル-1H-インダゾール (163.2 mg、0.77 mmol、1.20 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (52.5 mg、0.064 mmol、0.10 当量)、DMF (4 mL)、 Et_3N (0.27 mL、1.93 mmol、3.0 当量) を入れた。得られた溶液を、1 時間 120°C で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を、フラッシュ分取 HPLC によって精製した。これによって、28.6 mg (13%) の (E)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 348$

50

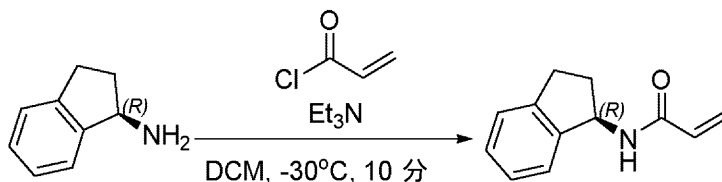
【化 2 4 6】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 12.78 (brs, 1H), 8.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.75 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.49 (s, 3H).

【 0 4 6 0】

(実施例55: (R,E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 4 7】



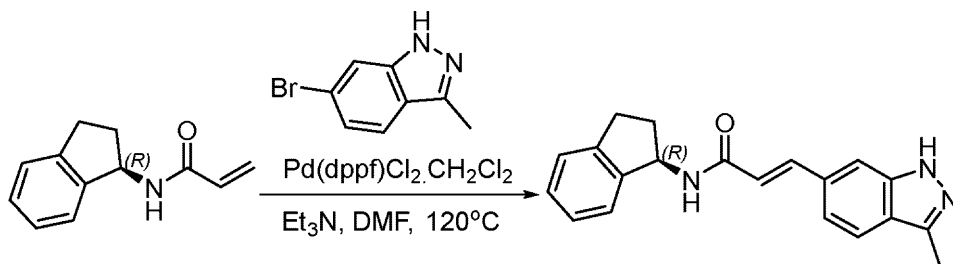
(工程1)

8 mLの密閉管に、(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(100.0 mg、0.75 mmol、1.0当量)、DCM(5.0 mL)、 Et_3N (0.21 mL、1.50 mmol、2.0当量)を入れた。それに続き、塩化アクリロイル(81.54 mg、0.90 mmol、1.20当量)を -30°C で添加した。得られた溶液を、10分間 -30°C で撹拌した。次いで、反応を、5 mLの水の添加によってクエンチした。有機相を、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(15:75)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、93 mg(66%)のN-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188$

【 0 4 6 1】

【化 2 4 8】



(工程2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-[(1R)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド(60.0 mg、0.32 mmol、1.0当量)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(67.63 mg、0.32 mmol、1.0当量)、DMF(2.0 mL)、 Et_3N (0.09 mL、0.64 mmol、2.0当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5.2 mg、0.06 mmol、0.02当量)を入れた。得られた溶液を、2時間 120°C で撹拌した。粗混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、41 mg(40%)の(R,E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 318$

10

20

30

40

50

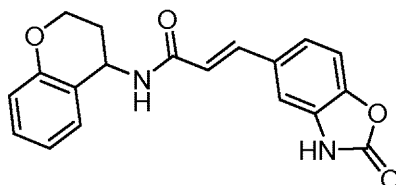
【化 2 4 9】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 12.78 (s, 1H), 8.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.32-7.17 (m, 5H), 6.74 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.47-5.39 (m, 1H), 3.03-2.79 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 1H).

【 0 4 6 2】

(実施例56: (E)-N-(クロマン-4-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化 2 5 0】

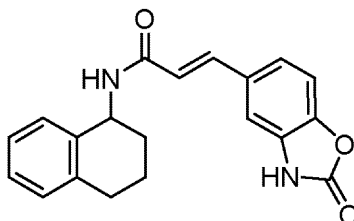


(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリル酸及びクロマン-4-アミンを用いて実施例11、工程4に従い調製し、(E)-N-(クロマン-4-イル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 337$

【 0 4 6 3】

(実施例57: (E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アクリルアミド)

【化 2 5 1】



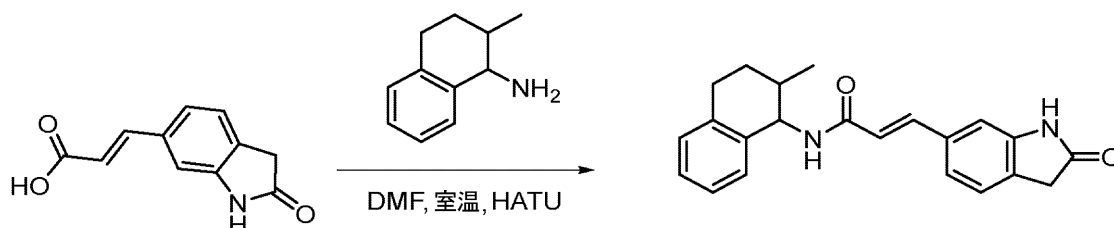
(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリル酸及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミンを用いて実施例11、工程4に従い調製し、(E)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-N-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 335$

【 0 4 6 4】

(実施例58: (E)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 5 2】



10

20

30

40

50

8 mLのバイアルに、DMF(2.00 mL)中の(E)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリル酸(50.0 mg、0.25 mmol、1.00 当量)、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-アミン(40.3 mg、0.25 mmol、1.00 当量)、HATU(141.4 mg、0.37 mmol、1.50 当量)、及びDIPEA(95.4 mg、0.74 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、2時間20℃で撹拌した。混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、19 mg(22%)の(E)-N-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=347

【化 2 5 3】

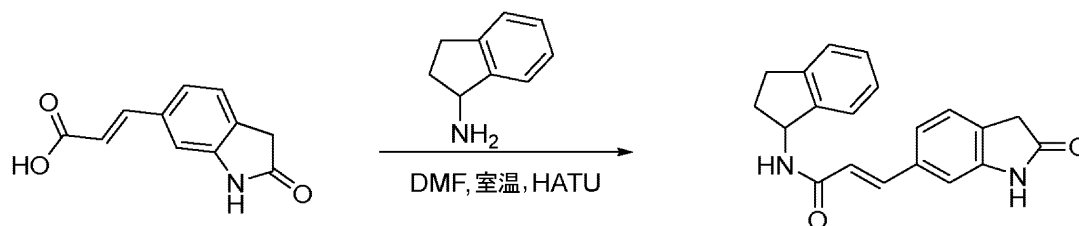
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10.51 (brs, 1H), 8.40-8.20 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.27-7.14 (m, 6H), 7.05-6.96 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 1H), 5.45-5.00 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.10-3.00 (m, 1H), 2.70-2.20 (m, 4H), 1.20-0.91 (m, 3H).

10

【0 4 6 5】

(実施例59: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 5 4】



20

8 mLのバイアルに、DMF(2.00 mL)中の(E)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリル酸(50.0 mg、0.25 mmol、1.00 当量)、2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(33.3 mg、0.25 mmol、1.00 当量)、HATU(141.4 mg、0.37 mmol、1.50 当量)、及びDIPEA(95.4 mg、0.74 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、2時間20℃で撹拌した。混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、15 mg(19%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=319

【化 2 5 5】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 10.50 (brs, 1H), 8.46 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=15.6 Hz, 1H), 7.29-7.12 (m, 6H), 6.98 (s, 1H), 6.62 (d, J=15.9 Hz, 1H), 5.45-5.37 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.02-2.79 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 1H), 1.89-1.82 (m, 1H).

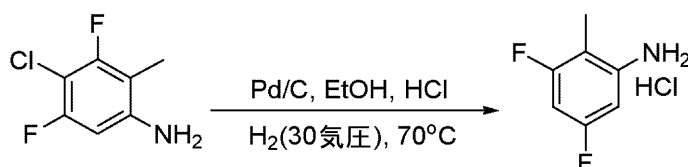
30

40

【0 4 6 6】

(実施例60: (E)-N-(3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 5 6】



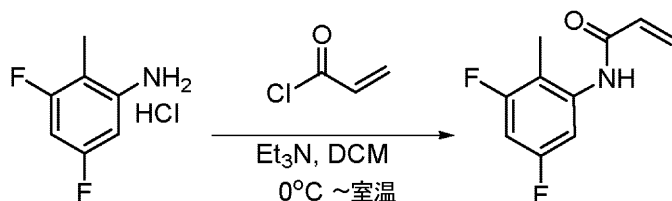
50

(工程1)

100 mLの圧力タンク反応器に、4-クロロ-3,5-ジフルオロ-2-メチルアニリン(160.0 mg、0.90 mmol、1.00当量)、EtOH(30.00 mL)、4 M HCl/EtOH(1.00 mL)、Pd/C(47.94 mg)を入れた。フラスコを排気し、窒素を3回流し、それに続き水素を流した。得られた溶液を、水素(30気圧)の雰囲気下で1晩70℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。固体を濾過して取り除いた。得られた混合物を濃縮した。これによって、120 mg(粗体)の3,5-ジフルオロ-2-メチルアニリン塩酸塩を得た。

【0467】

【化257】



10

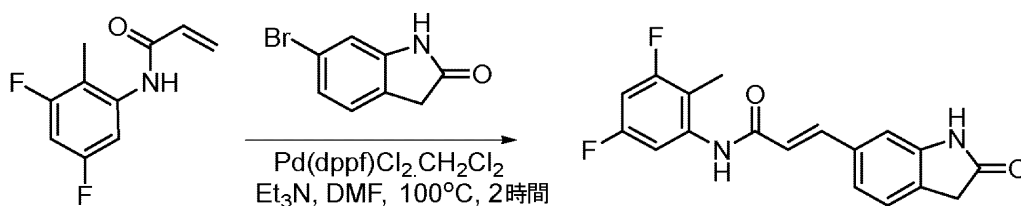
(工程2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された100 mLの3つ口丸底フラスコに、3,5-ジフルオロ-2-メチルアニリン塩酸塩(120.00 mg、0.67 mmol、1.00当量)、DCM(20 mL)、Et₃N(0.28 mL、2.01 mmol、3.00当量)を入れた。それに続き、攪拌しながら、塩化アクリロイル(90.7 mg、1.00 mmol、1.50当量)を0℃で滴加した。得られた溶液を、室温で1晩攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、THF:PE(1:5~1:3)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、120 mg(91%)のN-(3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

【0468】

【化258】



30

(工程3)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された8 mLの密閉管に、N-(3,5-ジフルオロ-2-メチルフェニル)プロパ-2-エンアミド(120.00 mg、0.61 mmol、1.00当量)、6-ブromo-1,3-ジヒドロインドール-2-オン(154.9 mg、0.73 mmol、1.20当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(49.6 mg、0.06 mmol、0.10当量)、DMF(4.00 mL)、Et₃N(0.25 mL、1.83 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、2時間100℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、11.3 mg(6%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(2-オキシインドリン-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=329

【化259】

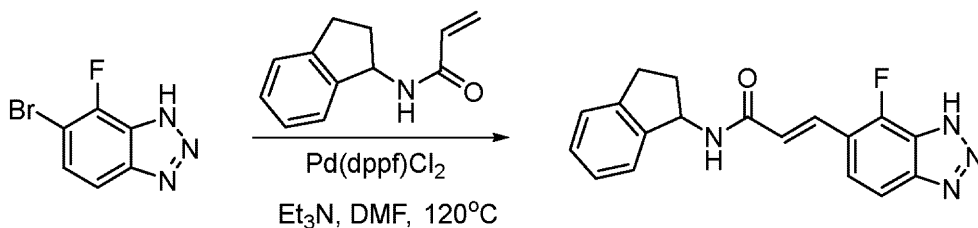
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 10.57 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 7.95-7.90 (m, 1H), 7.54 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 7.31-7.17 (m, 3H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.22 (s, 3H).

【0469】

50

(実施例61: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(7-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化260】



10

8 mLの丸底フラスコに、5-ブromo-4-フルオロ-3H-1,2,3-ベンゾトリアゾール(50.0 mg、0.23 mmol、1.00当量)、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(43.3 mg、0.23 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(16.9 mg、0.023 mmol、0.10当量)、Et₃N(0.096 mL、0.70 mmol、3.00当量)、DMF(3.00 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で2時間120°Cで攪拌した。反応混合物を冷却した。残渣を、PE/THF(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、19 mg(25%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(7-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミドを固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=323

20

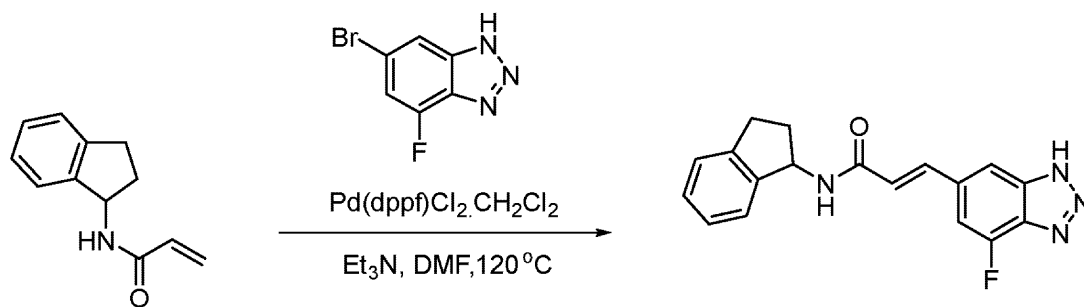
【化261】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 8.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.93-7.63 (m, 3H), 7.32-7.15 (m, 4H), 6.85 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.47-5.35 (m, 1H), 3.06-2.81 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H).

【0470】

(実施例62: (E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化262】



30

8 mLの丸底フラスコに、DMF(2.00 mL)中の6-ブromo-4-フルオロ-1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール(40.00 mg、0.18 mmol、1.00当量)、N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)プロパ-2-エンアミド(34.7 mg、0.18 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(13.6 mg、0.019 mmol、0.10当量)、及びEt₃N(0.077 mL、0.55 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中120°Cで1時間攪拌した。反応混合物を冷却した。混合物を、PE/THF(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、17.8 mg(30%)の(E)-N-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(4-フルオロ-1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-6-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=323

40

50

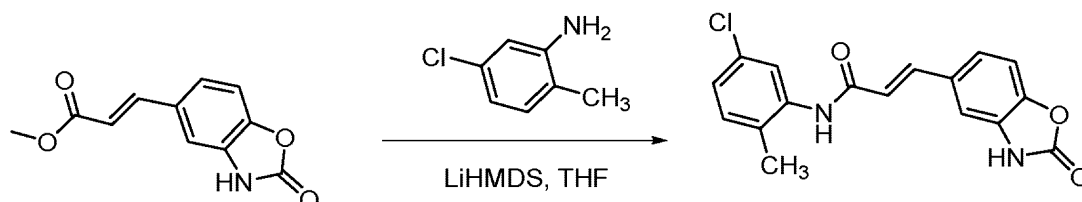
【化 2 6 3】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): δ 8.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.28-7.15 (m, 4H), 6.77 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.47-5.34 (m, 1H), 3.03-2.81 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.93-1.78 (m, 1H).

【 0 4 7 1】

(実施例 63: (E)-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミド)

【化 2 6 4】



窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された 8 mL の密閉管に、THF (2.00 mL) 中の (E)-メチル 3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリレート (30.0 mg、0.14 mmol、1.00 当量) を入れた。次いで、5-クロロ-2-メチルベンゼンアミン (25.4 mg、0.18 mmol、1.30 当量) を添加した。反応混合物を、0℃に冷却した。次いで、1 M LiHMDS (0.68 mL、0.68 mmol、5.00 当量) を添加した。反応混合物を 1 時間室温で攪拌した。反応混合物を、1 mL の水によってクエンチし、2×5 mL の EtOAc で抽出し、有機層を真空下濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗生成物を分取 HPLC によって精製した。これによって、5 mg (11%) の (E)-N-(5-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-オキソ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)アクリルアミドを白色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 329$

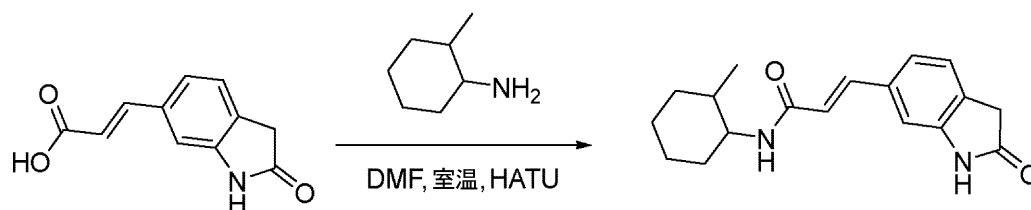
【化 2 6 5】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 9.42 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.36-7.11 (m, 5H), 6.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 2.26 (s, 3H).

【 0 4 7 2】

(実施例 64: (E)-N-(2-メチルシクロヘキシル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 6 6】



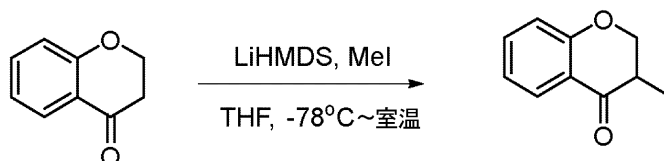
8 mL のバイアルに、DMF (2.00 mL) 中の (E)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリル酸 (50.00 mg、0.25 mmol、1.00 当量)、2-メチルシクロヘキサンアミン (28.25 mg、0.25 mmol、1.00 当量)、HATU (141.38 mg、0.37 mmol、1.50 当量)、及び DIPEA (95.41 mg、0.74 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、2 時間 20℃で攪拌した。混合物を、フラッシュ分取 HPLC によって精製した。これによって、8.3 mg (11%) の (E)-N-(2-メチルシクロヘキシル)-3-(2-オキソインドリン-6-イル)アクリルアミド

をオフホワイトの固体として得た。LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 299$

【0473】

(実施例65:(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド)

【化267】



10

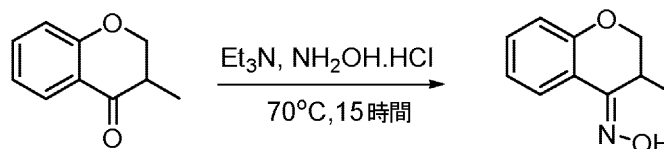
(工程1)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された500mLの3つ口丸底フラスコに、2,3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-4-オン(15.00g、101.24mmol、1.00当量)及びTHF(200mL)を入れた。それに続き、攪拌しながら、LiHMDS(THF中1M、1.20当量)を-78°Cで滴加した。得られた溶液を、40分間-78°Cで攪拌した。これに、THF(10mL)中のMeI(17.24g、121.49mmol、1.20当量)の溶液を、-78°Cで攪拌しながら滴加した。得られた溶液を攪拌しながらさらに40分間-78°Cで反応させた。次いで、さらに1時間25°Cで攪拌した。次いで、反応を、150mLのNH₄Clの添加によってクエンチした。得られた溶液を、2×150mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/10)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、5g(収率30%)の3-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-4-オンを淡黄色オイルとして得た。

20

【0474】

【化268】



30

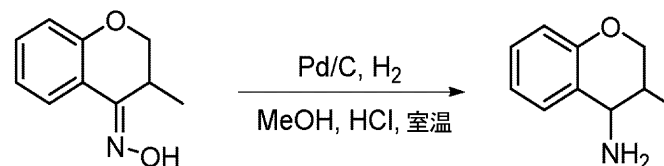
(工程2)

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された40mLのバイアルに、3-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-4-オン(1.10g、6.78mmol、1.00当量)、MeOH(20.00mL)、NH₂OH.HCl(1.41g、20.35mmol、3.00当量)、Et₃N(2.06g、20.35mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、15時間70°Cで攪拌した。得られた混合物を濃縮した。得られた溶液を10mLの水で希釈した。得られた溶液を、2×10mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。得られた混合物を濃縮した。これによって、1g(収率83%)のN-[(4E)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-4-イルイデン]ヒドロキシルアミンを白色固体として得た。

40

【0475】

【化269】



(工程3)

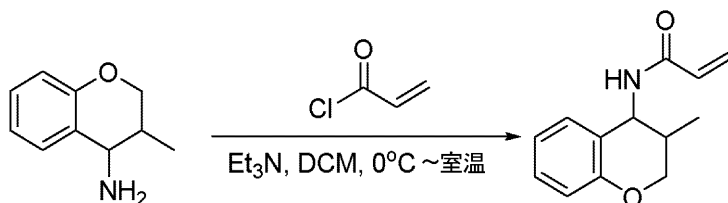
H₂の不活性雰囲気でパージされ維持された100mLの1つ口丸底フラスコに、N-[(4E)

50

-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾピラン-4-イルデン]ヒドロキシルアミン(0.70g、3.95mmol、1.00当量)、MeOH(20.00mL)、Pd/C(0.06g)を入れた。得られた溶液を、12時間40℃で攪拌した。固体を濾過して取り除いた。得られた混合物を濃縮した。これによって、530mg(収率82%)の3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-アミンを淡黄色オイルとして得た。

【0476】

【化270】



10

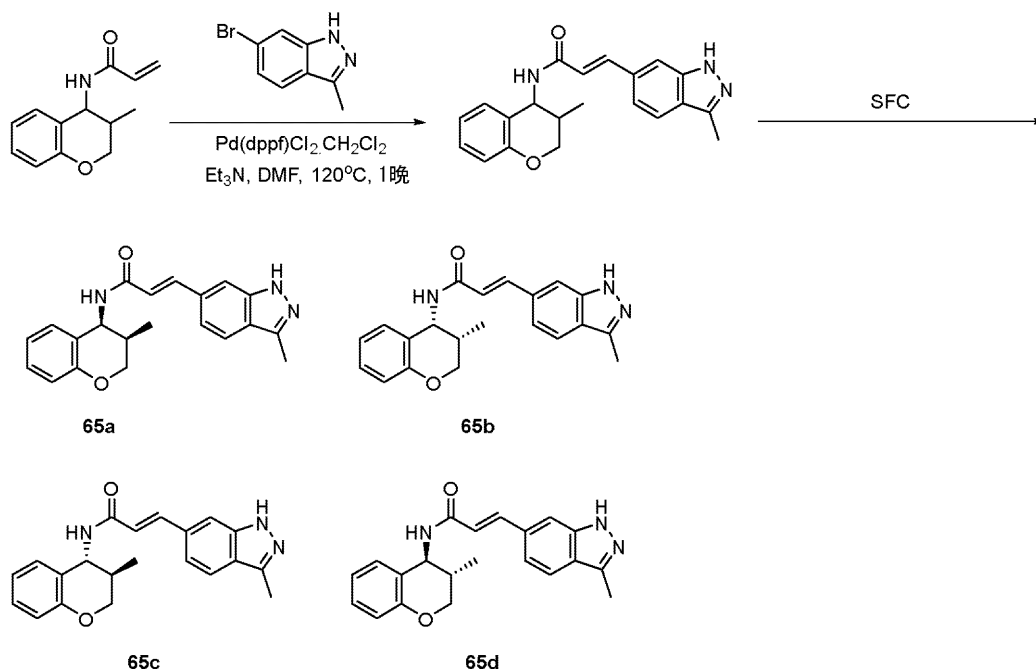
(工程4)

40mLのバイアルに、3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-アミン(300.00mg、1.838mmol、1.00当量)、DCM(10.00mL)、Et₃N(371.98mg、3.676mmol、2.00当量)を入れた。それに続き、DCM(2mL)中の塩化アクリロイル(182.99mg、2.022mmol、1.10当量)の溶液を、攪拌しながら0℃で滴加した。得られた溶液を、5時間0℃で攪拌した。次いで、反応を、8mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2×15mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/2)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、280mg(収率70%)のN-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

【0477】

【化271】



30

40

(工程5)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された20mLのバイアルに、N-(3-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾピラン-4-イル)プロパ-2-エンアミド(150.00mg、0.690mmol、1.00当量)、DMF(6.00mL)、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(145.72mg、0.690mmol、1.00当量)、Et₃N(174.65mg、1.725mmol、2.50当量)、Pd(dppf)

50

$\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (33.74 mg、0.041 mmol、0.06 当量)を入れた。得られた溶液を、1 晩 120℃で攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、シス/トランス異性体のラセミ混合物 110 mg を淡黄色固体として得た。この混合物を、キラル分取 HPLC によって精製して、(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3R,4R)-3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド (実施例 65c) を含む 4 種の別々の立体異性体を得た。シス-トランス異性体は、NOESY NMR を用いて帰属した。各エナンチオマーペアの立体化学は、任意に帰属されている。

【0478】

(実施例 65a: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3R,4S)-3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド)

10

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 348$

【化 272】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.77 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.91-6.77 (m, 3H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H),

【0479】

(実施例 65b: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3S,4R)-3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド)

20

LC-MS1 (ES, m/z): $[M+H]^+ = 348$

【化 273】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.77 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.73-7.61 (m, 3H), 7.30-7.16 (m, 3H), 6.91-6.77 (m, 3H), 5.23-5.20 (m, 1H), 4.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.94-3.89 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.29-2.33 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 3H).

【0480】

(実施例 65c: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3R,4R)-3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド)

30

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 348$

【化 274】

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.77 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H).

【0481】

40

(実施例 65d: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((3S,4S)-3-メチルクロマン-4-イル)アクリルアミド)

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 348$

【化 275】

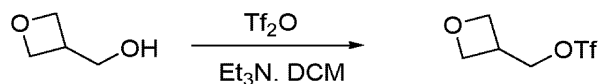
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 12.77 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.18-7.13 (m, 2H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.86-4.82 (m, 1H), 4.23-4.21 (m, 1H), 3.97-3.95 (m, 1H), 2.55-2.50 (m, 3H), 2.08-2.05 (m, 1H), 0.97 (d, $J = 5.1$ Hz, 3H).

50

【0482】

(実施例66: (E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化276】



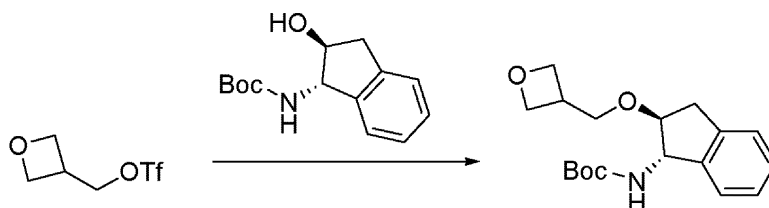
(工程1)

100mLの3つ口丸底フラスコに、オキセタン-3-イルメタノール(2.00g、22.70mmol、1.00当量)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(9.61g、34.050mmol、1.50当量)、Et₃N(4.59g、45.40mmol、2.00当量)、DCM(50.00mL)を入れた。得られた溶液を、10時間20℃で撹拌した。得られた混合物を、2×50mlのNaCO₃水及び1×50mLのNaCl水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、精製することなく次工程に用いた。

10

【0483】

【化277】



20

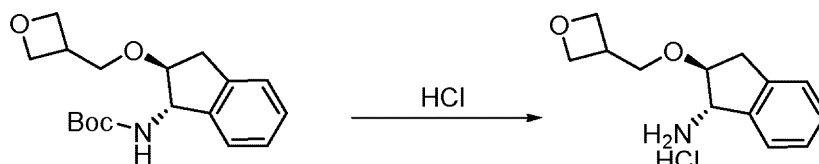
(工程2)

100mLの3つ口丸底フラスコに、THF(20.00mL)中のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(1.00g、4.01mmol、1.00当量)、オキセタン-3-イルメチル トリフルオロメタンスルホネート(0.88g、4.01mmol、1.00当量)、NaH(0.14g、6.01mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を、10時間20℃で撹拌した。次いで、反応を、5mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機層を濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、150mgのtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメートを固体として得た。

30

【0484】

【化278】



40

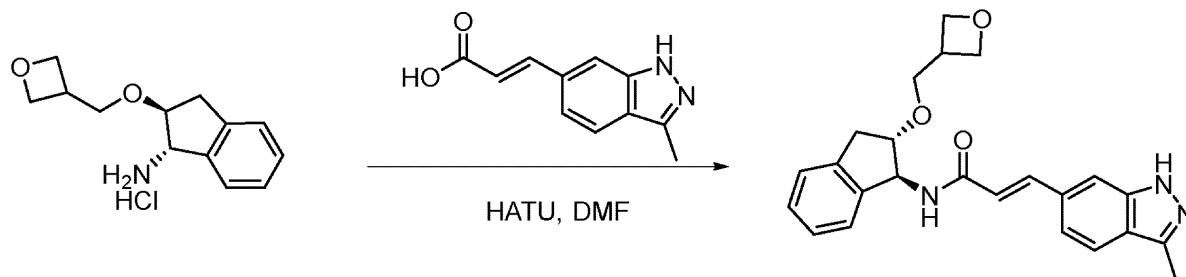
(工程3)

8mLのバイアルに、MeOH(2.00mL)及びMeOH(2.00mL)中2MのHCl(g)中のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(140.00mg、0.438mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を、2時間10℃で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。これによって、35mgの(1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを固体として得た。

【0485】

50

【化 2 7 9】



10

(工程4)

8 mLのバイアルに、DMF(3.00 mL)中の(1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(25.00 mg、0.114 mmol、1.00 当量)、(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリル酸(中間体3、22.83 mg、0.114 mmol、1.00 当量)、HATU(65.02 mg、0.171 mmol、1.50 当量)、及びEt₃N(34.61 mg、0.342 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、2時間20℃で攪拌した。粗混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、15 mgの(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=404

20

【化 2 8 0】

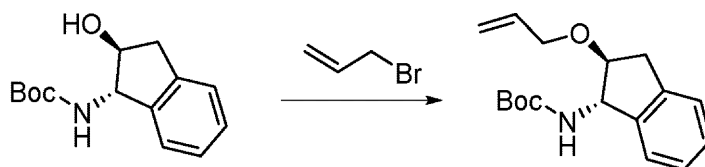
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.78 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.33-7.22 (m, 5H), 6.75 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.34-5.29 (m, 1H), 4.65-4.60 (m, 2H), 4.32-4.28 (m, 2H), 4.17-4.14 (m, 1H), 3.89-3.86 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 1H), 3.36-3.34 (m, 1H), 3.32-3.31 (m, 1H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.50 (s, 3H).

【0 4 8 6】

(実施例67: (E)-N-((1S,2S)-2-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

30

【化 2 8 1】



(工程1)

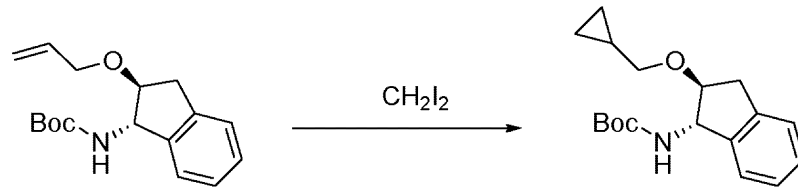
40

8 mLのバイアルに、THF(3.00 mL)中のtert-ブチル N-(2-ヒドロキシ-オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(200.00 mg、0.783 mmol、1.00 当量)、臭化アリル(94.75 mg、0.783 mmol、1.00 当量)、及びNaH(5.00 mg、0.783 mmol、60%)を入れた。得られた溶液を、10時間20℃で攪拌した。次いで、反応を、0.5 mLの水の添加によってクエンチした。混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、150 mg(収率66%)のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメートを淡黄色固体として得た。

【0 4 8 7】

50

【化 2 8 2】

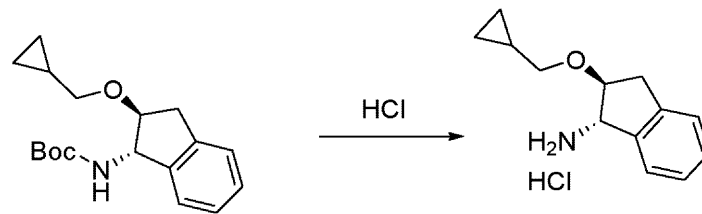


(工程 2)

40 mL のバイアルに、DCM (5.00 mL) 中の *tert*-ブチル N-[2-(プロパ-2-エン-1-イルオキシ)-オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート (140.00 mg、0.474 mmol、1.00 当量)、1M ZnEt_2 (4.74 mL、4.739 mmol、10.00 当量)、 CH_2I_2 (1015.41 mg、3.791 mmol、8.00 当量)、及び TFA (432.28 mg、3.791 mmol、8.00 当量) を入れた。得られた溶液を、10 時間 20℃ で攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (10/1) を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、70 mg (収率 48%) の *tert*-ブチル N-[(1*S*,2*S*)-2-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメートを固体として得た。

【0 4 8 8】

【化 2 8 3】

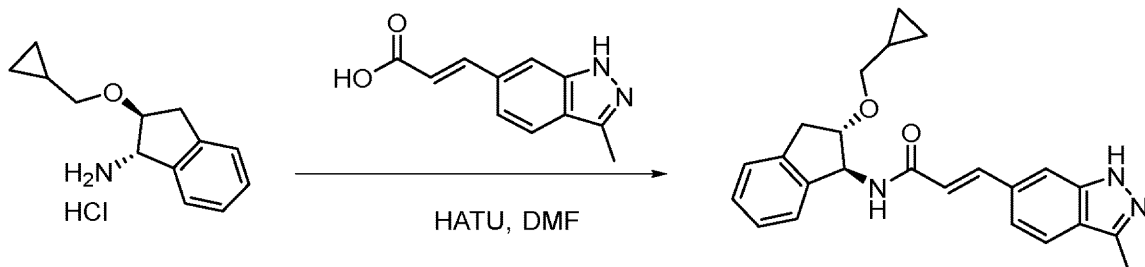


(工程 3)

8 mL のバイアルに、MeOH (3.00 mL) 及び MeOH (3.00 mL) 中に 2M の HCl (g) 中の *tert*-ブチル N-[2-(シクロプロピルメトキシ)-オクタヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート (50.00 mg、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を、2 時間 20℃ で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。これによって、30 mg の (1*S*,2*S*)-2-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンをオフホワイトの固体として得た。

【0 4 8 9】

【化 2 8 4】



(工程 4)

8 mL のバイアルに、DMF (2.00 mL) 中の (1*S*,2*S*)-2-(シクロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン (20.00 mg、0.098 mmol、1.00 当量)、(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリル酸 (19.70 mg、0.098 mmol、1.00 当量)、HATU (56.11 mg、0.148 mmol、1.50 当量)、及び Et_3N (29.87 mg、0.295 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、2 時間 20℃ で攪拌した。混合物を、フラッシュ分取 HPLC によって精製した。これによって、20 mg (収率 52%) の (E)-N-[(1*S*,2*S*)-2-(シク

10

20

30

40

50

ロプロピルメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=388

【化285】

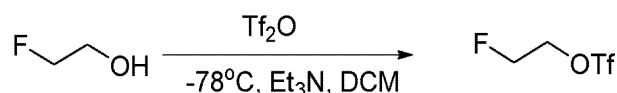
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 8.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74-7.62 (m, 3H), 7.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25-7.19 (m, 4H), 6.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.31-5.27 (m, 1H), 4.19-4.12 (m, 1H), 3.48-3.44 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 1H), 1.04-1.00 (m, 1H), 0.53-0.42 (m, 2H), 0.24-0.12 (m, 2H)

10

【0490】

(実施例68: (E)-N-((1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化286】



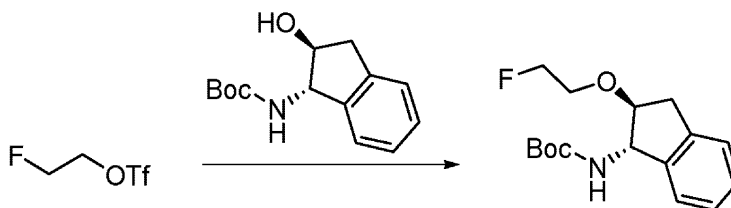
(工程1)

100mLの3つ口丸底フラスコに、DCM(60.00mL)中の2-フルオロエタノール(3.20g、49.95mmol、1.00当量)、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(14.09g、49.95mmol、1.00当量)、及びEt₃N(10.11g、99.91mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、液体窒素浴中で10時間-78℃で撹拌した。得られた混合物を、2×50mlのNaCO₃水及び1×50mLのNaCl水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、9.7gを得て、精製することなく次工程に用いた。

20

【0491】

【化287】



30

(工程2)

20mLのバイアルに、THF(10.00mL)中のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(400.00mg、1.60mmol、1.00当量)、2-フルオロエチル トリフルオロメタンスルホネート(629.32mg、3.21mmol、2.00当量)、NaH(77.01mg、3.21mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、10時間20℃で撹拌した。次いで、反応を、5mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を、2×20mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機層を濃縮し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、300mg(収率63%)のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメートを淡黄色固体として得た。

40

【0492】

50

【化 2 8 8】



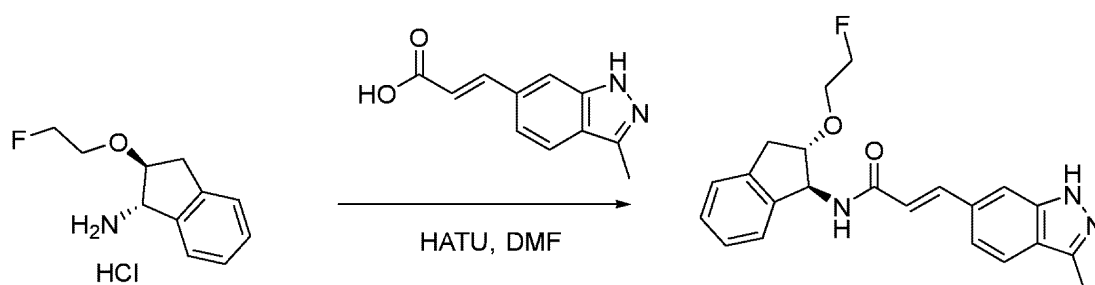
(工程3)

20 mLのバイアルに、MeOH(5.00 mL)及びMeOH(5.00 mL)中に2 MのHCl(g)中のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(300.00 mg)を入れ、10時間20℃で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。これによって、120 mgの(1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを淡黄色固体として得た。

10

【0 4 9 3】

【化 2 8 9】



20

(工程4)

8 mLのバイアルに、(1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(40.00 mg、0.205 mmol、1.00 当量)、((E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリル酸(中間体3、41.03 mg、0.205 mmol、1.00 当量)、HATU(116.85 mg、0.307 mmol、1.50 当量)、DIPEA(79.44 mg、0.615 mmol、3.00 当量)、DMF(2.00 mL)を入れた。得られた溶液を、10時間20℃で攪拌した。混合物を、フラッシュ分取HPLCによって精製した。これによって、21 mgの(E)-N-((1S,2S)-2-(2-フルオロエトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

30

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 380$

【化 2 9 0】

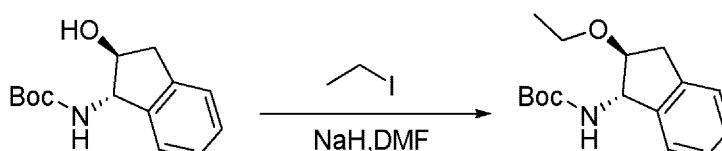
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.78(s, 1H), 8.58(d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74-7.62(m, 3H), 7.33-7.22(m, 5H), 6.75(d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 5.34-5.29(m, 1H), 4.65-4.62(m, 1H), 4.49-4.46(m, 1H), 4.20-4.16(m, 1H), 3.97-3.71(m, 2H), 3.37-3.35(m, 1H), 2.88-2.80(m, 1H), 2.50(s, 3H)

40

【0 4 9 4】

(実施例69: (E)-N-((1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)

【化 2 9 1】



50

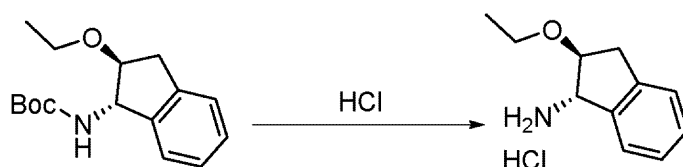
(工程1)

20 mLのバイアルに、THF(10.00 mL)中のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(400.00 mg、1.604 mmol、1.00 当量)、ヨウ化エチル(500.47 mg、3.209 mmol、2.00 当量)、及びNaH(128.36 mg、3.209 mmol、2.00 当量、60%)を入れた。得られた溶液を、10時間20℃で撹拌した。混合物を、5 mLのH₂Oでクエンチし、30 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、200 mg(収率45%)のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメートを淡黄色固体として得た。

10

【0495】

【化292】



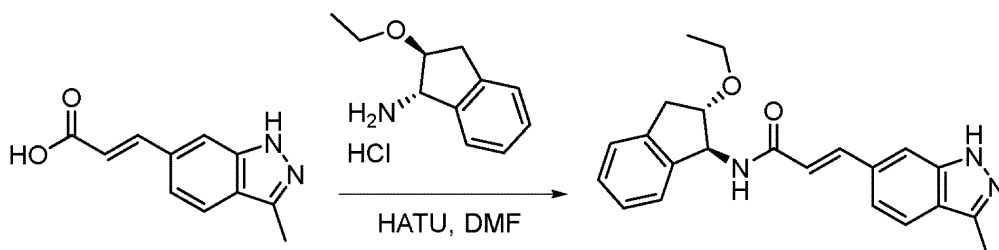
(工程2)

20 mLのバイアルに、MeOH(5.00 mL)及びMeOH(5.00 mL)中に2 MのHCl(g)中のtert-ブチル N-[(1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]カルバメート(170.00 mg)を入れ、10時間20℃で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。これによって、80 mgの(1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミンを淡黄色固体として得た。

20

【0496】

【化293】



30

(工程3)

8 mLのバイアルに、DMF(2.00 mL)中の(1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-アミン(40.00 mg、0.226 mmol、1.00 当量)、(E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリル酸(中間体3、45.19 mg、0.226 mmol、1.00 当量)、HATU(128.71 mg、0.339 mmol、1.50 当量)、及びDIPEA(87.50 mg、0.677 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、2時間20℃で撹拌した。混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、25 mgの(E)-N-[(1S,2S)-2-エトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

40

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=362

【化294】

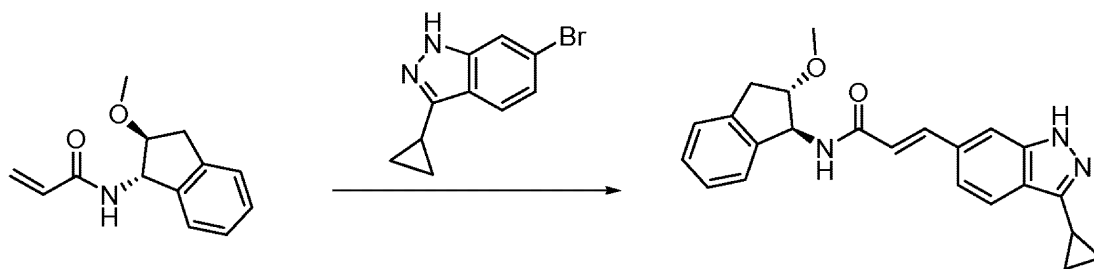
¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.33-7.17 (m, 5H), 6.75 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 5.32-5.28 (m, 1H), 4.14-4.10 (m, 1H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.34-3.26 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.78-2.76 (m, 3H), 1.16-1.12 (m, 3H)

50

【0497】

(実施例70: (E)-3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化295】



10

8 mLのバイアルに、DMF(2.00 mL)中のN-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド(実施例54、工程1を参照されたい、60.00 mg、0.276 mmol、1.00当量)、6-ブロモ-3-シクロプロピル-1H-インダゾール(65.48 mg、0.276 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(20.21 mg、0.028 mmol、0.10当量)、Et₃N(83.83 mg、0.828 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、3時間120℃で攪拌した。混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、31 mgの(E)-3-(3-シクロプロピル-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=374

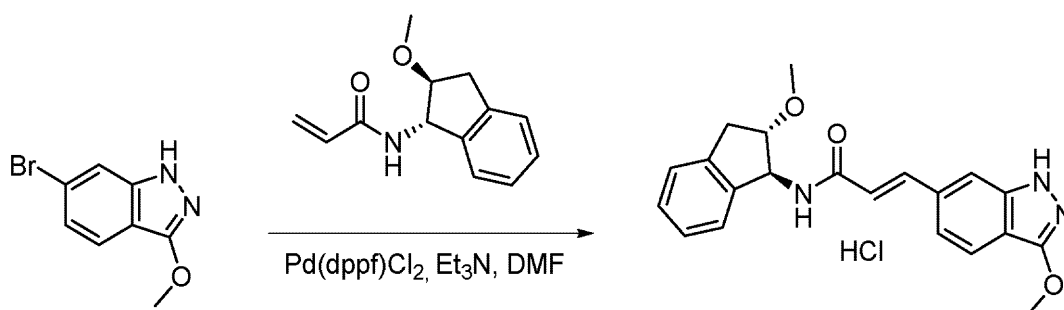
【化296】

¹H-NMR- (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 8.61-8.58(d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87-7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 2H), 7.32-7.20 (m, 5H), 6.77-6.72 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.34-5.32 (m, 1H), 4.08-4.07 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H), 2.29-2.24 (m, 1H), 1.01-0.94 (m, 4H).

【0498】

(実施例71: (E)-3-(3-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化297】



40

8 mLのバイアルに、DMF(2.00 mL)中のN-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド(実施例54、工程1を参照されたい、60.00 mg、0.276 mmol、1.00当量)、6-ブロモ-3-メトキシ-1H-インダゾール(62.70 mg、0.276 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(20.21 mg、0.028 mmol、0.10当量)、Et₃N(83.83 mg、0.828 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、3時間120℃で攪拌した。混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、33 mgの(E)-3-(3-メトキシ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ

50

ル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。この化合物を、HClに変換した。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 364$

【化 2 9 8】

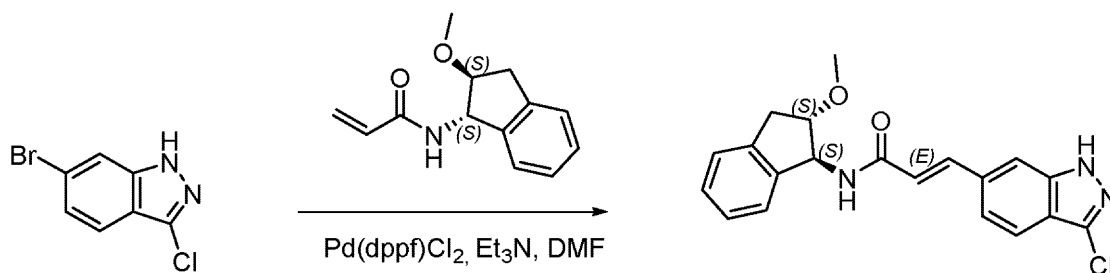
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ 12.09 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67-7.54 (m, 3H), 7.26-7.17 (m, 5H), 6.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.37-3.29 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H)

【0 4 9 9】

(実施例72: (E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

10

【化 2 9 9】



20

8 mLのバイアルに、DMF(4.00 mL)中のN-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド(60.00 mg、0.276 mmol、1.00当量)、6-ブromo-3-クロロ-1H-インダゾール(63.92 mg、0.276 mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(20.21 mg、0.028 mmol、0.10当量)、Et₃N(83.83 mg、0.828 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、3時間120℃で攪拌した。混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、32 mgの(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): $[M+H]^+ = 368$

30

【化 3 0 0】

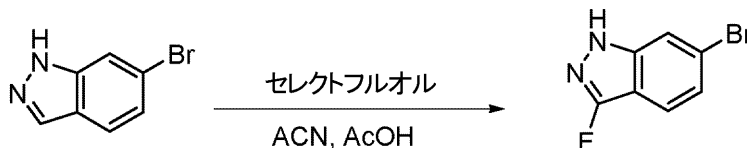
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ 13.45 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.46 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.28-7.17 (m, 4H), 6.80 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.77 (m, 1H)

【0 5 0 0】

(実施例73: (E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

40

【化 3 0 1】



(工程1)

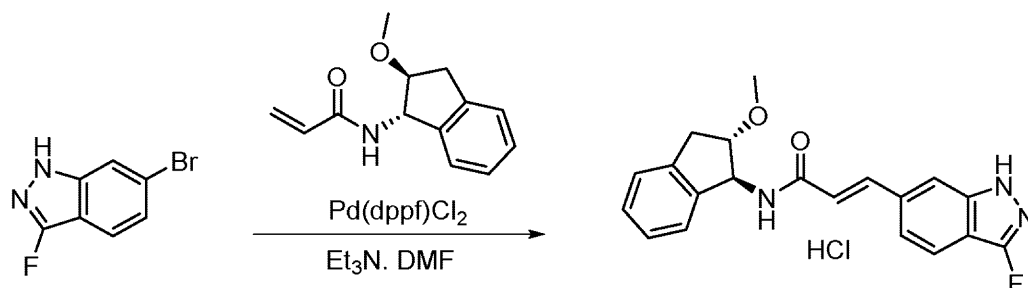
40 mLのバイアルに、CH₃CN(10.00 mL)及びAcOH(1.00 mL)中の6-ブromo-1H-インダゾール(500.00 mg、2.54 mmol、1.00当量)、セレクトフルオル(1797.95 mg、5.075 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、15時間95℃で攪拌した。混合物

50

を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を用いるシリカゲルカラムにかけた。これによって、110mg(収率20%)の6-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾールを淡黄色固体として得た。

【0501】

【化302】



10

(工程2)

8mLのバイアルに、DMF(2.00mL)中のN-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド(実施例54、工程1を参照されたい、60.00mg、0.276mmol、1.00当量)、6-ブロモ-3-フルオロ-1H-インダゾール(59.38mg、0.276mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(20.21mg、0.028mmol、0.10当量)、Et₃N(83.83mg、0.828mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、14時間120℃で撹拌した。混合物を分取HPLCによって精製した。これによって、34mgの(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドをオフホワイトの固体として得た。

20

LC-MS1 (ES, m/z): [M+H]⁺=352

【化303】

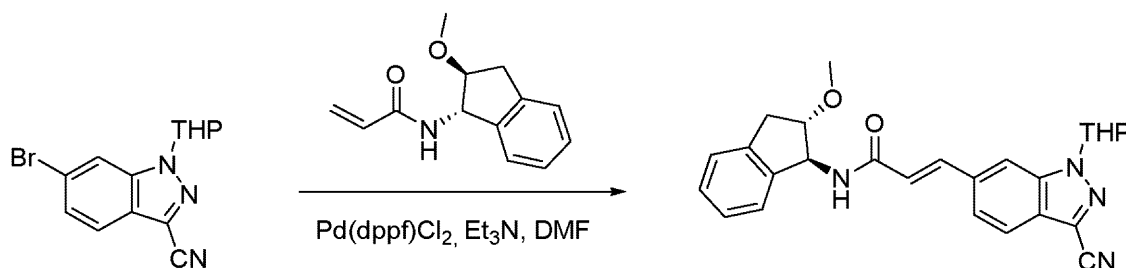
¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ12.72 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.27-7.18 (m, 4H), 6.79 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 5.35-5.30 (m, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H)

30

【0502】

(実施例74: (E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド)

【化304】



40

(工程1)

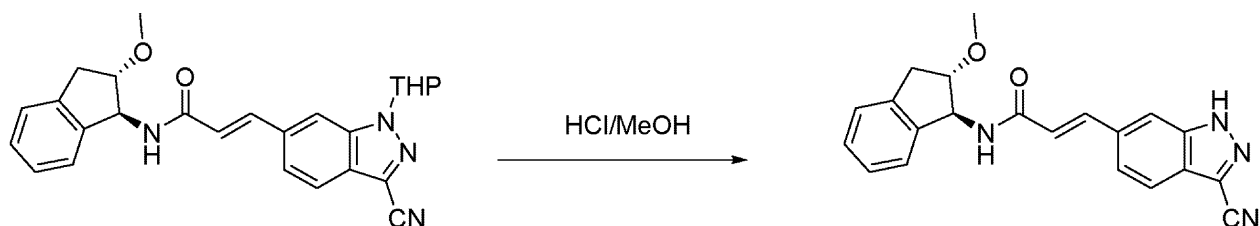
8mLのバイアルに、DMF(4.00mL)中のN-[(1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]プロパ-2-エンアミド(実施例54、工程1を参照されたい、70.0mg、0.322mmol、1.00当量)、6-ブロモ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル(98.64mg、0.322mmol、1.00当量)、Pd(dppf)Cl₂(23.57mg、0.032mmol、0.10当量)、Et₃N(97.81mg、0.967mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、3時間120℃で撹拌した。混合物を、シリカゲルカラムに載せ、酢酸エチル/石油エー

50

テル(1/1)で溶出させた。これによって、60 mg (収率42%)の(E)-3-(3-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミドを淡黄色固体として得た。

【0503】

【化305】



10

(工程2)

8 mLのバイアルに、MeOH(2.00 mL)及びMeOH(2.00 mL)中に2 MのHCl(g)中の(E)-3-(3-シアノ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)アクリルアミド(60.00 mg、0.136 mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を、2時間10℃で攪拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製した。これによって、31 mgの(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-((1S,2S)-2-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-イン

20

LC-MS (ES, m/z): [M+H]⁺=359

【化306】

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 14.52 (s, 1H), 8.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94-7.91 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.26-7.18 (m, 4H), 6.83 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 4.07-4.01 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.35-3.27 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H).

【0504】

下記表1aに示される実施例化合物75～106は、当業者に公知の方法により又は本明細書で開示される方法を用いて調製され得る：

30

(表1a: 実施例化合物75～106)

40

50

【表 3】

実施例 番号	構造	名称	代表的スキーム
75		(E)-3-(3-(3-フルオロ-4-メチル-5-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)フェニル)プロパン酸	1 及び 13
76		(E)-3-(3-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
77		(E)-3-(3-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
78		(E)-3-(3-(3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
79		(E)-3-(3-(3-(3-フルオロ-5-(3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
80		(E)-3-(3-(3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	代表的スキーム
81		(E)-3-(3-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
82		(E)-3-(3-(3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-5-フルオロ-4-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
83		(E)-3-(4-フルオロ-3-メチル-2-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)フェニル)プロパン酸	1 及び 13
84		(E)-3-(2-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
85		(E)-3-(4-フルオロ-2-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
86		(E)-3-(2-(3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	代表的スキーム
87		(E)-3-(4-(フルオロ-2-(3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
88		(E)-3-(2-(3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
89		(E)-3-(2-(3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
90		(E)-3-(2-(3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-4-フルオロ-3-メチルフェニル)プロパン酸	1 及び 13
91		(E)-N-(6-(2-(3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド)-3-メチルピリジン-3-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
92		(E)-3-(3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
93		(E)-3-(3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	代表的スキーム
94		(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
95		(E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
96		(E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
97		(E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
98		(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド	1
99		(E)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド	1 及び 14
100		(E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド	1 及び 14

10

20

30

40

50

実施例 番号	構造	名称	代表的スキーム
101		(E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド	1 及び 14
102		(E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド	1 及び 14
103		(E)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アクリルアミド	1 及び 14
104		(E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド	1 及び 14
105		(E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド	1 及び 14
106		(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(3-フルオロ-2-メチル-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アクリルアミド	1 及び 14

10

20

30

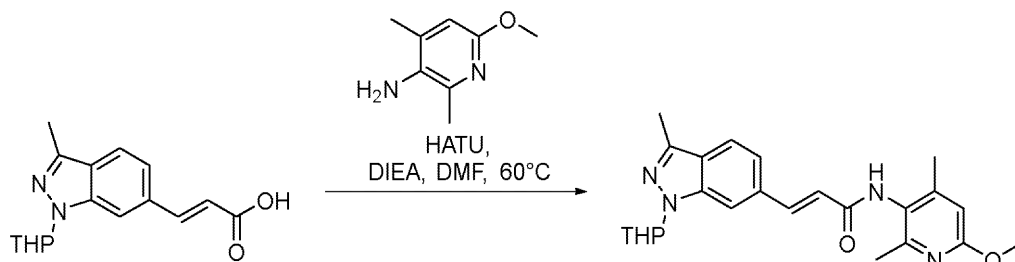
40

【 0 5 0 5 】

(実施例 91: (2E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

50

【化 3 0 7】



10

(工程1)

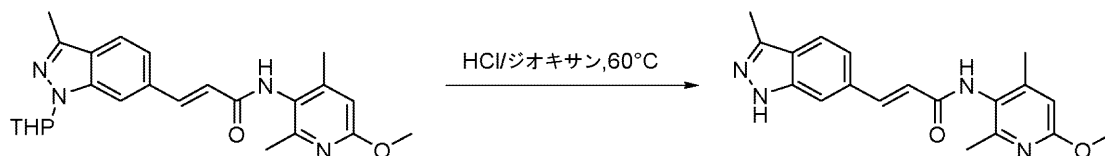
DMF(5mL)中の(2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(中間体13、0.22g、0.7mmol)、6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン(0.12g、0.9mmol、1.2当量)、HATU(0.58g、1.5mmol、2当量)、及びDIEA(0.10g、1.5mmol、2当量)の溶液を、60℃で2時間攪拌した。混合物を冷却し、水(8mL)で希釈し、次いで、EtOAc(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン/AcOEt(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エンアミド(0.15g、収率46%)を白色固体として得た。

20

LCMS (ES, m/z): 421 [M+H]⁺

【0 5 0 6】

【化 3 0 8】



30

(工程2)

1,4-ジオキサン中4MのHCl(2mL)中の(2E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エンアミド(0.15g、0.4mmol)の溶液を、60℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、濃縮し、次いで、NaHCO₃溶液で塩基性化した。粗生成物を、分取HPLCによって精製した:カラム:X Bridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相:10分間で24~58%のMeCN/水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O);流量:30mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド(60mg、収率37%)を白色固体として得た。

40

LCMS (ES, m/z): 337 [M+H]⁺

【化 3 0 9】

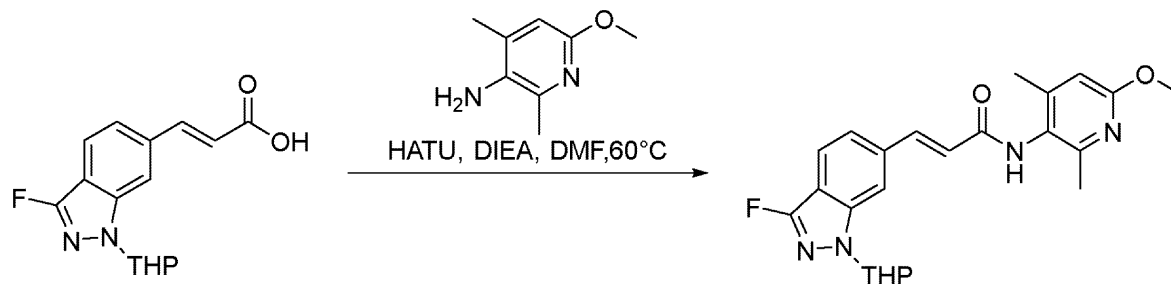
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm) δ 12.82 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 7.87-7.57 (m, 3H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0 5 0 7】

(実施例93: (2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

50

【化 3 1 0】



10

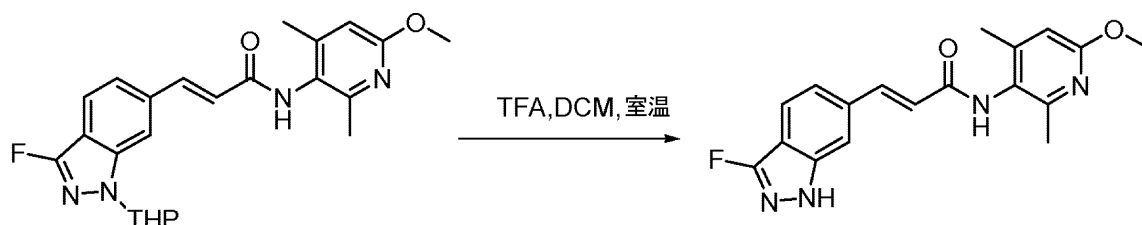
(工程1)

DMF(3mL)中の(2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(中間体6、150mg、0.5mmol)、6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン(102mg、0.6mmol、1.3当量)、HATU(392mg、1.0mmol、2.0当量)、及びDIEA(133mg、1.0mmol、2.0当量)の溶液を、60℃で1時間攪拌した。反応を冷却し、H₂O(10mL)で希釈した。得られた混合物を、酢酸エチル(3×10mL)で抽出し、合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(3:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(164mg、収率75%)を得た。

20

【0508】

【化 3 1 1】



30

(工程2)

DCM(11mL)中の(2E)-3-[3-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(162mg、0.4mmol)及びTFA(3.5mL)の溶液を、室温で2時間攪拌した。得られた混合物を、H₂O(5mL)で希釈し、NaHCO₃で塩基性化した。得られた混合物を、CH₂Cl₂(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(3mL)に溶解させ、分取HPLCによって精製した:カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相:9分間で25~57%のMeCN/水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O);流量:30mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(32mg、収率25%)をオフホワイトの固体として得た。

40

LC-MS(ES, m/z): 341 [M+H]⁺

【化 3 1 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.75 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 1H), 6.97 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0509】

(実施例94: (2E)-3-(3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

50

【化 3 1 3】



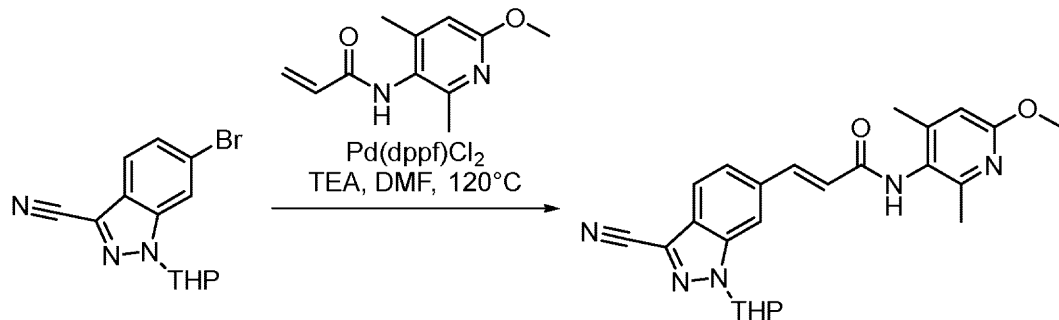
(工程 1)

THF(6 mL)中の6-ブromo-1H-インダゾール-3-カルボニトリル(0.30 g、1.3 mmol)、DHP(0.68 g、8.1 mmol、6当量)、及びPPTS(0.10 g、0.3 mmol、0.3当量)の溶液を、70°Cで10時間攪拌した。混合物を冷却し、飽和食塩水(10 mL)及び飽和NaHCO₃水(2 mL)で希釈した。水層を、EtOAc(2×8 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/AcOEt(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、6-ブromo-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル(0.32 g、収率77%)を淡黄色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 306 [M+H]⁺

【0 5 1 0】

【化 3 1 4】



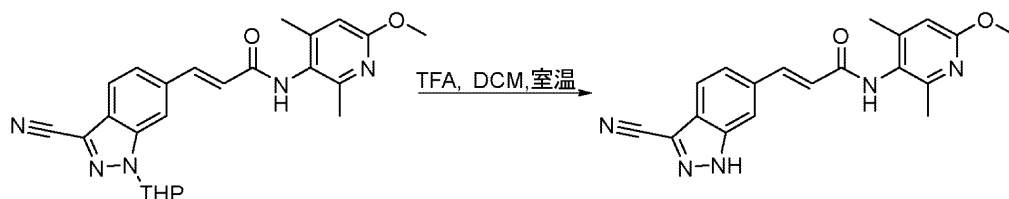
(工程 2)

DMF(1.1 mL)中のN-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体4、0.06 g、0.3 mmol)、6-ブromo-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル(0.11 g、0.4 mmol、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂(0.07 g、0.1 mmol、0.3当量)、及びTEA(0.09 g、0.9 mmol、3当量)の混合物を、N₂雰囲気下120°Cで2時間攪拌した。混合物を冷却し、水(5 mL)で希釈し、次いで、EtOAc(3×8 mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、n-ヘキサン/EtOAc(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-3-[3-シアノ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(0.06 g、収率49%)を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 432 [M+H]⁺

【0 5 1 1】

【化 3 1 5】



(工程 3)

(2E)-3-[3-シアノ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-

ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(0.05g、0.1mmol)に、1,4-ジオキサ
ン中4MのHCl(1.5mL)を添加し、反応を30分間攪拌してから、濃縮した。残渣を、Me
OH(3mL)に溶解させ、NaHCO₃溶液で塩基性化した。水層を、EtOAc(3×10mL)で抽
出し、合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(1mL)
に溶解させ、分取HPLCによって精製した:カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、3
0×150mm、5μm;移動相:12分間で21~63%のMeCN/水(10mmol/L NH₄HCO₃
+0.1% NH₃·H₂O);流量:30mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(
3-シアノ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロ
パ-2-エンアミド(8.0mg、収率18%)を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 348 [M+H]⁺

10

【化316】

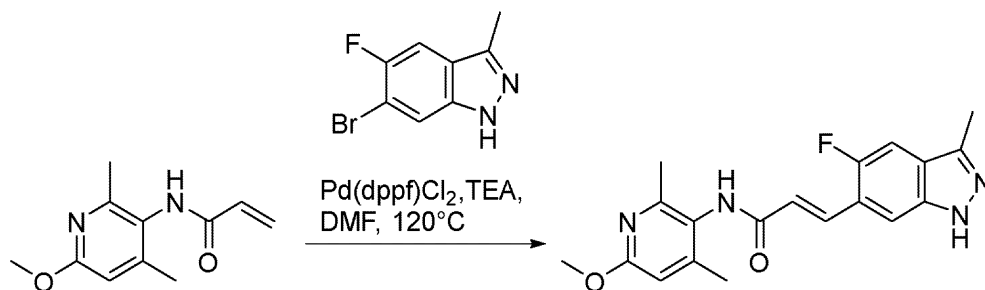
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 9.56 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.76
(d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (s,
3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

【0512】

(実施例95: (2E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-
2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化317】

20



DMF(3mL)中のN-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド
(中間体4、150mg、0.7mmol)、6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール(
中間体5、200mg、0.8mmol、1.2当量)、TEA(220mg、2.1mmol、3.0当量)、及
びPd(dppf)Cl₂(178mg、0.2mmol、0.3当量)の溶液を、N₂雰囲気下120℃で4時間
攪拌した。混合物を、冷却し、濾過し、濾過ケーキをTHF(3mL)で洗浄した。合わせた
濾液を濃縮し、残渣を分取HPLC(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150
mm、5μm;移動相:18~55%のMeCN/水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂
O) 45分間で;流量:60mL/分)によって精製した。適切なフラクションの濃縮によって、
(2E)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチ
ルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(77mg、収率29%)をオフホワイトの固体とし
て得た。

30

LCMS (ES, m/z): 355 [M+H]⁺.

【化318】

40

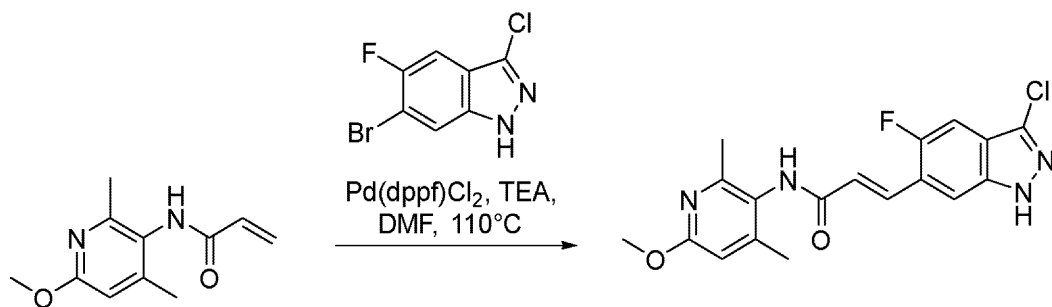
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.93 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.72
(d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.49 (s,
3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0513】

(実施例96: (2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-
2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

50

【化 3 1 9】



10

DMF(1.5mL)中の6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール(中間体7、109mg、0.4mmol、1.2当量)、N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体4、75mg、0.3mmol、1当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(89mg、0.1mmol、0.3当量)、及びTEA(110mg、1.0mmol、3当量)の溶液を、N₂雰囲気下110℃で6時間攪拌した。混合物を冷却し、水(10mL)で希釈した。得られた混合物を、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(10mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、分取HPLCによって精製した:カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相:45分間で20~56%のMeCN/水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O);流量:60mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(31mg、収率23%)を、オフホワイトの固体として得た。

20

LCMS (ES, m/z): 375 [M+H]⁺

【化 3 2 0】

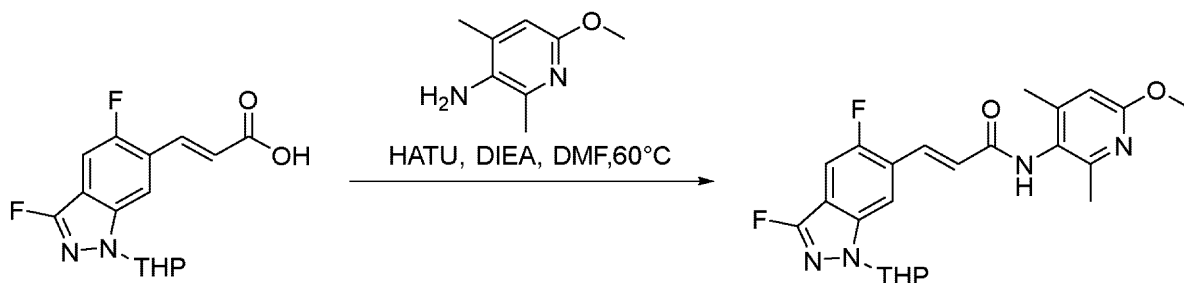
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 13.61 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

30

【0 5 1 4】

(実施例97: (2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化 3 2 1】



40

(工程1)

DMF(1mL)中の(2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(中間体8、63mg、0.2mmol)、6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-アミン(30mg、0.2mmol、1.0当量)、HATU(152mg、0.4mmol、2当量)、及びDIEA(52mg、0.4mmol、2当量)の溶液を、60℃で1時間攪拌した。混合物を冷却し、水で希釈し、次いで、酢酸エチル(4×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル/THF(2:1)で

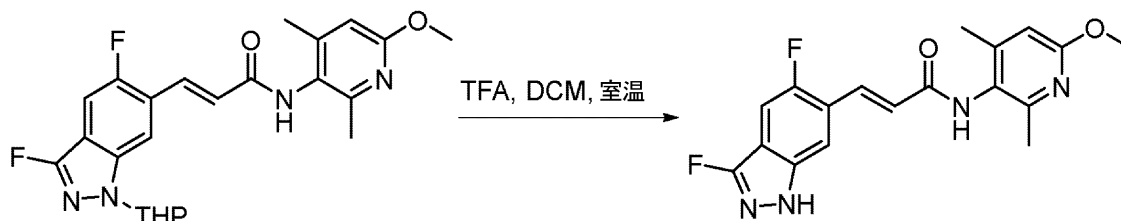
50

溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(73mg、収率78%)を淡黄色固体として得た。

LC-MS (ES, m/z): 443 [M+H]⁺

【0515】

【化322】



10

(工程2)

DCM(1.2mL)中の(2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(70mg、0.2mmol)及びTFA(0.3mL)の溶液を、室温で2時間攪拌した。混合物を、飽和NaHCO₃水で塩基性化し、CH₂Cl₂(3×5mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(3mL)に溶解させ、分取HPLCによって精製した:カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相:13分間で25~58%のMeCN/水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O);流量:30mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(9.8mg、収率19%)をオフホワイトの固体として得た。

20

LC-MS (ES, m/z): 359 [M+H]⁺

【化323】

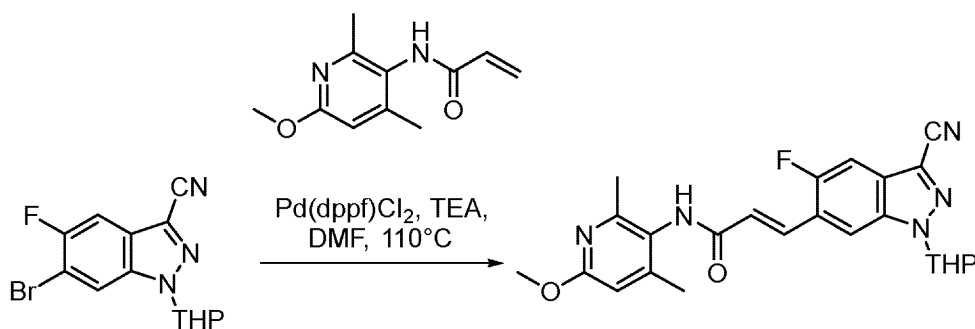
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.88 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.9, 2.4 Hz, 1H), 7.75-7.64 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

30

【0516】

(実施例98: (2E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化324】



40

(工程1)

DMF(2mL)中のN-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体4、100mg、0.5mmol)、6-ブロモ-5-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-3-カルボニトリル(中間体9、190mg、0.6mmol、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂·CH

50

Cl_2 (110 mg、0.1 mmol、0.2 当量)、及び TEA (150 mg、1.5 mmol、3 当量) の混合物を、窒素雰囲気下 110°C で 4 時間撹拌した。混合物を冷却し、 H_2O (10 mL) で希釈し、次いで、EtOAc (3 × 6 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、*n*-ヘキサン/EtOAc (2:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)アクリルアミド (123 mg、収率 56%) をオフホワイトの固体として得た。

【0517】

【化325】



10

(工程2)

DCM (1.5 mL) 及び TFA (0.5 mL) 中の (2E)-3-[3-シアノ-5-フルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (123 mg、0.3 mmol) の溶液を、3 時間撹拌し、次いで、 H_2O (3 mL) で希釈した。混合物を、 NaHCO_3 溶液で塩基性化し、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH (3 mL) に溶解させ、分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相: 10 分間で 21 ~ 52% の MeCN/水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流量: 30 mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-シアノ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(6-メトキシ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (7.8 mg、収率 7%) をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 366 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$

【化326】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 14.69 (br, s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

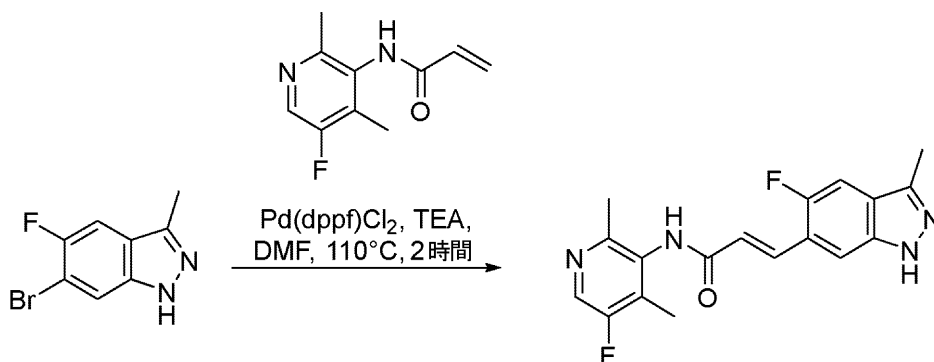
20

30

【0518】

(実施例107: (2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化327】



40

DMF (1 mL) 中の 6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール (中間体5、0.10 g

50

、0.4 mmol)の溶液に、N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体10、0.10g、0.5 mmol、1.2当量)、TEA(0.13g、1.3 mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂(0.09g、0.1 mmol、0.3当量)を添加した。反応を、N₂雰囲気下110℃で2時間攪拌し、次いで、冷却し、水(10 mL)でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(2 mL)に溶解させ、分取HPLCによって精製した:カラム:YMC-Actus Triart C18、30×150 mm、5 μm;移動相:7分間で24~49%のMeCN/水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O);流量:30 mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(5-フルオロ-3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド(35 mg、収率23%)を白色固体として得た。

10

LCMS (ES, m/z): 343 [M+H]⁺

【化328】

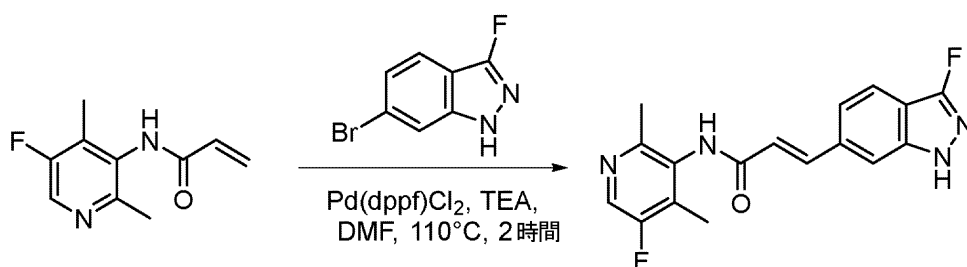
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.97 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.73 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0519】

(実施例108: (2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

20

【化329】



30

DMF(1 mL)中のN-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体10、0.10g、0.5 mmol)の溶液に、6-ブromo-3-フルオロ-1H-インダゾール(0.13g、0.6 mmol、1.2当量)、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂(0.11g、0.1 mmol、0.2当量)、及びTEA(0.16g、1.5 mmol、3.0当量)を添加した。反応を、N₂雰囲気下110℃で2時間攪拌した。得られた混合物を、水(10 mL)でクエンチし、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(2 mL)に溶解させ、分取HPLC(カラム:YMC-Actus Triart C18、30×150 mm、5 μm;移動相:7分間で24~49%のMeCN/水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O);流量:30 mL/分)によって精製した。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(24 mg、収率13%)を白色固体として得た。

40

LCMS (ES, m/z): 329 [M+H]⁺

【化330】

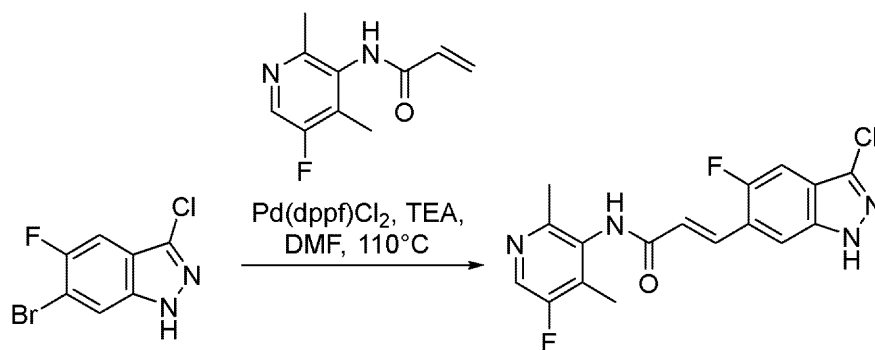
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.77 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.93-7.65 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0520】

(実施例109: (2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

50

【化 3 3 1】



10

DMF (2 mL) 中の N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (中間体 10、100 mg、0.5 mmol)、6-ブロモ-3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール (中間体 7、154 mg、0.6 mmol、1.2 当量)、TEA (156 mg、1.5 mmol、3 当量)、及び Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (126 mg、0.1 mmol、0.2 当量) の溶液を、N₂ 雰囲気下 110°C で 4 時間攪拌した。混合物を冷却し、濾過し、濾過ケーキを THF (5 mL) で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相: 15 分間で 20~56% の MeCN/水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O); 流量: 60 mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-クロロ-5-フルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (30 mg、収率 16%) をオフホワイトの固体として得た。

20

LCMS (ES, m/z): 363 [M+H]⁺

【化 3 3 2】

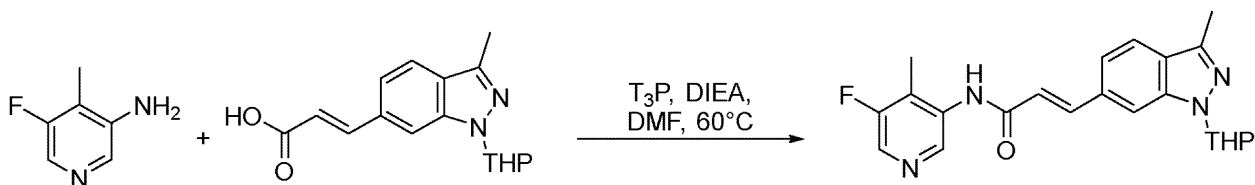
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 13.95 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.60 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).

30

【0 5 2 1】

(実施例 110: (2E)-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化 3 3 3】



40

(工程 1)

DMF (1.0 mL) 中の (2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸 (中間体 13、0.15 g、0.5 mmol) の溶液に、5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-アミン (中間体 14、0.13 g、1.0 mmol、2.0 当量)、及び DIEA (0.20 g、1.6 mmol、3.0 当量) を添加し、それに続き、T₃P (0.67 g、1.0 mmol、2.0 当量、EtOAc 中 50%) を添加した。混合物を、1 時間攪拌し、次いで、水でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×10 mL) で抽出し、合わせた有機層を、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、石油エーテル/酢酸エチル (1:5) 中でトリチュレートして、((2E)-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-[3-メチル-1-(オ

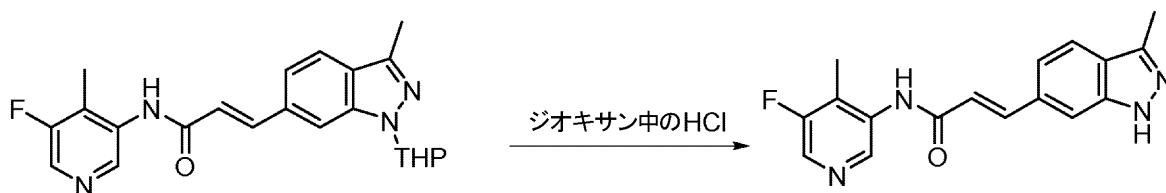
50

キサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エンアミド(150mg、収率72%)をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 395 $[M+H]^+$

【0522】

【化334】



10

(工程2)

(2E)-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エンアミド(90mg、0.2mmol)に、1,4-ジオキサン中4MのHCl(2.0mL)を添加した。混合物を、60℃で10分間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を、MeOH(2mL)に溶解させ、 $NH_3 \cdot H_2O$ でpH8に塩基性化した。固体を濾過し、MeOHで洗浄し、次いで、乾燥させて、(2E)-N-(5-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド(30mg、収率43%)をオフホワイトの固体として得た。

20

LCMS (ES, m/z): 311 $[M+H]^+$

【化335】

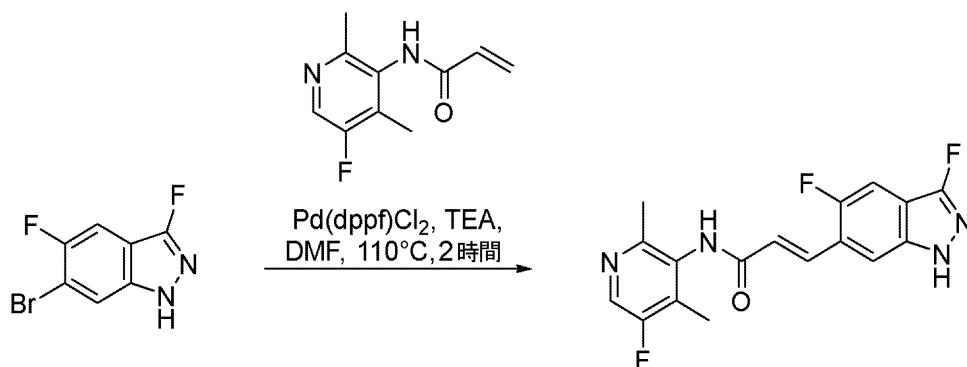
1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 12.84 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

【0523】

(実施例111: (2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

30

【化336】



40

DMF(1mL)中の6-ブロモ-3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール(0.1g、0.4mmol)の溶液に、N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体10、0.1g、0.5mmol、1.2当量)、TEA(130mg、1.3mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂(10mg、0.13mmol、0.3当量)を添加した。反応を、N₂雰囲気下110℃で2時間攪拌し、次いで、冷却し、水(10mL)でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(2mL)に溶解させ、分取HPLCによって精製した:カラム: YMC-Actus Triart C18、30×150mm、5 μ m;移動相:9分間で24~49%のMeCN/

50

水(10 mmol/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流量: 30 mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3,5-ジフルオロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(45 mg、収率31%)を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化337】

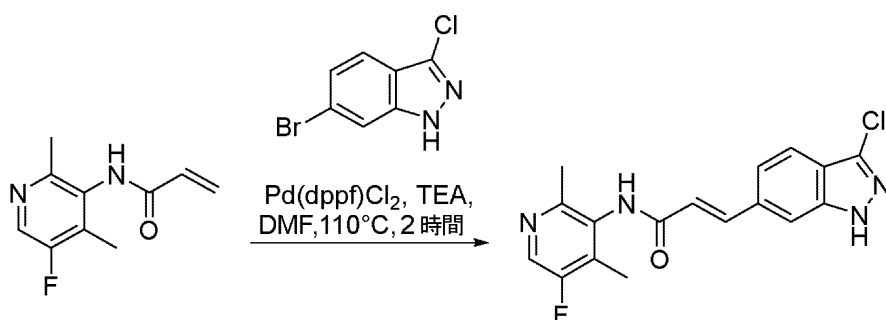
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.84 (br, s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.81-7.65 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

10

【0524】

(実施例112: (2E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化338】



20

DMF(1 mL)中のN-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体10、0.10 g、0.5 mmol)の溶液に、6-ブロモ-3-クロロ-1H-インダゾール(0.14 g、0.6 mmol、1.2当量)、TEA(0.16 g、1.5 mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂(0.11 g、0.15 mmol、0.3当量)を添加した。反応を、N₂雰囲気下110°Cで2時間攪拌し、次いで、水(10 mL)でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(2 mL)に溶解させ、分取HPLCによって精製した: カラム: YMC-Actus Triart C18、30×150 mm、5 μm; 移動相: 9分間で24~49%のMeCN/水(10 mmol/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流量: 30 mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-クロロ-1H-インダゾール-6-イル)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(64 mg、収率36%)を白色固体として得た。

30

LCMS (ES, m/z): 345 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化339】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 13.50 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86-7.69 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

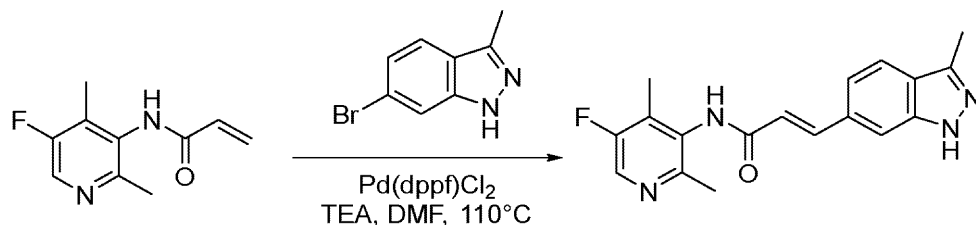
40

【0525】

(実施例113: (2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

50

【化 3 4 0】



DMF(1.5 mL)中のN-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド(中間体10、0.16 g、0.8 mmol)の溶液に、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(0.21 g、0.9 mmol、1.2当量)、TEA(0.25 g、2.4 mmol、3当量)及びPd(dppf)Cl₂(0.06 g、0.1 mmol、0.1当量)を添加した。混合物を、N₂雰囲気下110℃で2時間撹拌した。得られた混合物を冷却し、水(10 mL)でクエンチし、次いで、EtOAc(3×10 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH(2 mL)に溶解させ、分取HPLCによって精製した:カラム:YMC-Actus Triart C18、30×150 mm、5 µm;移動相:7分間で24~49%のMeCN/水(10 mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O);流量:30 mL/分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-N-(5-フルオロ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド(38.5 mg、収率14%)を白色固体として得た。

10

20

LCMS (ES, m/z): 325 [M+H]⁺

【化 3 4 1】

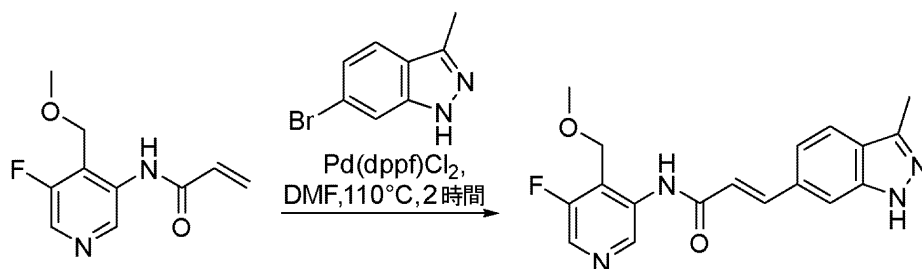
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.83 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85-7.67 (m, 3H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

【0 5 2 6】

(実施例114: (2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化 3 4 2】

30



DMF(2 mL)中のN-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド(中間体12、0.10 g、0.5 mmol)の溶液に、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール(0.12 g、0.6 mmol、1.2当量)、TEA(0.14 g、1.4 mmol、3当量)、及びPd(dppf)Cl₂(69.6 mg、0.1 mmol、0.2当量)を添加した。反応を、N₂雰囲気下110℃で2時間撹拌し、次いで、冷却し、水でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc(3×5 mL)で抽出した。合わせた有機層を、ブライン(3×5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/MeOH(10:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)ピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド(56 mg、収率34%)をオフホワイトの固体として得た。

40

LCMS (ES, m/z): 341 [M+H]⁺

50

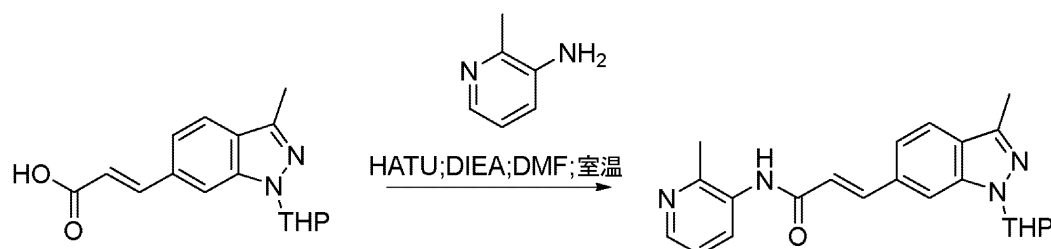
【化 3 4 3】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.85 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【0 5 2 7】

(実施例115: (2E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化 3 4 4】



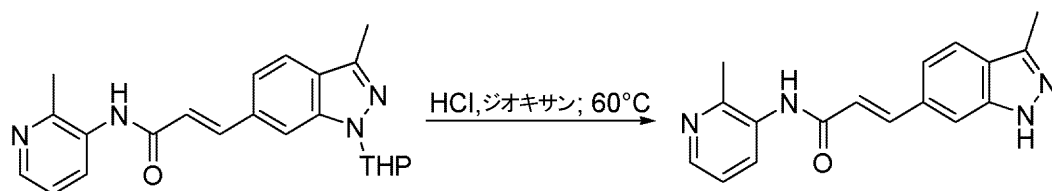
(工程1)

DMF (2 mL) 中の (2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸 (中間体13、0.12 g、0.4 mmol) の溶液に、HATU (0.23 g、0.6 mmol、1.5 当量)、及び DIEA (0.16 g、1.3 mmol、3.0 当量) を添加した。混合物を、5 分間攪拌し、次いで、2-メチルピリジン-3-アミン (68 mg、0.6 mmol、1.5 当量) を添加した。反応を、2 時間攪拌してから、水 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブライン (3 × 5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、*n*-ヘキサン/AcOEt (1:1) で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(2-メチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (100 mg、収率 63%) を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【0 5 2 8】

【化 3 4 5】



(工程2)

1,4-ジオキサン中 4 M の HCl (1 mL) 中の (2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]-N-(2-メチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (95 mg、0.3 mmol) の溶液を、60°C で 4 時間攪拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を、MeOH (2 mL) に溶解させた。溶液を、水性 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ で塩基性化し、次いで、分取 HPLC によって精製した: カラム: XBridge C18、19 × 150 mm、5 μm; 移動相: 8 分間で 20 ~ 65% の MeCN / 20 mM NH_4HCO_3 水 + 0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$; 流量: 40 mL / 分。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-N-(2-メチルピリジン-3-イル)プロパ-2-エンアミド (31 mg、収率 41%) を白色固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 293 $[\text{M}+\text{H}]^+$

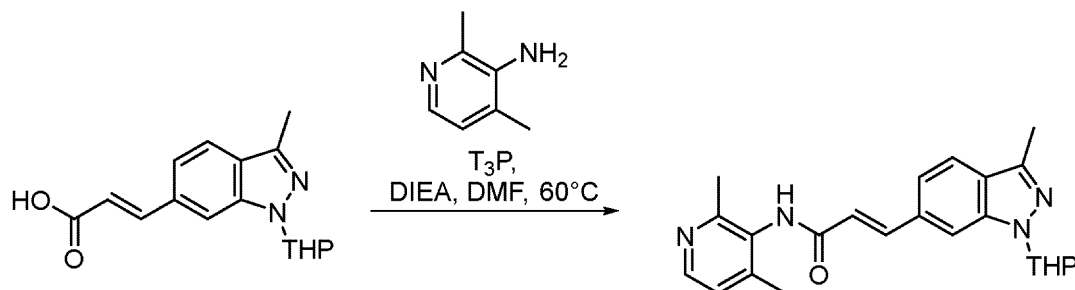
【化 3 4 6】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ 12.88 (br, s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).

【 0 5 2 9】

(実施例116: (2E)-N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化 3 4 7】



10

(工程1)

DMF(2mL)中の(2E)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エン酸(中間体13、100mg、0.4mmol)、2,4-ジメチルピリジン-3-アミン(51mg、0.4mmol、1.0当量)、及びDIEA(90mg、0.7mmol、2.0当量)の溶液を、EtOAc中50%のT₃P(445mg、1.4mmol、4.0当量)で処理し、次いで、60℃で2時間撹拌した。混合物を放冷し、次いで、水でクエンチした。得られた混合物を、酢酸エチル(4×50mL)で抽出した。合わせた有機層を、水(3×5mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(5:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、メチル (2E)-3-[3,5-ジフルオロ-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エノエート(43mg、収率42%)を褐色固体として得た。

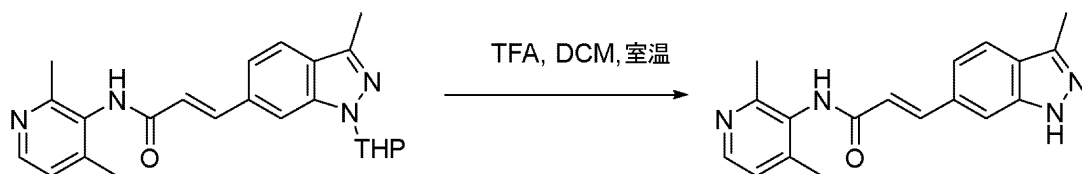
20

LC-MS (ES, *m/z*): 391 [M+H]⁺

30

【 0 5 3 0】

【化 3 4 8】



(工程2)

DCM(4mL)中の(2E)-N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-[3-メチル-1-(オキサン-2-イル)インダゾール-6-イル]プロパ-2-エンアミド(65mg、0.2mmol)及びTFA(0.4mL)の溶液を、室温で2時間撹拌した。混合物を、飽和NaHCO₃水で塩基性化し、得られた混合物をCH₂Cl₂(2×10mL)で抽出した。合わせた有機層を、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、石油エーテル:酢酸エチル(1:1)で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、(2E)-N-(2,4-ジメチルピリジン-3-イル)-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド(17mg、収率34%)を白色固体として得た。

40

LC-MS (ES, *m/z*): 307 [M+H]⁺

50

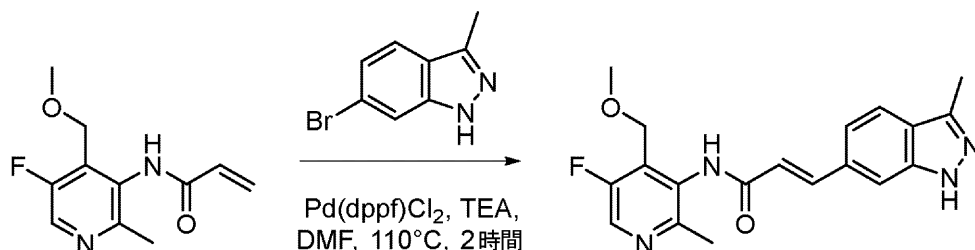
【化 3 4 9】

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.81 (br, s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 3H), 7.40 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

【0 5 3 1】

(実施例 117: (2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド)

【化 3 5 0】



DMF (3 mL) 中の N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]プロパ-2-エンアミド (中間体 11、0.10 g、0.4 mmol) に、6-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾール (0.11 g、0.5 mmol、1.2 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (98 mg、0.1 mmol、0.3 当量)、及び TEA (135 mg、1.3 mmol、3 当量) を添加した。混合物を、 N_2 雰囲気下 110°C で 2 時間攪拌し、次いで、冷却し、水 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を、EtOAc (3×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を、ブラインで (10 mL) 洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。残渣を、MeOH に溶解させ、分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、 30×150 mm、 $5 \mu\text{m}$; 移動相: 7 分間で 24~49% の MeCN/水 (10 mmol/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$); 流量: 30 mL/分; 波長: 254 nm) によって精製した。適切なフラクションの濃縮によって、(2E)-N-[5-フルオロ-4-(メトキシメチル)-2-メチルピリジン-3-イル]-3-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)プロパ-2-エンアミド (38 mg、収率 24%) をオフホワイトの固体として得た。

LCMS (ES, m/z): 355 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【化 3 5 1】

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm) δ 12.84 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.81-7.68 (m, 3H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

【0 5 3 2】

(生物学的実施例)

(生物学的実施例 1—単離ラット肝臓ミトコンドリア、ヒト血小板ミトコンドリア、及び単離ラット脳ミトコンドリアにおける mPTP 活性アッセイ)

(ラット肝臓ミトコンドリアアッセイ)

mPTP の薬理的な阻害又は調節を、単離されたミトコンドリアで行われる、十分に特徴が明らかになっている「 Ca^{2+} 保持」アッセイにおいて測定することができる。インビトロでは、単離されたミトコンドリアは、ミトコンドリア内 Ca^{2+} 濃度が mPTP 活性化の閾値に到達するまで、外来性の Ca^{2+} を速やかに隔離する。孔が活性化されると、ミトコンドリアの完全性が損なわれ、蓄えられた Ca^{2+} が放出される。ミトコンドリアのコンパートメント内外の Ca^{2+} の分布を、膜非透過性 Ca^{2+} 感受性蛍光色素を用いてリアルタイムで測定可能である。アッセイの構成に応じて、mPTP の阻害又は調節が、孔の開口を遅らせたり、mPTP の開口を誘導するのに必要とされる Ca^{2+} の濃度を増加させたりする。

【0533】

mPTP活性を、以下の方法を用いて、雌のSprague Dawley(250~300グラム)ラット肝臓から単離されたばかりのミトコンドリアにおいて測定した。頸椎脱臼を、ラットに対して行った。次いで、肝臓を、約40mlの冷ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(DPBS)を用いてインサイチュで灌流してから解剖し、30mlの単離バッファー(250mMのスクロース、10mMのKCl、1mMのEGTA、1mMのEDTA、25mMのHEPES、1MのNaOHを用いてpH7.5に調整)中に移した。次いで、肝臓の各葉を、バッファーから取り出して、ピンセット及びメスを用いて約5mmの断片となるように刻み、次いで、30mlの氷冷遠心分離バッファー(300mMのトレハロース、25mMのHEPES、1mMのEGTA、1mMのEDTA、10mMのKCl、1MのNaOHを用いてpH7.5に調整、かつ0.1%ウシ血清アルブミン(BSA)及び完全プロテアーゼ阻害剤カクテル(バッファー50mlあたり阻害剤の錠剤を1錠)を追加)が入った氷上の50mlのPotterton Dounceホモジナイゼーションチューブに移し入れた。均質化を、テフロン乳棒を用いて1800rpmで行った。スラリーを、800gで10分間4℃で遠心分離し、次いで、上清を、10,000gで10分間遠心分離した。ペレットを、FLIPRアッセイバッファー(75mMのマニトール、25mMのスクロース、5mMのリン酸カリウム・一塩基性、20mMトリス塩基、100mMのKCl、0.1% BSA、5M HClを用いてpH7.4に調整)で1回洗浄し、再度遠心分離し、次いで、8.8mg/mlタンパク質の濃度となるようにFLIPRアッセイバッファー中に再懸濁させた。

10

【0534】

試験化合物(DMSO中10mMストック)を、ハーフログ刻みでDMSOに段階希釈して、10点の試験濃度(アッセイにおける終濃度、30 μ M~1nM)を作製した。247 μ lのFLIPRアッセイバッファーへの5 μ lのDMSO試料の中間希釈を行った後に、5 μ lを、384ウェルポリプロピレンアッセイプレートの2連のウェルに移した。対照ウェルは、0.5%(v/v)DMSO及び5 μ MシクロスポリンAとした。

20

【0535】

ミトコンドリア/Fluo5Nアッセイストック溶液を、コハク酸二ナトリウム塩(10mM)、ロテノン(1 μ M)、Fluo5Nペンタカリウム塩(2 μ M)、及び1mlのミトコンドリア懸濁物を追加した5.6mlのFLIPRアッセイバッファー(室温)中に調製し、次いで、試験化合物が入ったアッセイプレート内に移し(15 μ l)、10分間室温でインキュベートした。次いで、アッセイプレートを、FLIPR Tetraプレートリーダー(Molecular Devices)に移した。次いで、色素の蛍光を、3秒毎に合計で10分間測定した。12秒後に、CaCl₂(75 μ M)の2.5 μ lボラスを、FLIPRアッセイバッファー中に675 μ MのCaCl₂が入ったソースプレートから添加した。試験化合物についてのIC₅₀値を、10分の時点で収集された蛍光値を用いて計算した。%阻害は、DMSO対照値及びシクロスポリンA値を、それぞれ、100及び0%として用いて計算した。

30

【0536】

(ヒト血小板ミトコンドリアアッセイ)

mPTP細胞ベースのアッセイを、刺激を与えたヒト血小板においてミトコンドリア膜電位フローサイトメトリーアッセイを用いて行った。血小板のシミュレーションは、血小板膜の反対側へのCa²⁺の急速な流入をもたらす。次いで、Ca²⁺は、mPTP開口の閾値に達するまでミトコンドリアによって隔離され、閾値に達した時点で、孔が開き、ミトコンドリア膜電位が消失する。mPTP開口を原因とするミトコンドリア膜電位の変化を、標準的なミトコンドリア膜電位色素、例えば、3,3'-ジヘキシルオキサカルボシアニンヨージド; DiOC6(3)を用いて生きている血小板において定量化することができ、mPTP阻害剤の薬理学的な特性評価を可能とする。

40

【0537】

同意を得たドナーから、新鮮なヒト血液(20ml)を、3.2%クエン酸ナトリウム中に採取した。血小板を、室温で20分間の200gでの遠心分離によって単離し、次いで、血小板を多く含む血漿層を、新たなチューブに移した。プロスタグランジン12を、20ng/mlの終濃度で血小板に添加する。640gで10分間の遠心分離後に、血小板を多く含むペレ

50

ットを、4mlのHEPESアッセイバッファー(137mMのNaCl、2.7mMのKCl、11.9mMのNaHCO₃、0.42mMのNaH₂PO₄、1mMのMgCl₂、5.5mMグルコース、0.1%ウシ血清アルブミン、10mMのHEPES、pH7.4に調整)に再懸濁させ、氷上で保管した。

【0538】

DMSO中10mMのストックから試験化合物を調製し、0.4% DMSOが入ったアッセイバッファーに段階希釈し、25μlを、96ウェルプレート内に移した。血小板に、ミトコンドリア膜電位色素DiOC6(3)(3,3'-ジヘキシルオキサカルボシアニンヨード;Invitrogen)を200nMで30分ローディングし、次いで、50μlを、希釈された試験化合物が入った96ウェルプレートの各ウェル内にプレATINGし、15分間インキュベートした。対照ウェルには、DMSO(0.1%終濃度)のみ又は5μMのシクロスポリンAを含めた。次いで、血小板を、それぞれ、2mM、0.017U/ml、及び0.167μg/mlの終濃度となるCaCl₂、αトロンビン、及びコンバルキシン(Convulxin)が入ったアッセイバッファー(25μl)の添加で刺激し、14分間インキュベートした。反応を、アッセイバッファー中15mMのEDTA(25μl)の添加によって停止させた。次いで、各ウェルにおける血小板の集団全体のミトコンドリア膜電位を、1ウェルあたり3000イベントでGuava easyCyte 5ベンチトップフローサイトメーターを用いるフローサイトメトリーによって定量化した。脱分極されたミトコンドリア膜電位を有する血小板の百分率を、各ウェルについて計算した。次いで、各化合物のpIC₅₀を、標準的な4パラメーター曲線あてはめモデル(GraphPad Prism)を用いて計算した。

10

【0539】

(ラット脳ミトコンドリアアッセイ)

mPTP活性を、雌のSprague Dawley(250~300グラム)ラットから単離されたばかりの脳ミトコンドリアにおいて測定した。麻酔したラットを、約40mlの冷ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(DPBS)を用いてインサイチュで灌流し、次いで、脳を解剖して、30mlの単離バッファー(225mMのマニトール、75mMのスクロース、1mMのEGTA、1MのNaOHを用いてpH7.4に調整)中に移した。脳を、ピンセット及びメスを用いて約5mmの断片となるように刻み、次いで、10mlの氷冷単離バッファー(上述のように、完全プロテアーゼ阻害剤を添加;バッファー50mlあたり1錠)が入った氷上の50mlのPotterton Dounceホモジナイゼーションチューブに移し入れた。均質化を、170エフロン乳棒を用いて1800rpmで行った。スラリーを、2000gで10分間4℃で遠心分離し、次いで、上清を、12,000gで9分間遠心分離した。ペレットを、Dounceホモジナイザーを用いて0.02%ジギトニンを添加した以外は上述と同様の単離バッファー中に再懸濁させ、12,000gで11分間遠心分離し、最後に、5mlの改変単離バッファー(EGTAを0.1mMに減量した以外は上述と同様)に再懸濁させた。

30

【0540】

試験化合物を、肝臓ミトコンドリアアッセイに関して上で説明したのと同様に、384ウェルポリプロピレンアッセイプレート内に調製した。ストックミトコンドリア/Fluo5Nアッセイ溶液を、Fluo5N五カリウム塩(2μM)及び1mlのミトコンドリア懸濁物を追加した5.6mlのアッセイバッファー(120mMのマニトール、40mMのMOPS、5mMのKH₂PO₄、60mMのKCl、10mMのピルビン酸、2mMのリンゴ酸、2mMのMgCl₂、20μMのADP、1.26μMのオリゴマイシンA、pH7.4に調整)中に調製し、次いで、試験化合物が入ったアッセイプレートに移し(15μl)、10分間室温でインキュベートした。次いで、アッセイプレートを、FLIPR Tetraプレートリーダー(Molecular Devices)に移した。次いで、色素の蛍光を、3秒毎に合計で10分間測定した。12秒後に、Ca²⁺(75μM)の2.5μlボラスを、FLIPRアッセイバッファー中に675μMのCaCl₂が入ったソースプレートから添加した。試験化合物についてのIC₅₀値を、10分の時点で収集された蛍光値を用いて計算した。%阻害は、DMSO対照値及びシクロスポリンA値を、それぞれ、100%及び0%として用いて計算した。

40

【0541】

24~96時間の試験化合物のインキュベーションの後に、一般的な細胞傷害性を、標準

50

的な細胞生存率法(Cell Titre Glo; Promega)を用いて、HEK293細胞及びSHSY5Y細胞において評価した。

【0542】

(結果)

mPTPアッセイの範囲内での本発明の特定の実施例の化合物についてのmPTP pIC₅₀値を、以下の表3に示す。また、表3は、比較例1についてのpIC₅₀値も示す。結果は、試験された本発明の化合物が、mPTPの阻害を示し、多くの実施例の化合物が、6.0以上のpIC₅₀値を示すことを示している。実施例37及び51は、ラット肝臓ミトコンドリアアッセイにおける最も高い活性を示し、実施例51は、ラット脳ミトコンドリアアッセイにおける最も高い活性も示した。また、表3は、特定の実施例の化合物及び比較例1について

10

【0543】

(生物学的実施例2—シトクロムP450アッセイ)

シトクロムP450酵素アイソフォームCYP2D6の試験化合物介在性の阻害を評価する試験を、ヒト肝臓ミクロソーム(BD Gentest)を用い、単一の濃度(1 μM)の試験化合物、又はIC₅₀を導くための濃度反応(0.1、0.3、1、3、10、及び30 μM)のいずれかを用いて行った。試験化合物溶液を、DMSO中10 mMのストックから調製し、DMSOで200 μMに希釈した。反応を、1 μlの試験化合物を、179 μlの反応混合物(100 mMのリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、0.2 mg/mLのミクロソーム、及び2 μMのデキストロメトルファン、以下に詳細が示されるストックから調製)と合わせることによって、96ディープウェルプレート内に準備した。

20

(表2: インキュベーション混合物の概要)

【表4】

バッファー	ストック濃度	体積	終濃度
ミクロソーム	20 mg/mL	2 μL	0.2 mg/mL
リン酸バッファー	100 mM	176 μL	100 mM
基質	-	1 μL	-

30

【0544】

陽性対照阻害剤であるキニジンは、単一の濃度で用いる場合、0.5 μMの終濃度で用いた。IC₅₀を導くために用いたキニジンの終濃度は、0、0.1、0.3、1、3、10、及び30 μMであった。プレートを、37℃で15分間温めてから、PBS中10 mMのNADPH溶液(20 μl)を用いて反応を開始させ、20分間37℃でインキュベートした。アッセイは、2連で行われる。反応を、内部標準(200 nMのラベタロール、200 nMのアルブラゾラム、及び100 nMのトルブタミド)が入った200 μlの冷アセトニトリルを用いてクエンチした。プレートを、4000 rpmで30分間遠心分離し、20分間氷上に置き、次いで4000 rpmで30分間再度遠心分離して、タンパク質を沈殿させた。100 μLの上清を、新たなプレートに移し、100 μLの純水で希釈してから、UPLC/MS/MSを用いて分析した。デキストロメトルファンのデキストロファンへの変換の生成物を、UPLC-MS/MSによってモニタリングした。ヒト肝臓ミクロソームにおけるCYP2D6の阻害を、非阻害対照(=100%活性)と比較したデキストロファン生成の活性の低下百分率として測定した。IC₅₀値(50%阻害を生じさせる試験化合物濃度)を、Excel Xlfitを用いて計算した。

40

【0545】

(結果)

本発明の特定の化合物についてのCYP2D6 %阻害値を、表3に示す。また、表3は、

50

比較例1についてのCYP2D6 %阻害値も示す。結果は、試験化合物が、比較例1よりも顕著に低下したCYP2D6の阻害を示したことを示す。負の値は、1 μ Mの試験化合物の濃度でCYP2D6の有効な阻害がなかったことを示す。また、表3は、特定の実施例の化合物及び比較例1についてのCYP2D6 IC₅₀値も示す。結果は、比較例1が、高度に強力なCYP2D6の阻害剤であり、かつ試験された実施例の化合物よりもかなり強力であることを示す。これは、比較例1について示された強力なCYP2D6 %阻害値と一致している。従って、試験された本発明の化合物は、有害な薬物・薬物相互作用の低下及び中枢神経系における神経伝達物質、特に、ドーパミンの産生における阻害の低下などの向上したインビボでの性質を示すことが期待される。

(表3: 生物学的実施例1及び2の結果の概要)

10

20

30

40

50

【表 5】

実施例番号	mPTPラット肝臓 pIC50*	mPTP ヒト血小板 pIC50	mPTPラット 脳 pIC50	CYP2D6 % 阻害 @ 1uM**	CYP2D6 IC50 uM**
比較例 1	8.0	6.9	7.6	86.5	0.074
	7.8***		7.5***		
1	7.3			-2.11	
2	6.0				
3	6.4			-1.87	
4	6.5			2.89	
5	6.7			-2.57	
6	6.8	7.0		5.08	19.02
7	6.8	7.2	6.9	2.27	>30
8	5.9			3.13	
9	7.4			-2.59	
10	6.7	7.0	6.5	3.66	>30
11	6.1			-0.63	
12	6.5			3.05	
13	6.0			3.84	
14	6.5			-0.52	
15	6.9			-0.28	
16	6.8			1.72	
17	6.4			1.91	
18	6.0			1.20	
19	6.2			-3.04	
20	6.8			-1.76	
21	6.1			0.91	
22	6.6			2.05	
23	6.6			0.7	
24	6.1			0.77	

10

20

30

40

50

実施例番号	mPTPラット肝臓 pIC50*	mPTP ヒト血小板 pIC50	mPTPラット 脳 pIC50	CYP2D6 % 阻害 @ 1uM**	CYP2D6 IC50 uM**
25	6.9			2.05	13.80
26	7.2			3.49	8.80
27	6.6			14.28	
28	6.7			8.27	
29	6.9			-3.03	
30	7.4		7.6	-3.33	
31	7.7			19.89	
32	6.6			4.01	
33	6.3			-0.55	
34	6.7			4.37	
35	7.2			2.83	
36	7.2			-2.57	
37	8.1			5.04	
38	7.2			7.30	
39	7.5			3.83	
40	6.6			6.65	
41	7.1			1.20	
42	6.1			-1.97	
43	6.3				
44	7.1			8.94	
45	6.3				
46	6.3				
47	5.9			1.91	
48	5.9			6.34	
49	5.8			4.52	
50	7.3			1.30	
51	7.9		8.3		
52	6.9				
53	6.7				
54	7.6		7.7	8.2	
55	7.1				
56	5.8				

10

20

30

40

50

実施例番号	mPTPラット肝臓 pIC50*	mPTP ヒト血小板 pIC50	mPTPラット 脳 pIC50	CYP2D6 % 阻害 @ 1uM**	CYP2D6 IC50 uM**
57	5.8				
58	5.5				
59	5.5				
60	5.7				
61	5.6				
62	5.6				
63	4.9				
64	4.9				
65c	7.7		7.8		
66	7.2		7.3		
67	7.2		7.3		
68	7.8		7.7		
69	7.7		7.6		
70	7.5			7.5	
71	7.0			7.4	
72	8.2		8.2	9.98	
73	8.1		7.7	34.57	
74	8.0		8.0	7.5	
91	6.2		7.2		
93	7.6		6.8		
94	7.5		7.4		
95	7.6		7.9		
96	7.6		7.8		
97	7.5		7.5		
98	6.9		7.0		
107	8.1		8.0		
108	7.8		7.6		
109	7.9		7.9		
110	7.1		6.7		
111	8.1		8.1		
112	8.2		8.2		
113	7.7		7.4		

10

20

30

40

50

実施例番号	mPTPラット肝臓 pIC50*	mPTP ヒト血小板 pIC50	mPTPラット 脳 pIC50	CYP2D6 % 阻害 @ 1uM**	CYP2D6 IC50 uM**
114	6.9		6.4		
115	6.2		5.7		
116	6.5		6.2		
117	6.6		5.9		

10

*複数の実験($n \geq 2$)からの平均値

**2回の実験からの平均値。

***より多い回数の実験からの平均値

【0546】

(生物学的実施例3－PBS及びFaSSIF溶解性)

試験化合物を、DMSO中10mMのストックとして調製し、15 μ lの試料を、2連で1.5 mLの平底ガラスバイアル(BioTech Solutions)に移し入れた。空腹時人工腸液(FaSSIF)又はPBS(pH7.4)を、500 μ lの最終体積となるように各バイアルに添加した。PTFE被包攪拌棒(V&P Scientific)1本を、各バイアルに入れてから、PTFE/SILプラグ(BioTech Solutions)で密閉した。バイアルを、1100rpmで2時間25℃で振盪させた。次いで、試料を、真空濾過によってMultiScreen Solvinertフィルタープレート(Millipore)を通して濾過した。一定分量(5 μ l)の濾液及び5 μ lのDMSOを、内部標準を含有する水中50%のアセトニトリル(490 μ l)中に希釈した。濾液を分析し、LC-MS/MSを用いて既知濃度の標準に対して定量化した。試験化合物及び対照化合物の溶解性の値を、以下のように計算した：

20

[試料] = (面積比試料 * INJ VOL STD * DF試料 * [STD]) / (面積比STD * INJ VOL 試料)。

【0547】

30

(結果)

本発明の特定の化合物についての溶解性の値を、以下の表4に示す。また、表4は、比較例1についての結果も示す。結果は、本発明の特定の化合物が、比較例1よりも高いPBS及び/又はFaSSIF中での溶解性を示すことを表している。本発明のある特定の化合物は、PBS又はFaSSIFのいずれかで溶解性を示し、ある特定の化合物は、PBS及びFaSSIFの双方でより高い溶解性の値を示す。従って、本発明の特定の化合物は、特に、該化合物が経口投与される場合に、比較例1よりも向上したバイオアベイラビリティ及び/又は向上した全身曝露量を示すことが期待され得る。

【0548】

(生物学的実施例4－肝臓ミクロソーム及び肝細胞固有クリアランスアッセイ)

40

(肝細胞クリアランスアッセイ)

インビトロクリアランス試験を、初代ラット及びヒト肝細胞(BioIVT)において行った。凍結保存されたラット又はヒト肝細胞のバイアルを、37℃の水浴中で2分間解凍した。細胞を、解凍培地(30% Percoll、1×GlutaMAX-1、15mMのHEPES、5%ウシ胎仔血清(FBS)、4 μ g/mlのインスリン、1 μ Mのデキサメタゾンを含有するWilliams培地E)に移し入れ、100gで10分間遠心分離し、次いで、 0.5×10^6 生細胞/mL(生細胞の数は、AO/PI染色を用いて評価した)の濃度で培養培地(LeibovitzのL-15培地)に再懸濁させた。肝細胞(198 μ L)を、96ウェル非被覆プレートのウェルに移し入れ、37℃のインキュベーターに10分間入れた。試験化合物溶液を、DMSO中10mMのストックから調製し、100 μ Mとなるように50%(v/v、水中)アセトニトリル中に希釈した。試験化

50

合物試料(2 μ l)を、肝細胞の各ウェルに添加し、37℃でインキュベートした。試料(25 μ l)を、 $t=0$ 、15、30、60、60、及び120分で採取し、内部標準(100nMのアルプラゾラム、200nMのカフェイン、及び100nMのトルブタミド)を含有する6体積(150 μ l)のアセトニトリルと混合し、5分間ボルテックスし、45分間3220gで遠心分離した。一定分量(100 μ L)の上清を、100 μ Lの超純水で希釈し、混合物を、LC/MS/MS分析に使用した。全てのインキュベーションは、2連で行った。ピーク面積を、抽出イオンクロマトグラムから決定した。勾配値 k を、インキュベーション時間に対する親薬物の残存百分率の自然対数の曲線の線形回帰によって決定した。インビトロ半減期(インビトロ $t_{1/2}$)を勾配値から決定した:インビトロ $t_{1/2}=0.693/k$ 。インビトロ $t_{1/2}$ (単位:分)のインビトロ固有クリアランス(インビトロ CL_{int} 、単位: μ L/分/ 1×10^6 細胞)への変換は、以下の方程式(2連の測定の平均)を用いて行った:

$$\text{インビトロ } CL_{int} = kV/N$$

V =インキュベーション体積(0.2mL)

N =1ウェルあたりの肝細胞の数(0.1×10^6 細胞)。

【0549】

(マイクロソームクリアランスアッセイ)

ラット肝臓マイクロソーム(BioIVT)を、補助因子であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリジン酸(NADPH)及びウリジン二リン酸グルクロン酸(UDPGA)を伴って及び伴わずに用いて、試験化合物のマイクロソーム安定性を評価した。反応を、5mMの $MgCl_2$ 、0.025mg/mlのアラメチシン、及び0.5mg/mlのラット肝臓マイクロソームを含有する250 μ lの最終体積の予熱した(37℃)100mMリン酸バッファー中で行った。適切な場合には、NADPH及びUDPGAを、それぞれ、1mM及び2mMで含めた。反応を、1 μ M(終濃度)の試験化合物の添加で開始させた。ベラパミルを、陽性対照として使用した。溶液を、37℃の水浴中でインキュベートし、一定分量を、0.5、5、15、30、及び60分に採取した。反応を、内部標準(200nMのカフェイン及び100nMのトルブタミド)を含む5体積の冷アセトニトリルの添加によって停止させた。試料を、3220gで40分間遠心分離した。一定分量の上清を、超純水に1:1希釈し、次いで、LC-MS/MS分析に使用した。ピーク面積を、抽出イオンクロマトグラムから決定した。勾配値 k を、インキュベーション時間に対する親薬物の残存百分率の自然対数の曲線の線形回帰によって決定した。インビトロ半減期(インビトロ $t_{1/2}$)を勾配値から決定した:インビトロ $t_{1/2}=0.693/k$ 。インビトロ $t_{1/2}$ (分)のインビトロ固有クリアランス(インビトロ CL_{int} 、単位: μ L/分/mgタンパク質)への変換は、以下の方程式(2連の測定の平均)を用いて行った:

$$\text{インビトロ } CL_{int} = (0.693/t_{1/2}) * (\text{インキュベーションの体積}(\mu\text{l}) / \text{タンパク質の量}(\text{mg}))。$$

【0550】

(結果)

本発明の特定の化合物についての固有クリアランス値を、表4に示す。また、表4は、比較例1についての固有クリアランス値も示す。これらの結果は、本発明の特定の化合物が、比較例1と比較した場合に、向上した経口バイオアベイラビリティ及び/又は向上した全身曝露量を有することが期待され得ることを示しており、すなわち、これらは、少なくともヒト又はラット種においてより低い固有クリアランス(CL_{int})値を示した。特定の化合物は、ヒト及びラット種の双方において比較例1よりも低い固有クリアランス(CL_{int})値を示した。

(表4: 生物学の実施例3及び4の結果の概要)

10

20

30

40

50

【表 6】

実施例	溶解性 PBS uM (pH 7.4)	溶解性 FaSSIF uM	ラット肝細胞 Cl_{int} uL/ 分/ 10^6 細胞*	ラット肝臓 ミクロソーム Cl_{int} uL/分/mg*	ヒト肝細胞 Cl_{int} uL/分/ 10^6 細胞s*
比較例 1	0.9	4	89	43	13
1	22.2			106	
3	1.75				
4	0.31				
5	6.78	66	27	17	
6	3.71	16	53.3	17	<3
7	1.4	22.5	27	6.5	7.63
8	33.64	219.97	46	13	
9	0.6				
10	4.7	74	21.1	13	3.3
13	5.3				

10

20

30

40

50

実施例	溶解性 PBS uM (pH 7.4)	溶解性 FaSSIF uM	ラット肝細胞 Cl _{int} uL/ 分/ 10 ⁶ 細胞*	ラット肝臓 ミクロソーム Cl _{int} uL/分/mg*	ヒト肝細胞 Cl _{int} uL/分/10 ⁶ 細胞s*
14	16				
15	0.03				
17	0.15				
18	1.11			23	
19	134.23	196.48	9.1	20.04	4.02
20		210.47	11.9		6.08
21	25.99			38.04	
22	0.4		26.12	9.85	16.2
23	6.13		35.74	9.8	17.4
25	3.69		36.3	52.88	21.8
26			87.55		
27		43.13			9.60
28			73.64		
29	33.48	69.83	16.1		
30	5.73	135.43	12.08		18.1
35		258.2			8.33
36	65.93		9.41		7.26
37		2.95	87.63		18.9
47	0.5			36.8	4.78
50		23.7	47.81		15.59
51			48.08		11.02
54		21.97	39.38		10.79
65c		9.2	37.9		9.4
66			36.1		25.4
67			73.3		42.1
68		61.7	34.9		12
69		180.7	73		17.9
70		18.4	70.1		24.6
71		19.94	72		8.9
72		24.4	77		11.3
73		37.5	73.5		7.7
74	1.2				

10

20

30

40

50

実施例	溶解性 PBS uM (pH 7.4)	溶解性 FaSSIF uM	ラット肝細胞 Cl _{int} uL/ 分/ 10 ⁶ 細胞*	ラット肝臓 ミクロソーム Cl _{int} uL/分/mg*	ヒト肝細胞 Cl _{int} uL/分/10 ⁶ 細胞s*
91		86			
93		151			
94		43			
95		76	5		3
96		14	13		6
97		35			
98			7		9
107					
108					
109					
110			307		45
111					
112					
113		8	3		3
114		19	76		3
115					
116					
117		86			3

* 2 回の実験からの平均値。

【 0 5 5 1 】

(結 論)

生物学の実施例 1 及び 2 の結果は、試験された本発明の化合物が、mPTP アッセイの範囲内で mPTP の阻害剤であることを示している。また、試験された本発明の化合物は、比較例 1 と比較して低下した CYP2D6 の阻害も示した。生物学の実施例 3 及び 4 の結果は、本発明の特定の化合物が、比較例 1 と比較して向上した溶解性及び / 又は低下した固有クリアランスを示し、従って、比較例 1 と比較して、向上した経口バイオアベイラビリティ及び / 又は向上した全身曝露量を示すことが期待されることを示している。

【 0 5 5 2 】

従って、本発明の化合物は、有用な医薬、特に、mPTP の阻害が治療的又は予防的効果をもたらす疾患及び障害の治療又は予防に有用な医薬であると考えられる。

【 0 5 5 3 】

文脈上、そうでないことが必要とされる場合を除き、本明細書及びそれに続く特許請求の範囲の全体にわたり、「を含む (comprise)」という語並びに、例えば、「を含む (comprises)」及び「を含む (comprising)」などの変形は、述べられたインテジャー (integer)、工程、インテジャーの群、又は工程の群を含むこと含意するが、任意の他のインテジャー、工程、インテジャーの群、又は工程の群を除外することを含意するものではないと理解されるものとする。

【 0 5 5 4 】

本明細書及び特許請求の範囲がその一部を成す本出願は、任意の後の出願に関する優先権の基礎として用いられ得る。そのような後の出願の特許請求の範囲は、本明細書に記載される任意の特徴又は特徴の組合せを対象とし得る。これらは、物、組成物、製造方法、又は使用クレームの形態をとり得、かつ、一例としてのものでありかつ限定するものではないが、下記の特許請求の範囲を含み得る。

【 0 5 5 5 】

本明細書で引用される、特許及び特許出願を含むがこれらに限定されない全ての刊行物は、各個の刊行物が、完全に記載されているかのように本明細書に引用により組み込まれているものと具体的にかつ個別に示されているかのように、引用により本明細書に組み込まれている。

10

【 0 5 5 6 】

(参考文献)

【表 7】

Yu et al., TDP-43 Triggers Mitochondrial DNA Release via mPTP to Activate cGAS/STING in ALS, Cell, Volume 183, Issue 3, 2020, pages 636-649.e18.

Jang et al., Proximal tubule cyclophilin D mediates kidney fibrogenesis in obstructive nephropathy, 2021, American Journal of Physiology: Renal physiology, doi: 10.1152/ajprenal.00171.2021. Epub ahead of print. PMID: 34396791.

20

Plyte et al., Cinnamic Anilides as New Mitochondrial Permeability Transition Pore Inhibitors Endowed with Ischemia-Reperfusion Injury Protective Effect in Vivo, J. Med Chem. 2014, 57, 5333-47

Chen et al., Probing Mitochondrial Permeability Transition Pore Activity in Nucleated Cells and Platelets by High-Throughput Screening Assays Suggests Involvement of Protein Phosphatase 2B in Mitochondrial Dynamics, Assay and Drug Development Technologies, 2018, 16, 445-45.

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/050493

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **C07D209/34 C07D231/56 C07D249/18 C07D263/54 C07D277/62**
C07D403/12 C07D407/12 A61K31/352 A61K31/404 A61K31/416
A61K31/4192 A61K31/428 A61P25/00

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 A61K

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, WPI Data, 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	JP 2006 160916 A (FUJI PHOTO FILM CO LTD) 22 June 2006 (2006-06-22) paragraph 66, compound 8 ----- -/--	1-31

☒ 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

2 June 2023

Date of mailing of the international search report

07/08/2023

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beyss-Kahana, Ellen

2

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/050493

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEN MAO XIANG ET AL: "Probing Mitochondrial Permeability Transition Pore Activity in Nucleated Cells and Platelets by High-Throughput Screening Assays Suggests Involvement of Protein Phosphatase 2B in Mitochondrial Dynamics", ASSAY AND DRUG DEVELOPMENT TECHNOLOGIES, vol. 16, no. 8, 1 December 2018 (2018-12-01), pages 445-455, XP055848095, US ISSN: 1540-658X, DOI: 10.1089/adt.2018.872 Retrieved from the Internet: URL:https://www.liebertpub.com/doi/pdf/10.1089/adt.2018.872> cited in the application figure 3 -----	1-31
A	WO 2010/049768 A1 (CONGENIA SRL [IT]; FANCELLI DANIELE [IT] ET AL.) 6 May 2010 (2010-05-06) cited in the application claims; examples -----	1-31
A	Song Yonghong ET AL: "Design and synthesis of factor Xa inhibitors and their prodrugs", Bioorganic & medicinal chemistry letters, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 297-300, XP055848774, Oxford DOI: 10.1016/S0960-894X(02)00921-6 Retrieved from the Internet: URL:https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960894X02009216/pdf?md5=f6377183b7df5153080a68f535e170fb&pid=1-s2.0-S0960894X02009216-main.pdf [retrieved on 2021-10-07] table 3, compound 18 -----	1-31
A	WO 2019/196714 A1 (UNIV EAST CHINA SCIENCE & TECH [CN]) 17 October 2019 (2019-10-17) examples -----	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2023/050493

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims.; it is covered by claims Nos.:
1-31

30

40

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2023/050493

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-31

A compound according to formula (I)

2. claim: 32

A compound according to formula (II)

3. claims: 33, 34

Compound according to formulae (IV), (VI)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/CB2023/050493

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
JP 2006160916	A	22-06-2006	NONE	
WO 2010049768	A1	06-05-2010	AU 2009309378 A1	06-05-2010
			BR PI0920506 A2	27-09-2016
			CA 2741433 A1	06-05-2010
			CL 2011000903 A1	11-11-2011
			CN 102264693 A	30-11-2011
			DK 2349982 T3	02-11-2015
			EA 201170607 A1	30-12-2011
			EP 2179984 A1	28-04-2010
			EP 2349982 A1	03-08-2011
			ES 2552051 T3	25-11-2015
			HK 1164274 A1	21-09-2012
			HU E026249 T2	28-06-2016
			IL 212250 A	30-11-2015
			JP 5670338 B2	18-02-2015
			JP 2012506852 A	22-03-2012
			JP 2015003921 A	08-01-2015
			KR 20110089852 A	09-08-2011
			NZ 592224 A	28-09-2012
			PL 2349982 T3	29-02-2016
			PT 2349982 E	23-11-2015
			SI 2349982 T1	31-12-2015
			UA 105018 C2	10-04-2014
			US 2011195977 A1	11-08-2011
			US 2013245019 A1	19-09-2013
			WO 2010049768 A1	06-05-2010
			ZA 201103047 B	28-12-2011
WO 2019196714	A1	17-10-2019	CN 110357789 A	22-10-2019
			WO 2019196714 A1	17-10-2019

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/14 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 25/08 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/06 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 19/10 (2006.01)
 A 6 1 P 19/08 (2006.01)
 A 6 1 P 1/18 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 C 0 7 D 249/18 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4192(2006.01)
 C 0 7 D 277/68 (2006.01)
 A 6 1 K 31/428(2006.01)
 A 6 1 K 31/404(2006.01)
 C 0 7 D 209/96 (2006.01)
 A 6 1 K 31/403(2006.01)
 C 0 7 D 263/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/423(2006.01)
 C 0 7 D 235/26 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184(2006.01)
 C 0 7 D 231/56 (2006.01)
 A 6 1 K 31/416(2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/14
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 25/08
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/06
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 19/10
 A 6 1 P 19/08
 A 6 1 P 1/18
 A 6 1 P 13/12
 C 0 7 D 249/18
 A 6 1 K 31/4192
 C 0 7 D 277/68
 A 6 1 K 31/428
 A 6 1 K 31/404
 C 0 7 D 209/96
 A 6 1 K 31/403
 C 0 7 D 263/58
 A 6 1 K 31/423
 C 0 7 D 235/26
 A 6 1 K 31/4184
 C 0 7 D 231/56
 A 6 1 K 31/416
 C 0 7 D 231/56
 C 0 7 D 405/12
 C 0 7 D 413/12
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/4439
 A 6 1 K 31/496
 A 6 1 K 45/00

C S P

B

A

C

,MC,ME,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,C
 O,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,I
 R,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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. テフロン

(72)発明者 リチャード ラター

英国 エスジー 1 2 エフエックス ハーツ スティーブニッジ スティーブニッジ バイオサイエンス
 カタリスト グネルス ウッド ロード エヌアールジー セラピューティクス エルティーディー

(72)発明者 ジャン クラゴウスキ

英国 エスダブリュー 1 ブイ 1 イーージェイ ロンドン ボクスホール ブリッジ ロード 2 1 5 パ
 ーキンソン'ズ ユーケー

(72)発明者 リチャード モーフィー

英国 エスダブリュー 1 ブイ 1 イーージェイ ロンドン ボクスホール ブリッジ ロード 2 1 5 パ
 ーキンソン'ズ ユーケー

(72)発明者 タミー ラドウワヘッティ

-
- 英国 シーエフ 2 4 5 ジェイキュー カーディフ ネットルフォールド ロード ディ オールド グラ
スワークス ファーマロン ユーケー リミテッド
- (72)発明者 ジョン マクリーン
- 英国 シーエフ 2 4 5 ジェイキュー カーディフ ネットルフォールド ロード ディ オールド グラ
スワークス ファーマロン ユーケー リミテッド
- (72)発明者 ムスタファ モログル
- 英国 シーエフ 2 4 5 ジェイキュー カーディフ ネットルフォールド ロード ディ オールド グラ
スワークス ファーマロン ユーケー リミテッド
- (72)発明者 エリック タルボット
- 英国 シーエフ 2 4 5 ジェイキュー カーディフ ネットルフォールド ロード ディ オールド グラ
スワークス ファーマロン ユーケー リミテッド
- (72)発明者 マイケル ローリー
- 英国 エスダブリュー 1 ブイ 1 イー ジェイ ロンドン ボクスホール ブリッジ ロード 2 1 5 パ
ーキンソン'ズ ユーケー
- (72)発明者 クリストファー ジー. トムソン
- 英国 シーエフ 2 4 5 ジェイキュー カーディフ ネットルフォールド ロード ディ オールド グラ
スワークス ファーマロン ユーケー リミテッド
- F ターム (参考) 4C084 AA19 MA02 NA05 ZA01 ZA06 ZA15 ZA16 ZA18 ZA33 ZA36
ZA66 ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZC41
- 4C086 AA01 AA02 AA03 BC13 BC37 BC39 BC50 BC61 BC70 BC84
GA02 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA06 ZA15 ZA16
ZA18 ZA33 ZA36 ZA66 ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZC41