

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7531492号
(P7531492)

(45)発行日 令和6年8月9日(2024.8.9)

(24)登録日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00 3 1 1
A 6 1 K	31/519(2006.01)	C 0 7 D	519/00 C S P
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/5383(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5383
請求項の数 16 (全69頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-534990(P2021-534990)	(73)特許権者	591003013
(86)(22)出願日	令和1年12月19日(2019.12.19)		エフ． ホフマンーラ ロシュ アーゲー
(65)公表番号	特表2022-514300(P2022-514300 A)		F． HOFFMANN-LA ROCH
			E AKTIENGESSELLSCHA
(43)公表日	令和4年2月10日(2022.2.10)		FT
(86)国際出願番号	PCT/EP2019/086151		スイス・シーエイチー 4 0 7 0 パーゼル
(87)国際公開番号	WO2020/127624		・グレンツアーヘルストラツセ 1 2 4
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)	(74)代理人	100118902
審査請求日	令和4年12月16日(2022.12.16)		弁理士 山本 修
(31)優先権主張番号	PCT/CN2018/122365	(74)代理人	100106208
(32)優先日	平成30年12月20日(2018.12.20)		弁理士 宮前 徹
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100196508
			弁理士 松尾 淳一
		(74)代理人	100188374
			弁理士 一宮 維幸
		最終頁に続く	

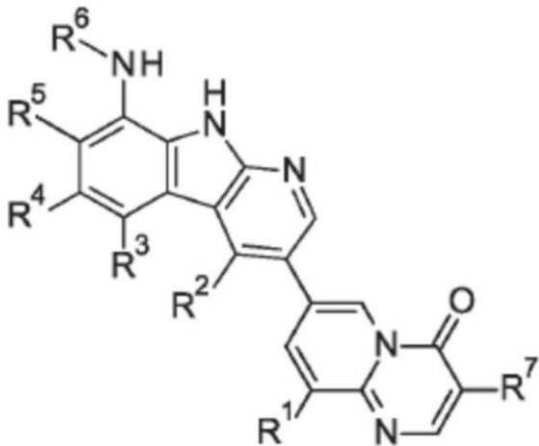
(54)【発明の名称】 細菌感染症の処置および予防のためのオキサピリド [1, 2-a] ピリミジン化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I) の化合物であって、

【化1】



(I)、

式中、

R¹が、H；(C₁～6アルキル)₂アミノC₁～6アルキル；C₁～6アルコキシ；C₁～6アルコキシC₁～6アルキル(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキル；C₁～6アルキル；C₁～6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルC₁～6アルキル；モルホリニル；モルホリニルC₁～6アルキルまたはピロリジニルC₁～6アルキルであり、

R²が、((C₁～6アルキル)₂アミノ)C₁～6アルキルハロピロリジニル；((C₁～6アルキル)₂アミノ)C₁～6アルキルピロリジニル；(C₁～6アルキル)₂アミノ；(C₁～6アルキル)₂アミノピロリジニル；C₁～6アルコキシC₁～6アルキル(C₁～6アルキル)アミノ；C₁～6アルコキシC₁～6アルキル(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキルピロリジニル；C₁～6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリル；C₃～7シクロアルキル；C₃～7シクロアルキル(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキルピロリジニル；シアノ；ハロC₁～6アルキル(C₁～6アルキル)アミノ；ハロC₁～6アルキル(C₁～6アルキル)アミノC₁～6アルキルピロリジニル；ハロC₁～6アルキルピラゾリル；ハロピロリジニル；ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル；モルホリニル；フェニルピロリジニル、もしくはピロリジニルであり、

R³が、Hもしくはハロゲンであり、

R⁴が、Hもしくはハロゲンであり、

R⁵が、Hもしくはハロゲンであり、

R⁶が、C₁～6アルキルであり、

R⁷が、カルボキシである、化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R¹が、H；ジメチルアミノメチル；メトキシ；メトキシエチル(メチル)アミノメチル；メチル；メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルメチル；モルホリニル；モルホリニルメチル、もしくはピロリジニルメチルであり、

R²が、(ジメチルアミノ)メチル(ジフルオロ)ピロリジニル；(ジメチルアミノ)メチル(フルオロ)ピロリジニル；ジメチルアミノ)メチルピロリジニル；シアノ；シクロプロピル；シクロプロピル(メチル)アミノメチルピロリジニル；ジフルオロエチル(メチル)アミノメチルピロリジニル；ジフルオロピロリジニル；ジメチルアミノ；ジメチルアミノピロリジニル；ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル；メトキシエチル(メチル)アミノ；メトキシエチル(メチル)アミノメチルピロリジニル；メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリル；モルホリニル；フェニルピロリジニル；ピロリジニル；トリフルオロエチル(メチル)アミノ、もしくはトリフルオロメチルピラゾリルであり、

R³が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁴が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁵が、Hもしくはフルオロであり、

R⁶が、メチルもしくはエチルであり、

R⁷が、カルボキシである、請求項1の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R¹が、Hである、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R²が、C₁～6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルもしくは(C₁～6アルキル)₂アミノである、請求項1もしくは3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R²が、メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルもしくはジメチルアミノである、請求項4に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R¹が、Hであり、

R²が、C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルもしくは(C₁~6アルキル)₂アミノであり、

R³が、Hもしくはハロゲンであり、

R⁴が、Hもしくはハロゲンであり、

R⁵が、Hもしくはハロゲンであり、

R⁶が、C₁~6アルキルであり、

R⁷が、カルボキシである、請求項1に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R¹が、Hであり、

R²が、メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルもしくはジメチルアミノであり、

R³が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁴が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁵が、Hもしくはフルオロであり、

R⁶が、メチルであり、

R⁷が、カルボキシである、請求項6に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-メトキシ-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-ピロリジン-1-イル]-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[5, 6-ジフルオロ-4-(5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロール-1-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-(5, 6-ジフルオロ-4-(メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ

10

20

30

40

50

) - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (5, 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 4 - モルホリノ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (6 - フルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 4 - モルホリノ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (4 - (ジメチルアミノ) - 6, 7 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

10

7 - (6, 7 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 4 - モルホリノ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (5, 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 4 - モルホリノ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 9 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (5, 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 4 - (ピロリジン - 1 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 9 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

20

7 - (6 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (4 - (ジメチルアミノ) - 5, 7 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (4 - (3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (5, 6 - ジフルオロ - 4 - (3 - ((2 - メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

30

7 - (4 - (3 - ((2, 2 - ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 5, 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (4 - (3 - ((シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

40

7 - [4 - [4 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 3, 3 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - イル] - 5, 6 - ジフルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル] - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (5 - クロロ - 4 - (ジメチルアミノ) - 6 - フルオロ - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

7 - (5, 6 - ジフルオロ - 4 - ((2 - メトキシエチル)(メチル)アミノ) - 8 - (メチルアミノ) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 3 - イル) - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボン酸;

50

7- (6-フルオロ-8- (メチルアミノ) -4- (3-フェニルピロリジン-1-イル) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

(S) -7- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) ピロリジン-1-イル) -6, 7-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

(R) -7- (4- (3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イル) -6, 7-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- (5, 6-ジフルオロ-4- (ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) -8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸とギ酸の化合物;

10

7- [8- (エチルアミノ) -6-フルオロ-4- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [8- (エチルアミノ) -6-フルオロ-4- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

20

8- [8- (エチルアミノ) -6-フルオロ-4- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [5, 6-ジフルオロ-4- (5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ [2, 3-c] ピロール-1-イル) -8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [4-シアノ-6-フルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

30

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- (モルホリノメチル) -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- [[2-メトキシエチル (メチル) アミノ] メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-9- (ピロリジン-1-イルメチル) ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

40

7- [5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -4-ピロリジン-1-イル-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- (モルホリノメチル) -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- (4- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -6-フルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸;

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- [(5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ [2, 3-c] ピロール-1-イル) メチル] -4-オ

50

キソープリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；および

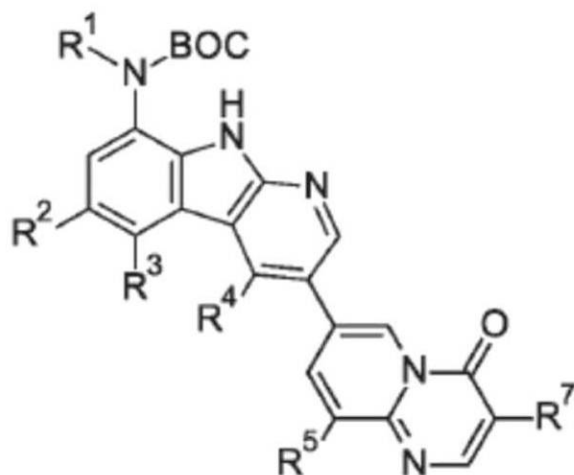
7- [4-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-メチル-4-オキソープリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

式 (I i)、

【化 2】



(I i)、

の化合物の酸との反応を含み、式中、 $R^1 \sim R^7$ が、請求項 1～7 のいずれか一項のよ
うに定義され、前記酸が、トリフルオロ酢酸である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載
の化合物の調製のためのプロセス。

【請求項 10】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学
的組成物。

【請求項 11】

請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、治療
的に不活性な担体と、を含む、薬学的組成物。

【請求項 12】

DNA ジャイレースまたはトポイソメラーゼ IV 阻害剤としての使用のための、請求項
1～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成
物。

【請求項 13】

DNA ジャイレースおよびトポイソメラーゼ IV 阻害剤としての使用のための、請求項
1～8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成
物。

【請求項 14】

細菌感染症の処置または予防のための、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の化合物ま
たはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物。

【請求項 15】

細菌感染症の処置または予防のための医薬の調製のための、請求項 1～8 のいずれか一
項に記載の化合物の使用。

【請求項 16】

非ヒト哺乳動物における細菌感染症の処置または予防のための方法であって、有効量の請
求項 1～8 のいずれか一項で定義される化合物またはその薬学的に許容される塩を投与す

ることを含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳動物の処置および／または予防に有用な有機化合物、特に細菌感染症の処置および／または予防に有用なDNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIVの阻害剤に関する。

【0002】

細菌感染症は、抗菌薬が最終的にそれらが使用される細菌に耐性を生じさせるため、継続的な医学的問題を引き起こす。事実上全ての現在の抗生物質に対する細菌耐性が高まっている。抗生物質耐性の多くの形態は、国際的な境界を越えて、驚くべき速度で広がる可能性さえある。そのため、新規なクラスの抗菌化合物が緊急に必要とされている。

【0003】

抗菌薬開発のターゲットの1つは、細胞の生命に不可欠なDNAジャイレースとトポイソメラーゼIV（細菌のIIA型トポイソメラーゼ）であり、DNAの複製、転写、組換えに起因するDNAトポロジーの問題を解決する。DNAジャイレースは、DNAスーパーコイル形成を制御し、複製中などにDNA鎖がねじれていないときに発生するトポロジーストレスを緩和する。トポイソメラーゼIVは、主にDNA複製の終了時にリンクされた染色体二量体を分解する。どちらの酵素も二本鎖DNA破損を引き起こす可能性がある。2番目のDNA鎖が破損し、破損した鎖を再結合する。両方の酵素の活性は、ATPの結合と加水分解によって駆動される。細菌のDNAジャイレースは、2つのA（GyrA）サブユニットと2つのB（GyrB）サブユニットで構成されている。DNAの結合と切断はGyrAに関連しているが、ATPはGyrBに結合して加水分解される。細菌のトポイソメラーゼIVも、2つのC（ParC）サブユニットと2つのE（ParE）サブユニットからなるヘテロ四量体である。後者のサブユニットは、酵素の触媒的代謝回転に必要なエネルギーを供給するために、GyrBのようにATPに結合する。

【0004】

DNAジャイレースとトポイソメラーゼIVの阻害は、広範囲の抗生物質の開発に対する可能性を有する。酵素は、グラム陽性およびグラム陰性病原体の広範囲にわたり、高度に保存されている。そのような作用機序を示した抗生物質には2つのクラスがある。1番目は、キノロンによってよく表され、切断されたDNA-酵素複合体を安定化することによってGyrAおよびParCサブユニットを阻害し、したがって全体的なジャイレース機能を阻害し、細胞死をもたらす。2番目のクラスで唯一市販されている薬剤であるノボビオシンは、酵素のATPase活性をブロックすることによってその効果を発揮する。ノボビオシンは1950年代に同定された。しかし、その使用は急速に減少し、主に多くの細菌株での透過性の低さ、自発的耐性発現の上昇、ならびにペニシリナーゼ安定ペニシリンおよび1960年代と1970年代における最初のセファロスポリンなどの、より効果的な薬剤の開発により、最終的に市場から撤退した。

【0005】

最近、DNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIVの強力な阻害が、酵素の阻害剤で処理された細菌株の低耐性発現に重要であることが認識されている。広く使用されているキノロンと比較して作用機序が異なる細菌DNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIVの阻害剤は、最小限の交差耐性を示し、過去数年間で大幅に増加したキノロン耐性と戦うのに潜在的に有用であろう。

【発明の概要】

【0006】

本発明は、式（I）の新規な化合物であって、

10

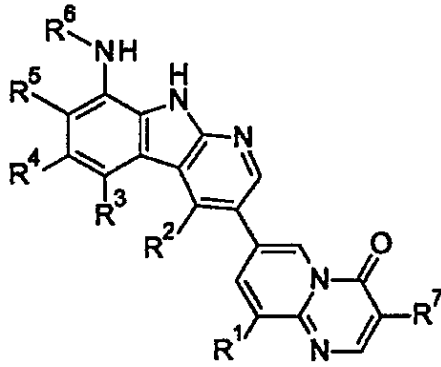
20

30

40

50

【化 1】



(1)、

式中、

R^1 が、H；(C₁~6アルキル)₂アミノ C₁~6アルキル；C₁~6アルコキシ；C₁~6アルコキシ C₁~6アルキル (C₁~6アルキル) アミノ C₁~6アルキル；C₁~6アルキル；C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリル C₁~6アルキル；モルホリニル；モルホリニル C₁~6アルキルまたはピロリジニル C₁~6アルキルであり、

R^2 が、((C₁~6アルキル)₂アミノ) C₁~6アルキルハロピロリジニル；((C₁~6アルキル)₂アミノ) C₁~6アルキルピロリジニル；(C₁~6アルキル)₂アミノ；(C₁~6アルキル)₂アミノピロリジニル；C₁~6アルコキシ C₁~6アルキル (C₁~6アルキル) アミノ；C₁~6アルコキシ C₁~6アルキル (C₁~6アルキル) アミノ C₁~6アルキルピロリジニル；C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリル；C₃~7シクロアルキル；C₃~7シクロアルキル (C₁~6アルキル) アミノ C₁~6アルキルピロリジニル；シアノ；ハロ C₁~6アルキル (C₁~6アルキル) アミノ；ハロ C₁~6アルキル (C₁~6アルキル) アミノ C₁~6アルキルピロリジニル；ハロ C₁~6アルキルピラゾリル；ハロピロリジニル；ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル；モルホリニル；フェニルピロリジニルまたはピロリジニルであり、

R^3 が、Hまたはハロゲンであり、

R^4 が、Hまたはハロゲンであり、

R^5 が、Hまたはハロゲンであり、

R^6 が、C₁~6アルキルであり、

R^7 が、カルボキシである、新規な化合物、

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0007】

本発明の目的は、式(I)の新規な化合物、その製造、本発明による化合物に基づく医薬、ならびに細菌感染症を処置または予防するための式(I)の化合物の使用である。DNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼIV阻害剤としての式(I)の化合物の使用もまた、本発明の目的の1つである。式(I)の化合物は、優れた抗菌活性、良好な溶解性、良好なC₅₀プロファイル、改善されたミクロソーム安定性および／または改善されたPKプロファイルを示した。

【発明を実施するための形態】

【0008】

別段の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。さらに、以下の定義は、本発明を説明するために使用される様々な用語の意味および範囲を説明および定義するために示されている。

【0009】

定義

「C₁～₆アルキル」という用語は、1～6個、特に1～4個の炭素原子を含む飽和、直鎖、または分枝鎖のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどを意味する。特定の「C₁～₆アルキル」基は、メチル、エチル、およびプロピルである。

【0010】

「C₁～₆アルコキシ」という用語は、C₁～₆アルキル-O-を意味する。C₁～₆アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、およびtert-ブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。特定の「C₁～₆アルコキシ」基は、メトキシ、エトキシおよびイソプロポキシである。

10

【0011】

「ハロゲン」および「ハロ」という用語は、本明細書で互換的に使用され、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味する。

【0012】

「ハロC₁～₆アルキル」という用語は、アルキル基の水素原子の少なくとも1つが、同じまたは異なるハロゲン原子、特にフルオロ原子で置き換えられているアルキル基を意味する。ハロC₁～₆アルキルの例としては、モノフルオロメチル、ジフルオロメチル、もしくはトリフルオロメチル、モノフルオロエチル、ジフルオロエチル、もしくはトリフルオロエチル、またはモノフルオロプロピル、ジフルオロプロピル、もしくはトリフルオロプロピル、例えば3,3,3-トリフルオロプロピル、2-フルオロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、およびトリフルオロエチルが挙げられる。

20

【0013】

「ハロピロリジニル」という用語は、ハロゲンで1回、2回または3回置換されたピロリジニルを意味する。ハロピロリジニルの例としては、ジフルオロピロリジニルが挙げられるが、これに限定されない。

【0014】

「薬学的に許容される塩」という用語は、生物学的にまたは他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容される塩は、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。

30

【0015】

「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸などの無機酸と、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸 (malonic acid)、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、およびサリチル酸などの有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族 (araliphatic)、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸類から選択される有機酸とで形成されるような薬学的に許容される塩を意味する。

40

【0016】

「薬学的に許容される塩基付加塩」という用語は、有機塩基または無機塩基で形成されるような薬学的に許容される塩を意味する。許容される無機塩基の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、およびアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容される有機非毒性塩基から誘導される塩としては、天然の置換アミン、環状アミン、および塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメ

50

タミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、およびポリアミン樹脂を含む、第一級、第二級、および第三級アミン、置換アミンの塩が挙げられる。

【0017】

「治療有効量」という用語は、対象に投与されると、(i) 特定の疾患、状態、もしくは障害を治療もしくは予防する、(ii) 特定の疾患、状態、もしくは障害のうちの1つ以上の症状を減衰、改善、もしくは排除する、または (iii) 本明細書に記載の特定の疾患、状態、もしくは障害のうちの1つ以上の症状の発症を予防もしくは遅延させる、本発明の化合物または分子の量を意味する。治療有効量は、化合物、治療される病状、治療される疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、投与の経路および形態、主治医または獣医師の判断、ならびに他の要因に応じて異なる。

10

【0018】

「薬学的組成物」という用語は、治療有効量の活性薬学的成分と、薬学的に許容される賦形剤を含み、それを必要とする哺乳動物、例えばヒトに投与される混合物または溶液を意味する。

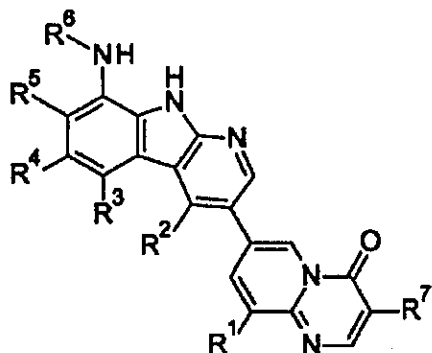
【0019】

DNAジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼⅤの阻害剤

本発明は、式(I)の化合物であって、

20

【化2】



30

(I)、

式中、

R¹が、H；(C₁~6アルキル)₂アミノC₁~6アルキル；C₁~6アルコキシ；C₁~6アルコキシC₁~6アルキル(C₁~6アルキル)アミノC₁~6アルキル；C₁~6アルキル；C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルC₁~6アルキル；モルホリニル；モルホリニルC₁~6アルキルまたはピロリジニルC₁~6アルキルであり、

40

R²が、((C₁~6アルキル)₂アミノ)C₁~6アルキルハロピロリジニル；((C₁~6アルキル)₂アミノ)C₁~6アルキルピロリジニル；(C₁~6アルキル)₂アミノ；(C₁~6アルキル)₂アミノピロリジニル；C₁~6アルコキシC₁~6アルキル(C₁~6アルキル)アミノ；C₁~6アルコキシC₁~6アルキル(C₁~6アルキル)アミノC₁~6アルキルピロリジニル；C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリル；C₃~7シクロアルキル；C₃~7シクロアルキル(C₁~6アルキル)アミノC₁~6アルキルピロリジニル；シアノ；ハロC₁~6アルキル(C₁~6アルキル)アミノ；ハロC₁~6アルキル(C₁~6アルキル)アミノC₁~6アルキルピロリジニル；ハロC₁~6アルキルピラゾリル；ハロピロリジニル；ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル；モルホリニル；フェ

50

ニルピロリジニルまたはピロリジニルであり、

R³が、Hまたはハロゲンであり、

R⁴が、Hまたはハロゲンであり、

R⁵が、Hまたはハロゲンであり、

R⁶が、C₁~6アルキルであり、

R⁷が、カルボキシである、化合物、

またはその薬学的に許容される塩に関する。

【0020】

本発明のさらなる実施形態は、(ii)式(I)の化合物であって、式中、

R¹が、H；ジメチルアミノメチル；メトキシ；メトキシエチル（メチル）アミノメチル；メチル；メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルメチル；モルホリニル；モルホリニルメチルまたはピロリジニルメチルであり、

R²が、（ジメチルアミノ）メチル（ジフルオロ）ピロリジニル；（ジメチルアミノ）メチル（フルオロ）ピロリジニル；ジメチルアミノ）メチルピロリジニル；シアノ；シクロプロピル；シクロプロピル（メチル）アミノメチルピロリジニル；ジフルオロエチル（メチル）アミノメチルピロリジニル；ジフルオロピロリジニル；ジメチルアミノ；ジメチルアミノピロリジニル；ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8（1H）-イル；メトキシエチル（メチル）アミノ；メトキシエチル（メチル）アミノメチルピロリジニル；メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリル；モルホリニル；フェニルピロリジニル；ピロリジニル；トリフルオロエチル（メチル）アミノまたはトリフルオロメチルピラゾリルであり、

R³が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁴が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁵が、Hもしくはフルオロであり、

R⁶が、メチルまたはエチルであり、

R⁷が、カルボキシである、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0021】

本発明のさらなる実施形態は、(iii)(i)に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R¹がHである。

【0022】

本発明のさらなる実施形態は、(iv)(i)または(iii)に記載の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R²が、C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルまたは(C₁~6アルキル)₂アミノである。

【0023】

本発明のさらなる実施形態は、(v)(iv)に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、R²はメチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルまたはジメチルアミノである。

【0024】

本発明のさらなる実施形態は、(vi)(i)に記載の式(I)の化合物であって、式中、

R¹が、Hであり、

R²が、C₁~6アルキル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルまたは(C₁~6アルキル)₂アミノであり、

R³が、Hまたはハロゲンであり、

R⁴が、Hまたはハロゲンであり、

R⁵が、Hまたはハロゲンであり、

R⁶が、C₁~6アルキルであり、

R⁷が、カルボキシである、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0025】

本発明のさらなる実施形態は、(vii) (vi)に記載の式(I)の化合物であって、式中、

R¹が、Hであり、

R²が、メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロリルまたはジメチルアミノであり、

R³が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁴が、H、クロロ、もしくはフルオロであり、

R⁵が、Hもしくはフルオロであり、

R⁶が、メチルであり、

R⁷が、カルボキシである、化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0026】

本発明の別の実施形態は、(viii)以下の

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-メトキシ-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[4-(ジメチルアミノ)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-ピロリジン-1-イル]-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-[5, 6-ジフルオロ-4-(5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[2, 3-c]ピロール-1-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-(5, 6-ジフルオロ-4-(メチル(2, 2, 2-トリフルオロエチル)アミノ)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-(5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-(6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド[2, 3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1, 2-a]ピリミジン-3-カルボン酸；

7-(4-(ジメチルアミノ)-6, 7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-

10

20

30

40

50

ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(6, 7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 9-(ジメチルアミノ)メチル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-(ピロリジン-1-イル)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 9-(ジメチルアミノ)メチル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(4-(ジメチルアミノ)-5, 7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(4-(3-(ジメチルアミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(5, 6-ジフルオロ-4-(3-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(4-(3-(2, 2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(4-(3-(シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-[4-[4-(ジメチルアミノ)メチル]-3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル]-5, 6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(5-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(5, 6-ジフルオロ-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

7-(6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-4-(3-フェニルピロリジン-1-イル)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

(S)-7-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-6, 7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

(R)-7-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6, 7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a]] ピリミジン-3-カルボン酸;

10

20

30

40

50

7- (5, 6-ジフルオロ-4- (ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) -イル) -8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸とギ酸の化合物；

7- [8- (エチルアミノ) -6-フルオロ-4- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [8- (エチルアミノ) -6-フルオロ-4- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

8- [8- (エチルアミノ) -6-フルオロ-4- [3- (トリフルオロメチル) ピラゾール-1-イル] -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [5, 6-ジフルオロ-4- (5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ [2, 3-c] ピロール-1-イル) -8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [4-シアノ-6-フルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- (モルホリノメチル) -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- [[2-メトキシエチル (メチル) アミノ] メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-9- (ピロリジン-1-イルメチル) ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -4-ピロリジン-1-イル-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- (モルホリノメチル) -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- (4- (3, 3-ジフルオロピロリジン-1-イル) -6-フルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル) -4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9- [(5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ [2, 3-c] ピロール-1-イル) メチル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；および

7- [4-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸；から選択される式 (I) の化合物、

またはその薬学的に許容される塩である。

【0027】

合成

スキーム 1

10

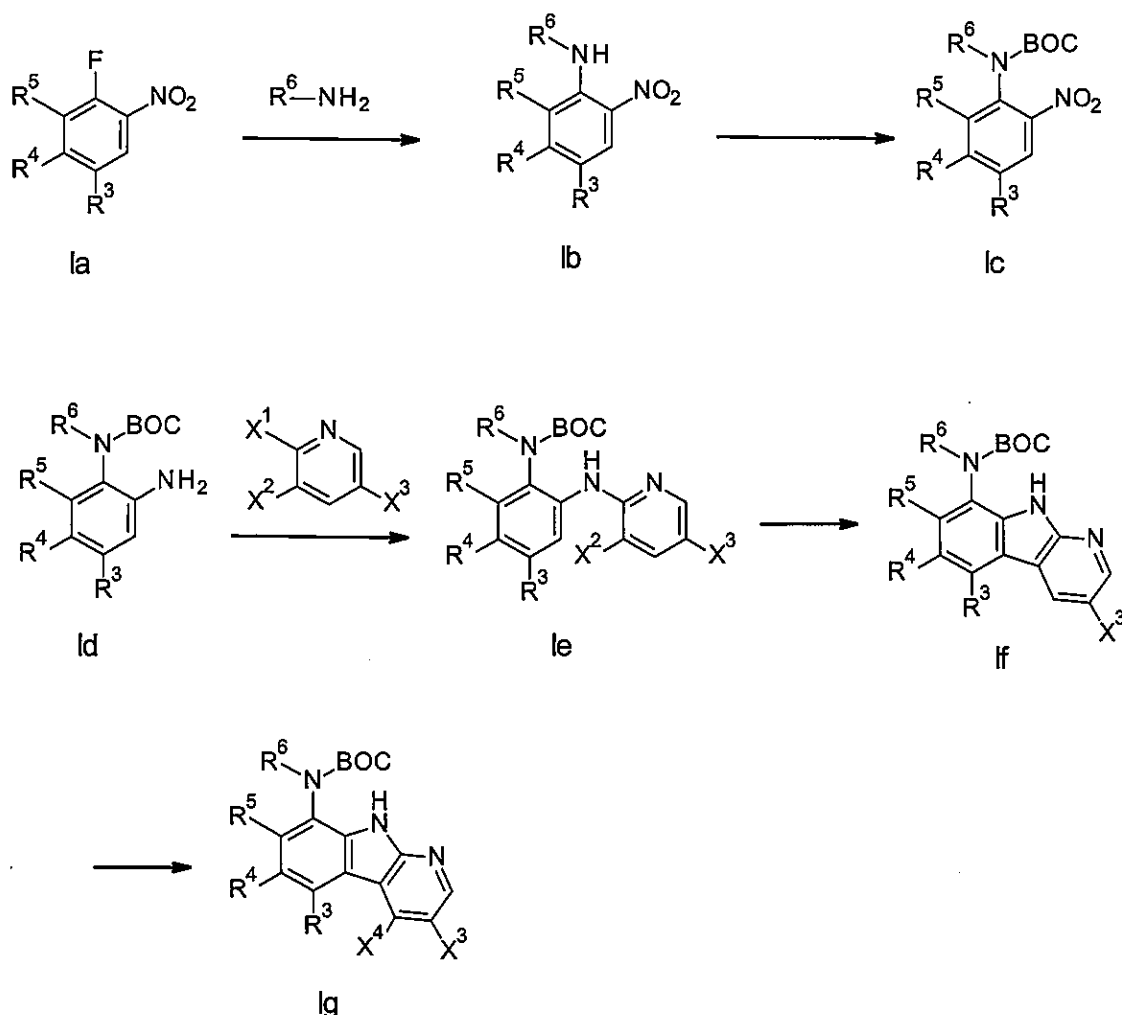
20

30

40

50

【化 3】



X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 は、ハロゲンである。

【0028】

式(Ig)の化合物は、スキーム1に従って調製することができる。オルトフルオロニトロベンゼン(Ia)をアミン R^6-NH_2 で求核置換すると、アニリン(Ib)が得られる。アニリン(Ib)は、ジ-tert-ブチルカーボネートで保護されて、保護されたアニリン(Ic)を得ることができる。アニリン(Ic)のニトロ基は、パラジウム触媒を用いた H_2 などの還元剤によって還元され、式(Id)の化合物が得られる。式(Id)の化合物とトリハロゲン化ピリジンとのカップリングは、パラジウム触媒およびホスフィン配位子を使用して達成して、式(Ie)の化合物を得ることができる。パラジウム触媒およびホスフィン配位子を使用して式(Ie)の化合物を環化すると、式(If)の化合物が得られる。式(Ig)の化合物は、三環系コアのピリジン部分の酸化、続いて $POCl_3$ または $POBr_3$ の処理などのハロゲン化によって、式(If)から得ることができる。

【0029】

スキーム2

10

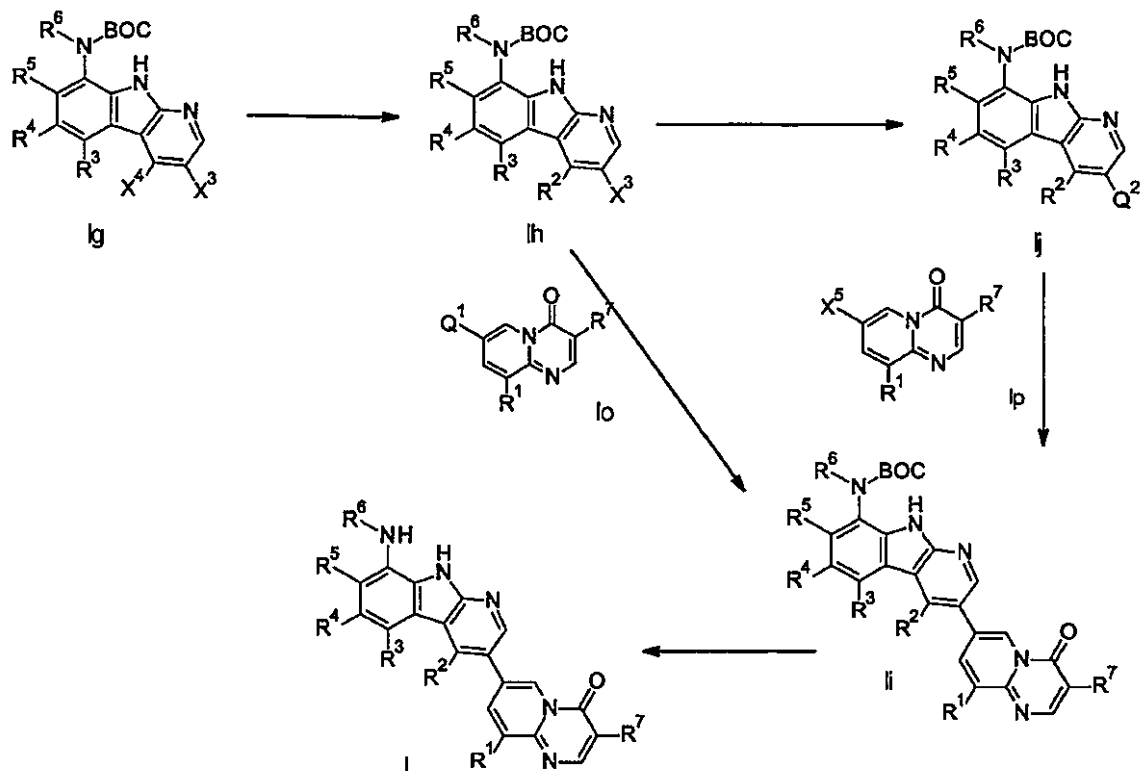
20

30

40

50

【化 4】



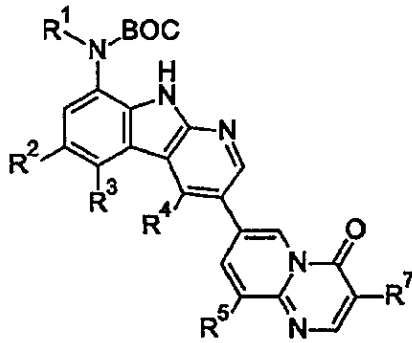
式中、X³およびX⁴が、ハロゲンであり、X⁵が、ハロゲンまたはOTfであり、Q¹およびQ²が、ボロン酸またはエステルである。

【0030】

式(I)の化合物は、スキーム2に従って調製することができる。式(Ig)の化合物へのR²の導入は、アミンおよび特定のCN結合形成のための塩基(求核Nを有するR²)による求核置換、または特定のCN結合形成(塩基Nを有するR²)のためのBuchwald-Hartwigクロスカップリング反応を達成し、式(Ih)の化合物が得られる。式(Ih)の化合物を式(Io)の化合物とさらにカップリングさせて式(Ii)の化合物を得ることは、パラジウム触媒による鈴木カップリングを使用して達成することができる。キラル分離は、式(Ih)の化合物または式(Ii)の化合物で達成することができる。式(Ii)のいくつかの特別な化合物は、式(Ih)の化合物をボロン酸エステルまたはボロン酸として式(Ij)の化合物に変換し、次に式(Ip)の化合物とカップリングすることにより、C-C結合形成のための鈴木カップリングを逆転させる必要がある。次に、エタノール中でのNaOHなどのエステル加水分解と、それに続くトリフルオロ酢酸などの酸の存在下での式(Ii)の化合物の脱保護により、式(I)の化合物が得られる。

本発明はまた、式(I)の化合物を調製するプロセスであって、式(Ii)

【化 5】



(I i)、

の化合物の、例えばトリフルオロ酢酸であり得る酸との反応を含み、

式中、 $R^1 \sim R^7$ は、上記に定義されるとおりである、プロセスに関する。上記のプロセスに従って製造されたときの式 (I) の化合物もまた、本発明の目的となる。

【0031】

薬学的組成物および投与

別の実施形態は、本発明の化合物と、治療的に不活性な担体、希釈剤または賦形剤とを含有する薬学的組成物または医薬、ならびにこのような組成物および医薬を調製するために本発明の化合物を使用する方法を提供する。一例では、式 (I) の化合物が、周囲温度で、適切な pH で、および所望の程度の純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、使用される投与量および濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって、生薬投与形態に製剤化され得る。製剤の pH は、特定の用途および化合物の濃度に主に依存するが、好ましくは約 3 ～ 約 8 の範囲である。一例では、式 (I) の化合物は、pH 5 の酢酸緩衝剤に製剤化される。別の実施形態では、式 (I) の化合物は無菌である。化合物は、例えば、固体もしくは非晶質組成物として、凍結乾燥製剤として、または水溶液として保管され得る。

【0032】

組成物は、良好な医療行為と一致した様式で製剤化、投薬、および投与される。これに関連して考慮すべき要因としては、治療される特定の疾患、治療される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。投与される化合物の「有効量」は、そのような考慮事項によって支配され、細菌の負荷を低減するか、または細菌の DNA ジャイレースおよび／またはトポイソメラーゼ IV の阻害を通じて宿主の生存を改善するために必要な最小量である。例えば、このような量は、正常な細胞、または全体として哺乳動物に毒性である量を下回り得る。

【0033】

一例では、用量ごとに非経口的に投与される本発明の化合物の薬学的有効量は、1 日当たり患者の体重の約 0.1 ～ 1000 mg/kg、代替的に約 1 ～ 100 mg/kg の範囲である。別の実施形態では、錠剤およびカプセル剤などの経口単位剤形が、好ましくは約 5 ～ 約 5000 mg の本発明の化合物を含有する。

【0034】

本発明の化合物は、経口、局所（頬側および舌下を含む）、直腸、膣、経皮、非経口、皮下、腹腔内、肺内、皮内、クモ膜下腔内、ならびに硬膜外および鼻腔内、ならびに局所処置で所望される場合、病変内投与を含む、任意の好適な手段によって投与され得る。非経口輸液には、筋肉内投与、静脈内投与、動脈内投与、腹腔内投与、または皮下投与が含まれる。

【0035】

本発明の化合物は、任意の便利な投与形態、例えば錠剤、粉末、カプセル、溶液、分散液、懸濁液、シロップ剤、スプレー、座薬、ゲル、エマルジョン、貼付剤などで、投与さ

10

20

30

40

50

ることができる。このような組成物は、薬学的調製物において従来の構成成分、例えば、希釈剤、担体、pH調整剤、甘味料、充填剤、およびさらなる活性剤を含有することができる。

【0036】

典型的な製剤は、本発明の化合物と担体または賦形剤とを混合することによって調製される。好適な担体および賦形剤は当業者に周知であり、例えば、Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Genaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; および Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005 に詳細に記載されている。製剤はまた、薬物（すなわち、本発明の化合物またはその薬学的組成物）の的確な提示を提供する、または薬学的製品（すなわち、医薬）の製造を補助するために、1種以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、乳白剤（opaquing agent）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤、希釈剤および他の既知の添加剤も含み得る。

【0037】

好適な経口剤形の例は、約40～400mgの無水ラクトース、約5～50mgのクロスカルメロースナトリウム、約5～50mgのポリビニルピロリドン（PVP）K30および約1～10mgのステアリン酸マグネシウムを配合された約10～500mgの本発明の化合物を含む錠剤である。粉末化成分は、最初に一緒に混合され、その後、PVPの溶液と混合される。得られた組成物を乾燥させ、顆粒化し、ステアリン酸マグネシウムと混合し、従来の装置を使用して、錠剤形態に圧縮することができる。エアゾール製剤の例は、例えば5～1000mgの本発明の化合物を好適な緩衝溶液、例えば、リン酸緩衝剤に溶解し、所望される場合、等張化剤、例えば塩化ナトリウムなどの塩を添加することによって調製され得る。溶液は、不純物および汚染物を除去するために、例えば、0.2ミクロンのフィルタを使用して濾過され得る。

【0038】

したがって、一実施形態は、式（I）の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を含む。さらなる実施形態は、式（I）の化合物、またはその立体異性体または薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される担体または賦形剤と共に含む薬学的組成物を含む。

【0039】

別の実施形態は、細菌感染症の処置および／または予防に使用するための式（I）の化合物を含む薬学的組成物を含む。

【0040】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、単一または複数回投与レジメンの一部として、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的、直腸的、経鼻的、頬側、腔内に、または移植されたりザーバーを介して投与され得る。使用される非経口という用語には、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、病変内および頭蓋内の注射または注入技術が含まれる。典型的には、本発明の薬学的組成物は、1日当たり約1～5回、または代替的に、患者の状態の改善時に持続注入として投与されるであろう。

【0041】

適応症および処置方法

本発明の化合物は、治療有効量の式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはエナンチオマーもしくはジアステレオマーを必要とする対象に投与することによ

り、ヒトまたは他の動物における細菌感染症の処置および／または予防に有用である。本発明の化合物および方法は、*Staphylococcus aureus*、*Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Acinetobacter baumannii*および*Pseudomonas aeruginosa*を含む病原体に感染したヒト患者に特によく適している。本発明の化合物によっても制御され得る細菌性生物の例には、以下のグラム陽性およびグラム陰性生物が含まれるが、これらに限定されない。*Streptococcus pneumoniae*、*Streptococcus pyogenes*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterobacter* spp. 種、*Proteus* spp. 種、*Serratia marcescens*、*Staphylococcus aureus*、Coag. Neg. *Staphylococci*、*Haemophilus influenzae*、*Bacillus anthracis*、*Mycoplasma pneumoniae*、*Moraxella catarrhalis*、*Chlamydophila pneumoniae*、*Chlamydia trachomatis*、*Legionella pneumophila*、*Mycobacterium tuberculosis*、*Helicobacter pylori*、*Staphylococcus saprophyticus*、*Staphylococcus epidermidis*、*Francisella tularensis*、*Yersinia pestis*、*Clostridium difficile*、*Bacteroides* spp. 種 *Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Burkholderia pseudomallei*、*Burkholderia mallei*、*Borrelia burgdorferi*、*Mycobacterium avium complex*、*Mycobacterium abscessus*、*Mycobacterium kansasii*および*Mycobacterium ulcerans*。

【0042】

細菌感染症の例としては、上気道感染症、下呼吸器感染症、耳感染症、胸膜肺および気管支感染症、複雑な尿路感染症、合併症のない尿路感染症、腹腔内感染症、心血管感染症、血流感染症、敗血症、細菌血症、CNS感染症、皮膚および軟組織感染症、GI感染症、骨および関節感染症、生殖器感染症、眼感染症、または肉芽腫性感染症を挙げることができるが、これらに限定されない。特定の細菌感染症の例としては、合併症のない皮膚および皮膚構造感染症（uSSSI）、複雑な皮膚および皮膚構造感染症（cSSSI）、カテーテル感染症、咽頭炎、副鼻腔炎、外耳炎、中耳炎、気管支炎、気腫、肺炎、地域感染性細菌性肺炎（CABP）、病院性肺炎（HAP）、病院性細菌性肺炎、換気装置関連肺炎（VAP）、糖尿病性足感染症、バンコマイシン耐性腸球菌感染症、嚢胞炎および腎盂腎炎、腎結石、前立腺炎、腹膜炎、複雑な腹腔内感染症（cIAI）および他の腹腔内感染症、透析関連腹膜炎、内臓膿瘍、心内膜炎、心筋炎、心膜炎、輸血関連敗血症、髄膜炎、脳炎、脳膿瘍、骨髄炎、関節炎、生殖器潰瘍尿道炎、膣炎、頸部炎、歯肉炎、結膜炎、角膜炎、眼内炎、嚢胞性感染症線維症患者、または発熱性好中球減少症患者の感染症が挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

さらに、本発明は、細菌感染症の処置および／または予防のための式（I）の化合物の使用に関する。本発明は、細菌感染症の処置および／または予防のための医薬の調製のための式（I）の化合物の使用に関する。別の実施形態は、有効量の式（I）の化合物、または薬学的に許容される塩、またはそれらのエナンチオマーもしくはジアステレオマーを投与することを含む、細菌感染症の処置または予防のための方法を含む。

【実施例】

【0044】

本発明は、以下の実施例を参照することによってより十分に理解される。しかしながら、これらは、本発明の範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0045】

略語

本明細書で使用される略語は、以下のとおりである：

A c O K 酢酸カリウム

B₂P i n₂ ビス（ピナコラート）ジボロン

B I N A P 2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフタレン

C A M H B C a u t i o n - A d j u s t e d M u e l l e r H i n t o n B r o t h

C C₅₀ 濃度は細胞の50パーセントの死をもたらす

D B U 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン

D C M ジクロロメタン

D I P E A N, N-ジイソプロピルエチルアミン

E t O A c 酢酸エチル

h 時間

H A T U: 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

H P L C: 高速液体クロマトグラフィ

H P L C - U V: 紫外線検出器を備えた高速液体クロマトグラフィ

M I C 最小発育阻止濃度

P d - A d₂n B u P ビフェニル

クロロ [(ジ (1-アダマンチル) -N-ブチルホスフィン) -2- (2-アミノビフェニル)] パラジウム (II)

P r e c a t プレ触媒

分取H P L C

分取高速液体クロマトグラフィ

r t 室温

S F C 超臨界流体クロマトグラフィ

S M 出発物質

T L C 薄層クロマトグラフィ

U V 紫外線検出器

【0046】

一般的な実験条件

中間体および最終化合物を、以下の機器のうちの1つを使用して、フラッシュクロマトグラフィによって精製した：i) B i o t a g e S P1システムおよびQ u a d 12 / 25カートリッジモジュール；ii) I S C Oコンビフラッシュクロマトグラフィ機器。シリカゲルブランドおよび細孔径：i) K P - S I L 60 Å、粒子径：40～60 μm；ii) C A S登録番号：シリカゲル：63231-67-4、粒子サイズ：47～60 ミクロンのシリカゲル；iii) Q i n g d a o H a i y a n g C h e m i c a l C o., L t dのZ C X、細孔：200-300または300-400。

【0047】

中間体および最終化合物を、X B r i d g e (商標) P e r p C₁₈ (5 μm、O B D (商標) 30×100mm) カラムまたはS u n F i r e (商標) P e r p C₁₈ (5 μm、O B D (商標) 30×100mm) カラムを使用して逆相カラムで分取H P L Cによって精製した。

【0048】

キラル分離は、C h i r a l P a k A D - 10 μ (200×50mm I. D.) を使用し、C O₂に移動相Aおよびエタノールに移動相Bを使用して、T h a r 350分取S F Cで実施した。L C / M Sスペクトルは、W a t e r s U P L C - S Q D M a s sを使用して取得した。S t a n d a r d L C / M S条件は、以下のとおりだった（実行時間：3分）：

10

20

30

40

50

【0049】

酸性条件：A：H₂O中の0.1%ギ酸および1%アセトニトリル；B：アセトニトリル中の0.1%ギ酸；

【0050】

塩基性条件：A：H₂O中の0.05%NH₃・H₂O；B：アセトニトリル。

【0051】

質量スペクトル（MS）：一般的に、親質量を示すイオンのみを報告し、特に明記しない限り、引用される質量イオンは正の質量イオン（M+H）⁺である。

【0052】

NMRスペクトルは、Bruker Avance 400MHzを使用して取得した。

10

【0053】

空気に敏感な試薬を伴う全ての反応は、アルゴン雰囲気下で実施した。試薬は、特に明記しない限り、さらに精製することなく、商業的な供給元から受け取ったまま使用した。

【0054】

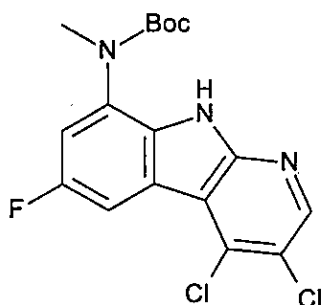
調製実施例

中間体A1

tert-ブチルN-（3，4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド[2，3-b]インドール-8-イル）-N-メチル-カルバメート

【化6】

20



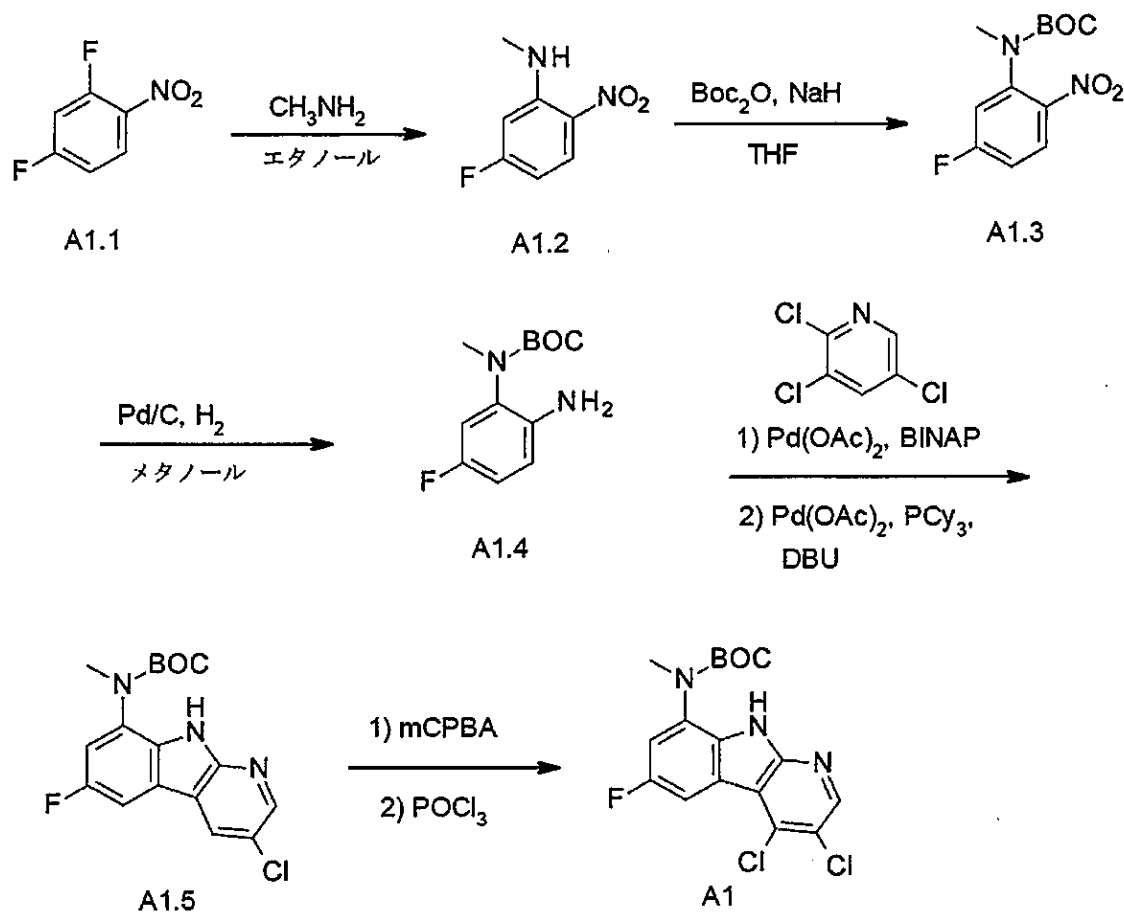
表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

30

40

50

【化 7】



【0055】

ステップ (a) 5-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (化合物 A1.2) の調製

メチルアミン溶液 (355 g、2.866 mol、EtOH 中 25%) を 2,4-ジフルオロニトロベンゼン (147 g、0.924 mol) に 0℃ で 15 分間かけて滴下した。添加が完了した後、反応混合物を 0℃ で 2 時間攪拌した。溶液をエタノール (500 mL) で希釈し、2 L の氷水に注いだ。得られた沈殿物を濾過により収集し、真空中で乾燥して、5-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (143 g、63% 収率) を黄色固体として得た。

【0056】

ステップ (b) tert-ブチル N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバメート (化合物 A1.3) の調製

乾燥 THF (2 L) 中の水素化ナトリウム (141 g、3.5 モル、鉱油中 60% 分散液) の懸濁液に、0℃ で、5-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン (60 g、0.35 モル、化合物 A1.2) を少しずつ添加した。溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した後、THF (0.5 L) 中の二炭酸ジ-tert-ブチル (115 g、0.53 モル) の溶液を滴下して添加し、反応混合物を 15℃ でさらに 15 時間攪拌し続けた。反応混合物を 1.6 L の氷水に注ぎ、EtOAc (1.6 L) で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル中の 1~5% EtOAc) によって精製して、tert-ブチル N-(5-フルオロ-2-ニトロフェニル)-N-メチルカルバメート (70 g、収率 73%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 293.0 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$)、171.0 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8-\text{CO}_2+\text{H}]^+$)。

【0057】

ステップ (c) *tert*-ブチルN-(2-アミノ-5-フルオロ-フェニル)-N-メチル-カルバメート (化合物A1.4) の調製

MeOH (1 L) 中の *tert*-ブチルN-(5-フルオロ-2-ニトロ-フェニル)-N-メチル-カルバメート (70 g、259 mmol、化合物A1.3) の溶液に、パラジウム炭素 (5 g、10 重量% 負荷) を添加した。この反応混合物を H₂ 雰囲気 (50 psi) 下で 16 °C で 18 時間攪拌した。残りのパラジウム触媒を濾過により除去した後、濾液を真空で濃縮して、*tert*-ブチルN-(2-アミノ-5-フルオロ-フェニル)-N-メチル-カルバメート (60 g、収率 96%) を白い固体として得た。MS (ESI): 263.1 ([M+Na]⁺)、185.0 ([M-C₄H₈+H]⁺)、141.0 ([M-C₄H₈-CO₂+H]⁺)。

10

ステップ (d) *tert*-ブチルN-(3-クロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート (化合物A1.5) の調製 [0058]

ジオキサン (2 L) 中の *tert*-ブチルN-(2-アミノ-5-フルオロ-フェニル)-N-メチル-カルバメート (80 g、333 mmol、化合物A1.4) および 2, 3, 5-トリクロロピリジン (66.8 g、366 mmol、CAS: 16063-70-0) の溶液に、炭酸セシウム (217 g、666 mmol)、酢酸パラジウム (II) (3.74 g、16.7 mmol)、および BINAP (20.7 g、33.3 mmol、CAS: 98327-87-8) を添加した。反応混合物を窒素雰囲気下で 120 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、それを EtOAc (800 mL) で希釈した。沈殿物を濾過により除去し、濾液を真空で濃縮し、粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル中の 0.2% ~ 5% の EtOAc) により精製して、中間体 *tert*-ブチルN-[2-[(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル) アミノ]-5-フルオロ-フェニル]-N-メチル-カルバメート (75 g、収率 58%) を白色固体として得た。MS (ESI): 390.1 ([³⁷Cl] M+H)⁺、388.1 ([³⁷Cl+³⁵Cl] M+H)⁺、386.1 ([³⁵Cl] M+H)⁺。

20

[0059]

次に、o-キシレン (7.5 mL) と N,N-ジメチルアセトアミド (7.5 mL) との混合物中の *tert*-ブチルN-[2-[(3, 5-ジクロロ-2-ピリジル) アミノ]-5-フルオロ-フェニル]-N-メチル-カルバメート (5 g、12.95 mmol) と DBU との溶液 (3.94 g、25.9 mmol、CAS: 6674-22-2) に、酢酸パラジウム (II) (727 mg、3.24 mmol) および トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (2.38 g、6.48 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。反応混合物を 160 °C で 6 時間攪拌した後、室温に戻し、水 (100 mL) に注いだ。混合物を EtOAc (200 mL) で抽出し、有機層を収集し、水 (50 mL) で 2 回、ブライン (30 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。分離した有機層を真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (DCM 中 0.5% ~ 20% EtOAc) によって精製して、*tert*-ブチルN-(3-クロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート (873 mg、収率 19.3%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 352.1 ([³⁷Cl] M+H)⁺、350.1 ([³⁵Cl] M+H)⁺。

30

40

[0060]

ステップ (e) *tert*-ブチルN-(3, 4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート (中間体A1) の調製

DCM (200 mL) 中の *tert*-ブチルN-(3-クロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート (4.8 g、13.7 mmol、化合物A1.5) の溶液に、窒素雰囲気下、0 °C で 3-クロロ過安息香酸 (9.47 g、54.9 mmol) を添加した。その後、反応混合物を 30 °C まで加温し、12 時間攪拌した。次に、反応混合物を室温へ冷却して戻し、水に注ぎ、亜硫酸ナ

50

トリウム溶液（１０％、１５０ｍＬ）を１時間攪拌した後、ＥｔＯＡｃ（７５０ｍＬ）で３回抽出した。合わせた有機物を重炭酸ナトリウム水溶液（５Ｎ、２００ｍＬ）、ブライン（２５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空で濃縮して、*tert*-ブチルＮ-（３-クロロ-６-フルオロ-１-オキシド-９Ｈ-ピリド〔２，３-*b*〕インドール-１-イウム-８-イル）-Ｎ-メチル-カルバメートの粗生成物（４．８ｇ、９６％収率）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：３６８．１（〔 $\{^3\text{7Cl}\}$ Ｍ＋Ｈ〕⁺）、３６６．１（〔 $\{^3\text{5Cl}\}$ Ｍ＋Ｈ〕⁺）。

【００６１】

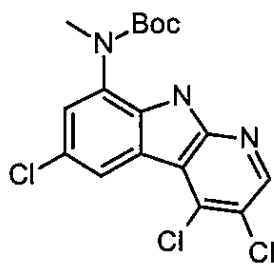
次に、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の*tert*-ブチルＮ-（３-クロロ-６-フルオロ-１-オキシド-９Ｈ-ピリド〔２，３-*b*〕インドール-１-イウム-８-イル）-Ｎ-メチル-カルバメートの溶液（４．８ｇ、１３．１ｍｍｏｌ）に、オキシ塩化リン（Ⅴ）（２２．１ｇ、１４４ｍｍｏｌ）を－５℃で滴下して添加した。混合物を－５℃～０℃で１時間攪拌した後、０℃で飽和重炭酸ナトリウム水溶液（３５０ｍＬ）に注いだ。次に、混合物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）で３回抽出し、合わせた有機物を水（２００ｍＬ）で３回、ブライン（１５０ｍＬ）で２回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空で濃縮した。次に、粗生成物をＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）で洗浄することにより精製して、*tert*-ブチルＮ-（３，４-ジクロロ-６-フルオロ-９Ｈ-ピリド〔２，３-*b*〕インドール-８-イル）-Ｎ-メチルカルバメート（２．１６ｇ、収率４２．９％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）：３８８．１（〔 $\{^3\text{7Cl}+^3\text{7Cl}\}$ Ｍ＋Ｈ〕⁺）、３８６．１（〔 $\{^3\text{7Cl}+^3\text{5Cl}\}$ Ｍ＋Ｈ〕⁺）、３８４．１（〔 $\{^3\text{5Cl}+^3\text{5Cl}\}$ Ｍ＋Ｈ〕⁺）。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-*d*６） δ ppm：１２．５５（*s*、１Ｈ）、８．６５（*s*、１Ｈ）、８．０５（*d*、*J*＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）７．４９（*dd*、*J*＝１０．３、２．５Ｈｚ、１Ｈ）３．２６（*s*、３Ｈ）１．１９－１．６２（*m*、９Ｈ）。

【００６２】

中間体Ａ２

tert-ブチルＮ-メチル-Ｎ-（３，４，６-トリクロロ-９Ｈ-ピリド〔２，３-*b*〕インドール-８-イル）カルバメート

【化８】



【００６３】

tert-ブチルＮ-（３，４-ジクロロ-６-フルオロ-９Ｈ-ピリド〔２，３-*b*〕インドール-８-イル）-Ｎ-メチル-カルバメート（中間体Ａ１）の合成と同様に、ステップ（*a*）で２，４-ジフルオロニトロベンゼンを４-クロロ-２-フルオロ-１-ニトロベンゼンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。ＭＳ（ＥＳＩ）：４４５．９（〔*M*＋*H*〕⁺）。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ-*d*６） δ ppm：１２．６６５（*s*、１Ｈ）、８．７２８（*s*、１Ｈ）、８．２６７（*s*、１Ｈ）、７．６０２（*s*、１Ｈ）、３．２５９（*s*、３Ｈ）、１．１５５～１．５０８（*m*、３Ｈ）。

【００６４】

中間体Ａ３

tert-ブチルＮ-（３，４-ジクロロ-５，６-ジフルオロ-９Ｈ-ピリド〔２，３-*b*〕インドール-８-イル）-Ｎ-メチル-カルバメート

10

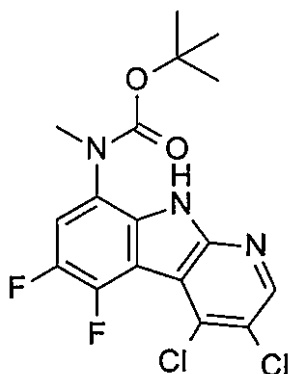
20

30

40

50

【化 9】



10

tert-ブチルN-(3,4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート(中間体A1)の合成と同様に、ステップ(a)で2,4-ジフルオロニトロベンゼンを2,4,5-トリフルオロニトロベンゼンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS(ESI): 406.1([$\{^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}\} \text{M} + \text{H}$] $^{+}$)、404.1([$\{^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}\} \text{M} + \text{H}$] $^{+}$)、402.1([$\{^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}\} \text{M} + \text{H}$] $^{+}$)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm: 12.84(br. s、1H)、8.64(s、1H)、7.70(m、1H)、3.22(s、3H)、1.22–1.50(m、9H)。

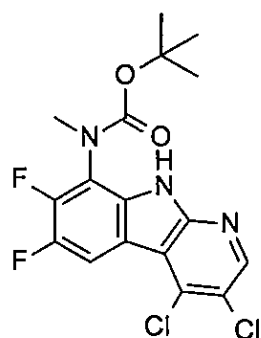
20

【0065】

中間体A4

tert-ブチルN-(3,4-ジクロロ-6,7-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート

【化10】



30

【0066】

tert-ブチルN-(3,4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート(中間体A1)の合成と同様に、ステップ(a)で2,4-ジフルオロニトロベンゼンを2,3,4-トリフルオロニトロベンゼンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS(ESI): 406.2([$\{^{37}\text{Cl} + ^{37}\text{Cl}\} \text{M} + \text{H}$] $^{+}$)、404.2([$\{^{37}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}\} \text{M} + \text{H}$] $^{+}$)、402.1([$\{^{35}\text{Cl} + ^{35}\text{Cl}\} \text{M} + \text{H}$] $^{+}$)。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm: 12.61(br. s、1H)、8.59(s、1H)、8.26(m、1H)、3.04(s、3H)、1.22–1.50(m、9H)。

40

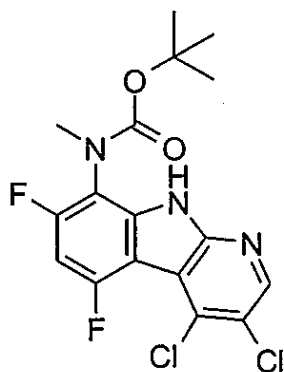
【0067】

中間体A5

tert-ブチル-(3,4-ジクロロ-5,7-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチル-カルバメート

50

【化 11】



10

【0068】

tert-ブチル N-(3,4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチルカルバメート (中間体 A1) の合成と同様に、ステップ (a) で 2,4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼンを 1,2,5-トリフルオロ-3-ニトロベンゼンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS (ESI): 402.0 ([$\{^3\text{7Cl} + ^3\text{7Cl}\}$ M+H]⁺)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12.84 (br. s, 1H)、8.64 (s, 1H)、7.70 (m, 1H)、3.22 (s, 3H)、1.22~1.50 (m, 9H)。

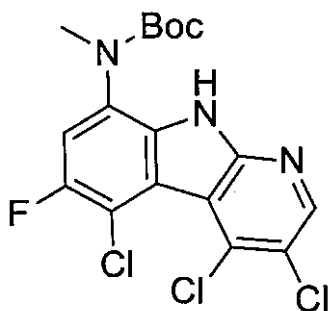
20

【0069】

中間体 A6

tert-ブチルメチル(3,4,5-トリクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)カルバメート

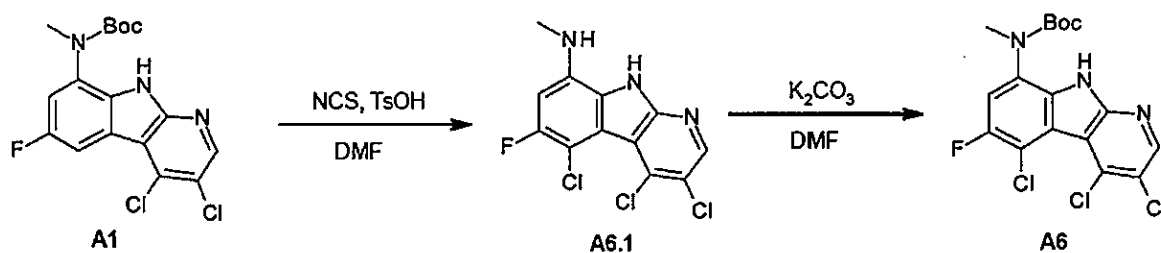
【化 12】



30

表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化 13】



40

【0070】

ステップ (a) 3,4,5-トリクロロ-6-フルオロ-N-メチル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-アミン (化合物 A6.1) の調製

DMF (150 mL) 中の tert-ブチル(3,4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)(メチル)カルバメート (5 g, 13.02 mmol、中間体 A1) の攪拌溶液に、1-クロロピロリジン-2,5-ジオン (2

50

． 27 g、39.06 mmol) および 4-メチルベンゼンスルホン酸 (4.48 mg、26.04 mmol) を添加した。混合物を、LC-MS が出発物質が完全に消費されたことを示すまで、90℃で12時間攪拌した。反応混合物を冷却して室温に戻し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 10:1 ~ 1:1) で精製して、3, 4, 5-トリクロロ-6-フルオロ-N-メチル-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-アミン (3 g、71.9% 収率) を黄色固体として得た。MS (ESI): 319.9 (M+H)⁺。

【0071】

ステップ (b) tert-ブチルメチル (3, 4, 5-トリクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル) カルバメート (中間体 A6) の調製

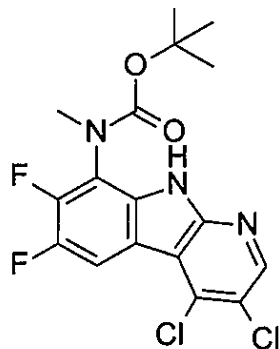
DMF (60 mL) 中の 3, 4, 5-トリクロロ-6-フルオロ-N-メチル-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-アミン (3 g、9.416 mmol) および K₂CO₃ (6.5 g、47.08 mmol) の攪拌溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (6.2 g、28.25 mmol) を添加した。混合物を、TLC (石油エーテル: EtOAc = 10:1) および LC-MS が出発物質が完全に消費されたことを示すまで、25℃で12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 20:1 ~ 10:1) によって精製して、tert-ブチルメチル (3, 4, 5-トリクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル) カルバメート (2.1 g; 収率 53.8%) を黄色固体として得た。MS (ESI): 418.0 ([{³⁵Cl} M+H]⁺)、317.9 {M-56} + H]⁺)。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.75 (s、1H)、8.59 (s、1H)、7.27 ~ 7.30 (m、1H)、3.37 (s、3H)、1.43 (m、9H)。

【0072】

中間体 A7

tert-ブチル N- (3, 4-ジクロロ-6, 7-ジフルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル) -N-メチルカルバメート

【化14】



【0073】

tert-ブチル N- (3, 4-ジクロロ-6-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル) -N-メチルカルバメート (中間体 A1) の合成と同様に、ステップ (a) で 2, 4-ジフルオロニトロベンゼンを 2, 5, 6-トリフルオロニトロベンゼンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS (ESI): 406.1 ([{³⁷Cl + ³⁷Cl} M+H]⁺)、404.1 ([{³⁷Cl + ³⁵Cl} M+H]⁺)、402.1 ([{³⁵Cl + ³⁵Cl} M+H]⁺)。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm: 12.84 (br s、1H)、8.64 (s、1H)、7.72 (m、1H)、3.22 (s、3H)、1.22 ~ 1.50 (m、9H)。

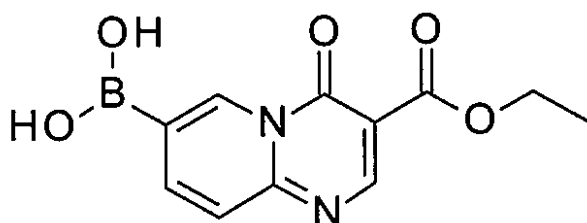
【0074】

中間体 B1

(3-エトキシカルボニル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル)

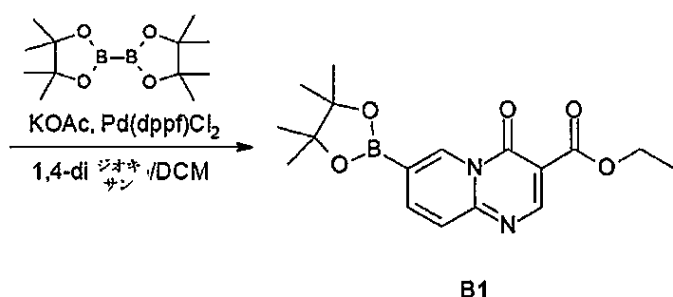
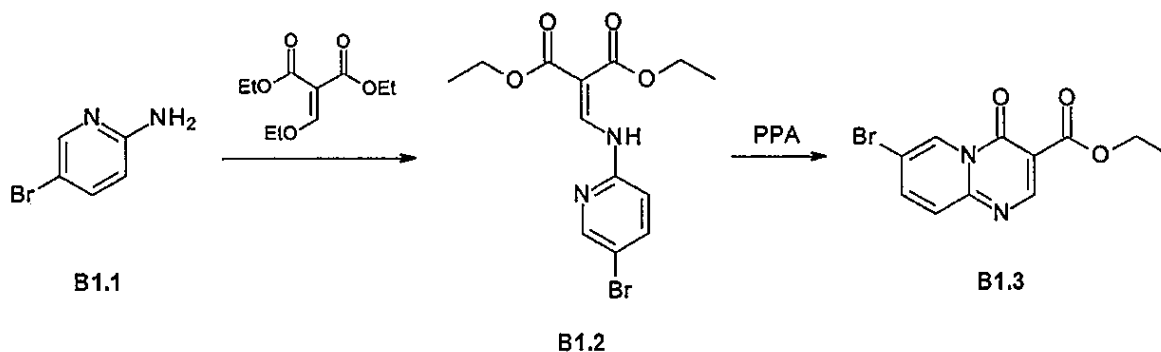
ボロン酸

【化 1 5】



表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化 1 6】



【0075】

ステップ (a) ジエチル 2-[[(5-ブロモ-2-ピリジル) アミノ] メチレン] プロパンジオエート (化合物 B 1. 2) の調製

5-ブロモピリジン-2-アミン (11. 23 g、64. 9 mmol) と 2-(エトキシメチレン) マロン酸ジエチル (14 g、64. 9 mmol) との混合物を、110℃で30分間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却して戻し、その間に多くの白色固体が形成された。その固体を濾過により収集し、真空中で乾燥させた。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。MS: 343. 0 (Br⁷⁹ [M+H]⁺)、345. 1 (Br⁸¹ [M+H]⁺)。

【0076】

ステップ (b) エチル 7-ブロモ-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (化合物 B 1. 3) の調製

2-(((5-ブロモピリジン-2-イル) アミノ) メチレン) マロン酸ジエチル (22. 3 g、65 mmol) および PPA (65. 9 g、31. 4 ml、195 mmol、CAS: 8017-16-1) を 130℃で30分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 mL) に注ぎ、DCM (100 mL) で抽出した。分離された有機層は、無水物上で乾燥した。Na₂SO₄を濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (DCM: EtOAc = 2: 1) によって精製して、エチル 7-ブロモ-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (6. 72 g、34. 8%収率) を白色固体として得た。MS: 297. 0 ([M+

H]⁺)。

【0077】

ステップ(c) (3-エトキシカルボニル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル) ボロン酸 (中間体B1) の調製

1,4-ジオキサン (10 mL) 中のエチル 7-ブロモ-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (401 mg、1.35 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (514 mg、2.02 mmol)、および AcOK (397 mg、4.05 mmol) の攪拌溶液に、Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂ (110 mg、135 μmol) を室温で添加した。得られた混合物を 90℃ で 6 時間攪拌した後、室温に戻した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィにより精製して、(3-エトキシカルボニル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル) ボロン酸 (168 mg、収率 47.5%) を白色固体として得た。MS: 263.1 ([M+H]⁺)。

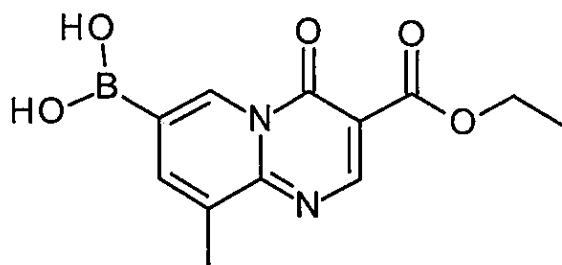
10

【0078】

中間体 B2

(3-エトキシカルボニル-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル) ボロン酸

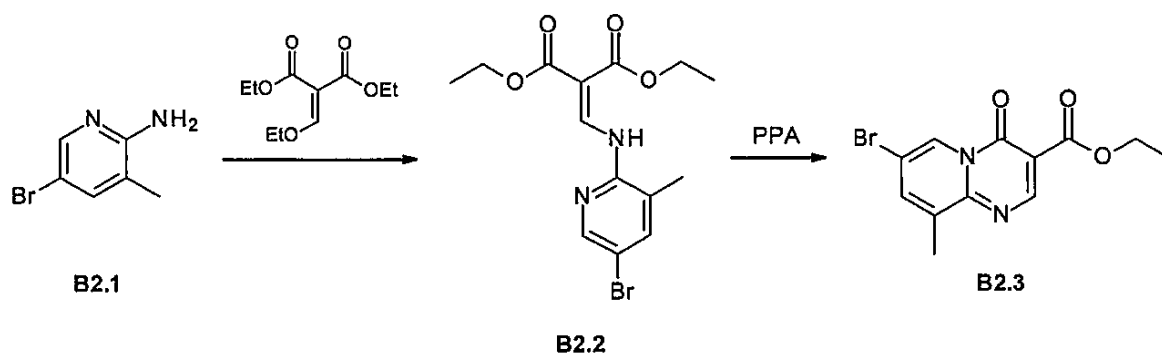
【化17】



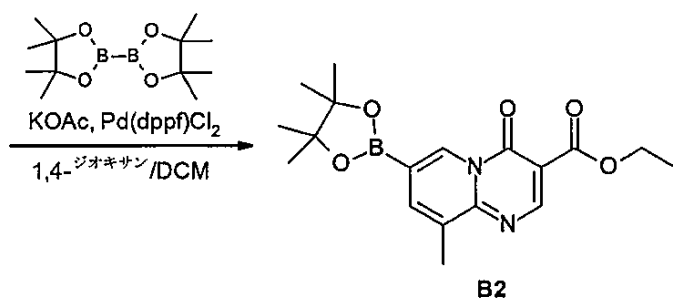
20

表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化18】



30



40

【0079】

ステップ(a) 2-((5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)アミノ)メチレ

50

ン) マロン酸ジエチル (化合物 B 2 . 2) の調製

2 - [[(5 - ブロモ - 2 - ピリジル) アミノ] メチレン] プロパンジオエートジエチル (化合物 B 1 . 2) の合成と同様に、5 - ブロモピリジン - 2 - アミンを 5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - アミンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS (ESI) : 358 . 9 ([{⁸¹Br} M + H]⁺) 。

【0080】

ステップ (b) エチル 7 - ブロモ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (化合物 B 2 . 3) の調製

エチル 7 - ブロモ - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレート (化合物 B 1 . 3) の合成と同様に、表題化合物は、2 - ((5 - ブロモピリジン - 2 - イル) アミノ) メチレン) マロン酸ジエチルを 2 - ((5 - ブロモ - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) アミノ) メチレン) マロン酸ジエチルで置き換えることにより調製した。MS (ESI) : 310 . 9 ([{⁸¹Br} M + H]⁺) 。

10

ステップ (c) (3 - エトキシカルボニル - 9 - メチル - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ボロン酸 (中間体 B 2) の調製

(3 - エトキシカルボニル - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ボロン酸 (中間体 B 1) の合成と同様に、表題化合物は、エチル 7 - ブロモ - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートをエチル 7 - ブロモ - 9 - メチル - 4 - オキソ - 4 H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - カルボキシレートで置き換えることにより調製した。MS (ESI) : 277 . 0 ([M + H]⁺) 。

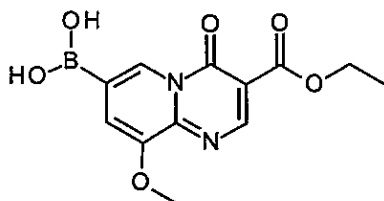
20

【0081】

中間体 B 3

(3 - エトキシカルボニル - 9 - メトキシ - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ボロン酸

【化19】



30

(3 - エトキシカルボニル - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ボロン酸 (中間体 B 1) の合成と同様に、ステップ (a) において、5 - ブロモピリジン - 2 - アミンを 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - ピリジン - 2 - アミンで置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS (ESI) : 292 . 6 ([M + H]⁺) 。

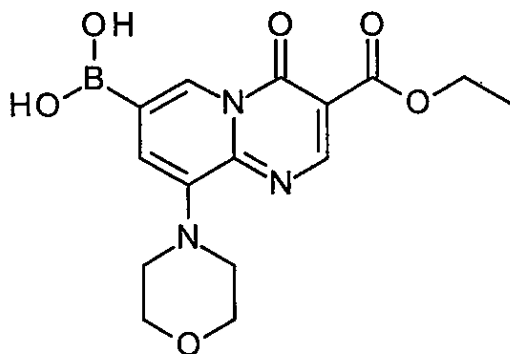
【0082】

中間体 B 4

(3 - エトキシカルボニル - 9 - モルホリノ - 4 - オキソ - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 7 - イル) ボロン酸

40

【化20】



10

(3-エトキシカルボニル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル) ボロン酸 (中間体 B1) の合成と同様に、ステップ (a) において、5-ブロモピリジン-2-アミンを 5-ブロモ-3-モルホリノ-ピリジン-2-アミンで置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS (ESI) : 348.2 ([M+H]⁺)。

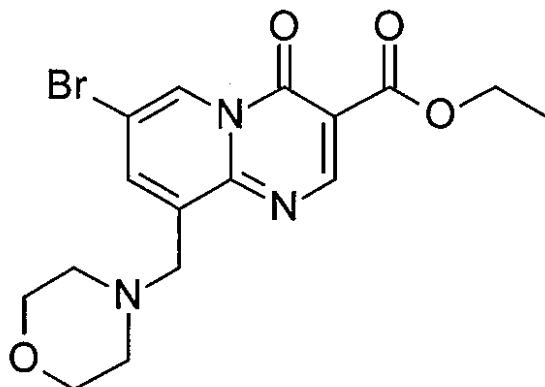
【0083】

中間体 B5

エチル 7-ブロモ-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート

20

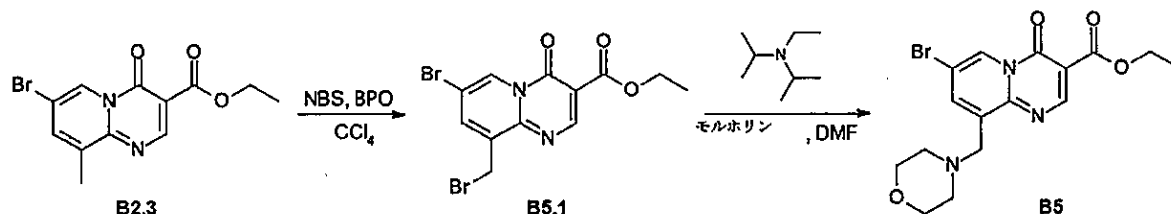
【化21】



30

表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化22】



40

【0084】

ステップ (a) エチル 7-ブロモ-9-(ブロモメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (化合物 B5.1) の調製

エチル 7-ブロモ-9-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート (1 g、3.21 mmol、化合物 B2.3)、NBS (686 mg、3.86 mmol)、および BPO (156 mg、643 μmol) の混合物を CCl₄ (15 mL) 中で 2 時間還流した。その後、混合物を室温に冷却し、DCM (100 mL) で希釈し、Na₂S₂O₃ 水溶液で洗浄した。次に、分離した有機層を無水物上で

50

乾燥させた。Na₂SO₄を濾過し、真空で濃縮して、エチル7-ブロモ-9-(プロモメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレートの粗生成物を得た。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。MS: 391.0 (Br⁷⁹ [M+H]⁺)、393.1 (Br⁸¹ [M+H]⁺)。

【0085】

ステップ(b) エチル7-ブロモ-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(中間体B5)の調製

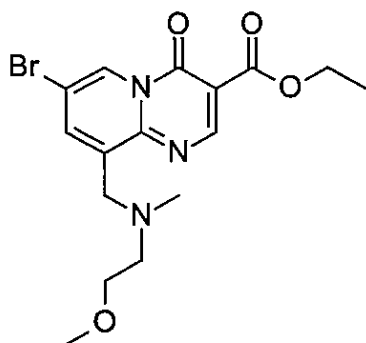
エチル7-ブロモ-9-(プロモメチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(1.25g、3.2mmol)、モルホリン(558mg、558μl、6.41mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(828mg、1.12ml、6.41mmol)の混合物をDMF(5mL)中で室温で1時間攪拌した。その後、その混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、ブラインで洗浄した。分離した有機層を無水物上で乾燥させた。Na₂SO₄を濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ(石油エーテル:EtOAc=1:1)によって精製して、エチル7-ブロモ-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.376g、収率29.6%)を得た。MS: 396.1 (Br⁷⁹ [M+H]⁺)、398.0 (Br⁸¹ [M+H]⁺)。

【0086】

中間体B6

エチル7-ブロモ-9-[[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート

【化23】



エチル7-ブロモ-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(中間体B5)の合成と同様に、ステップ(b)において、モルホリンを2-メトキシ-N-メチル-エタンアミンで置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS: 398.1 (Br⁷⁹ [M+H]⁺)、400.0 (Br⁸¹ [M+H]⁺)。

【0087】

中間体B7

エチル7-ブロモ-4-オキソ-9-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート

10

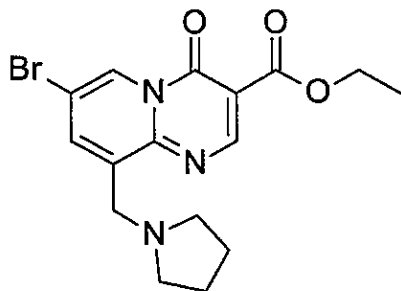
20

30

40

50

【化 2 4】



10

エチル 7-ブromo-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (中間体 B 5) の合成と同様に、ステップ (b) において、モルホリンをピロリジンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS : 380.0 ($\text{Br}^{79} [\text{M}+\text{H}]^+$)、382.1 ($\text{Br}^{81} [\text{M}+\text{H}]^+$)。

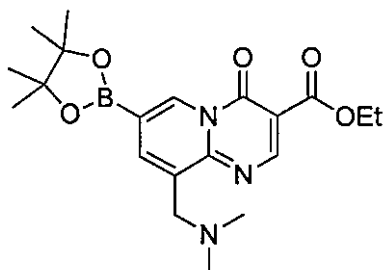
【0088】

中間体 B 8

エチル 9-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート

【化 2 5】

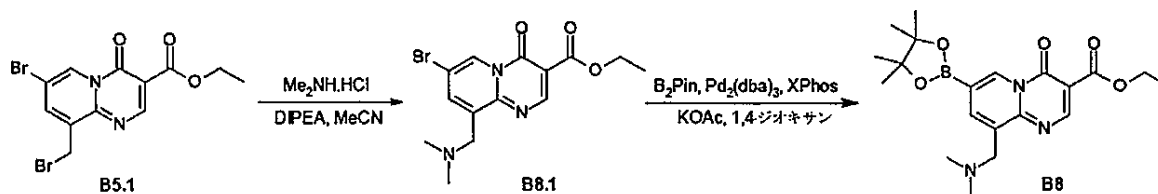
20



表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

30

【化 2 6】



【0089】

ステップ (a) エチル 7-ブromo-9-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (化合物 B 8.1) の調製

40

エチル 7-ブromo-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (中間体 B 5) の合成と同様に、ステップ (b) において、モルホリンをジメチルアミンに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS (ESI) : 355.9 ($[\{^{81}\text{Br}\} \text{M}+\text{H}]^+$)、377.9 ($[\{^{81}\text{Br}\} \text{M}+\text{Na}]^+$)。

【0090】

ステップ (d) エチル 9-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (中間体 B 8) の調製

1, 4-ジオキサン (20 mL) 中のエチル 7-ブromo-9-((ジメチルアミノ)メ

50

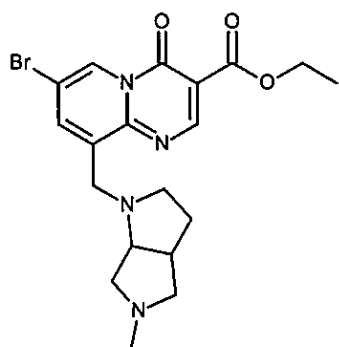
チル) - 4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (900 mg、2.5 mmol)、 B_2Pin_2 (1.3 g、5 mmol)、および $AcOK$ (0.48 mL、7.6 mmol) を N_2 で5回脱気した後、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (116.3 mg、0.13 mmol) および $XPhos$ (121.1 mg、0.25 mmol) を N_2 下で、その混合物に添加した。反応溶液を再び N_2 で5回脱気し、100℃で12時間撹拌した。混合物を冷却して室温に戻し、真空中で濃縮して残留物を得て、それをDCM (500 mL) で希釈して、濾過した。濾液を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLC (0.5% TFA) によって精製して、エチル9-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (1 g、収率82.3%) を褐色固体として得た。MS (ESI): 320.1 ($[M+H]^+$)。 ^1H NMR (MeOH- d_4 400 MHz): δ 9.494~9.497 (m、1H)、9.057~9.066 (m、1H)、8.446 (s、1H)、4.720~4.740 (m、2H)、4.381~4.434 (m、2H)、3.066~3.079 (m、6H)、1.264~1.272 (m、15H)。

【0091】

中間体B9

エチル7-ブromo-9-[(5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1-イル)メチル]-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート

【化27】



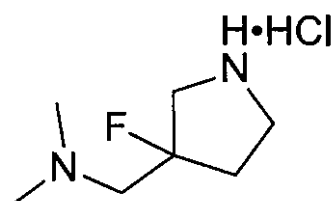
エチル7-ブromo-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (中間体B5) の合成と同様に、ステップ(b)において、モルホリンを5-メチル-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピロールに置き換えることにより、表題化合物を調製した。MS: 435.2 ($Br^{79} [M+H]^+$)、437.1 ($Br^{81} [M+H]^+$)。

【0092】

中間体C1

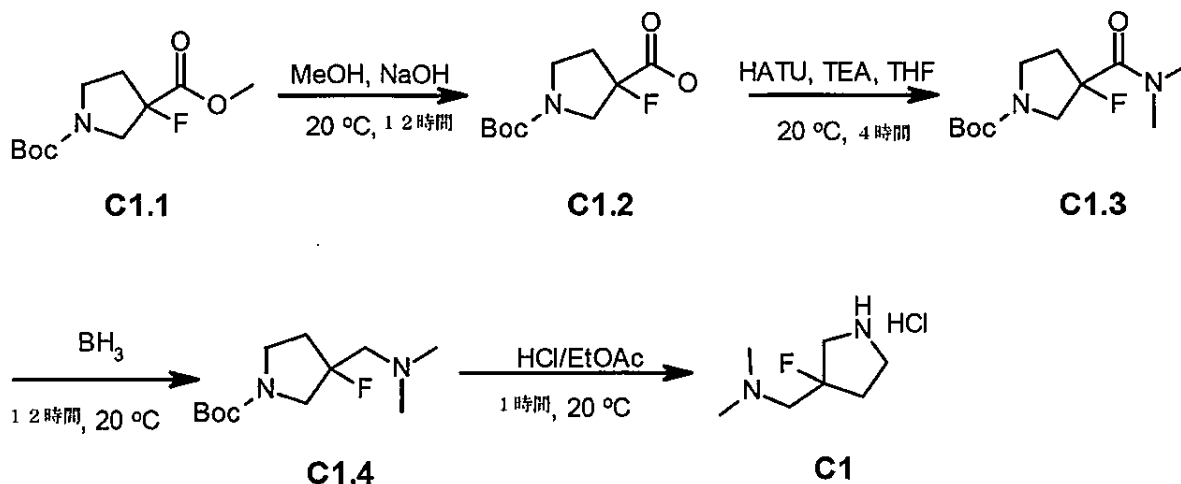
1-(3-フルオロピロリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン塩酸塩

【化28】



表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化 29】



10

【0093】

ステップ (a) 1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸 (化合物 C1.2) の調製

MeOH (10 mL) および水 (2 mL) 中の 1-tert-ブチル 3-メチル 3-フルオロピロリジン-1,3-ジカルボキシレート (3.5 g、14.1 mmol) の溶液に、水酸化ナトリウム (1.7 g、42.4 mmol) を添加して、得られた反応混合物を 20 °C で 12 時間撹拌した。その混合物を DCM (100 mL) で希釈し、HCl 水溶液 (2 M) で pH = 3 に調整し、次に DCM (100 mL) で抽出した。有機層を無水物上で乾燥させた。Na₂SO₄ を濾過し、真空中で濃縮して、1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸の粗生成物 (3.2 g、収率 96.9%) を白色固体として得た。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

20

【0094】

ステップ (b) tert-ブチル 3- (ジメチルカルバモイル) -3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (化合物 C1.3) の調製

1- (tert-ブトキシカルボニル) -3-フルオロピロリジン-3-カルボン酸 (2.9 g、12.4 mmol)、HATU (6.1 g、16.1 mmol)、塩酸ジメチルアミン (5.1 g、62.1 mmol)、および 6.5 mL、37.3 mmol) を DIPEA (THF (10 mL) 中で 20 °C で 4 時間撹拌した。LC-MS が出発物質が消費されたことを示した後、混合物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (50 mL) に注ぎ、DCM (100 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水物上で乾燥させた。Na₂SO₄ を濾過し、真空中で濃縮して、tert-ブチル 3- (ジメチルカルバモイル) -3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (1.9 g) の粗生成物を無色の油として得た。MS (ESI): 205.1 ([M+H-t-Bu]⁺)。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

30

【0095】

ステップ (c) tert-ブチル 3- ((ジメチルアミノ) メチル) -3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (化合物 C1.4) の調製

THF (8 mL) 中の tert-ブチル 3- (ジメチルカルバモイル) -3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (1.8 g、6.9 mmol) の溶液に、0 °C でボラン-メチルスルフィド複合体 (8 mL、80 mmol) を添加して、得られた反応混合物を 20 °C まで加温し、12 時間撹拌した。次に、その混合物を冷 MeOH (100 mL) に注ぎ、さらに 1 時間撹拌した後、それを真空中で濃縮して、tert-ブチル 3- ((ジメチルアミノ) メチル) -3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (1.2 g) の粗生成物を無色の油として得た。MS (ESI): 247.1 ([M+H]⁺)、19

50

1. 0 ([M+H-t-Bu]⁺)。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0096】

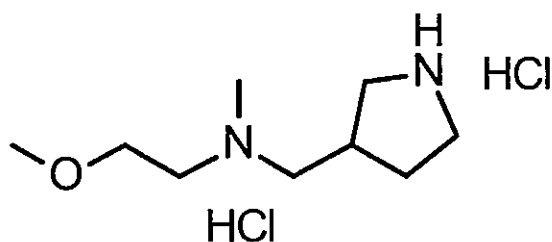
ステップ (d) 1-(3-フルオロピロリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン塩酸塩 (化合物 C1) の調製

HCl/EtOAc (10 mL、40 mmol、4 M) 中の tert-ブチル 3-((ジメチルアミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、4.8 mmol) の溶液を 20℃ で 2 時間攪拌し、LC-MS が出発物質が消費されたことを示した後、混合溶液を真空中で濃縮して粗生成物を得て、これを MeOH/EtOAc (v:v=1:10、10 mL) 中で再結晶化して、1-(3-3-フルオロピロリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン塩酸塩 (910 mg、収率 85.2%) を白色固体として得た。MS (ESI): 147.1 ([M+H]⁺)。 10

【0097】

中間体 C2

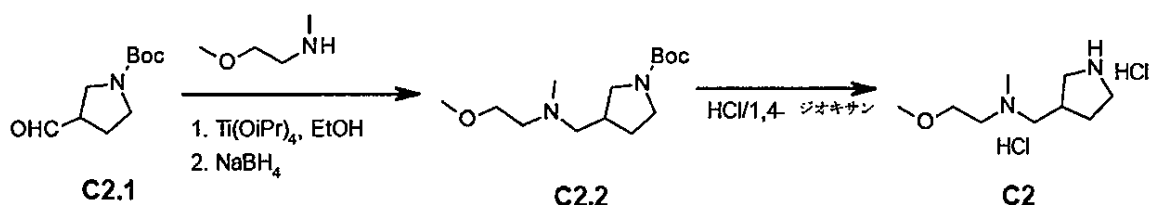
2-メトキシ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)エタンアミン二塩酸塩 [化30]



20

表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化31】



30

【0098】

ステップ (a) tert-ブチル 3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (化合物 C2.2) の調製

EtOH (40 mL) 中の tert-ブチル 3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (2 g、22.5 mmol) および 2-メトキシ-N-メチルエタンアミン (2 g、10.1 mmol) の溶液に、Ti(OiPr)₄ (4 g、14.1 mmol) を N₂ 下で添加した。混合物を 15℃ で 12 時間攪拌した後、NaBH₄ (1.6 g、42.3 mmol) を混合物に添加して、15℃ でさらに 12 時間攪拌した。次に、反応混合物を水 (250 mL) に注ぎ、濾過した。濾液を EtOAc (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で 3 回洗浄し、無水物上で乾燥させた。Na₂SO₄ を濾過し、真空中で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (DCM:MeOH=20:1~10:1) で精製して、tert-ブチル 3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、収率 92.6%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 3.373~3.402 (t、2H)、3.342 (s、2H)、3.277~3.315 (m、1H)、3.268 (s、3H)、3.228 (s、1H)、2.499 (s、1H)、2.458~2.483 (s、1H)、2.2 40

50

6.1~2.276 (m, 2H)、2.177 (s, 3H)、1.840~1.867 (m, 1H)、1.476~1.496 (m, 1H)、1.240 (s, 9H)。

【0099】

ステップ (b) 2-メトキシ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル) エタンアミン二塩酸塩 (中間体 C2) の調製

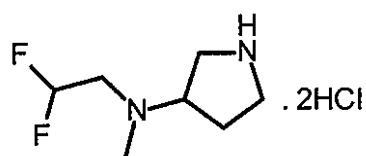
HCl/ジオキサン (25 mL) 中の tert-ブチル 3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、9.178 mmol) の溶液を、15℃で1時間攪拌した。その後、反応混合物を真空中で濃縮して、2-メトキシ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル) エタンアミン二塩酸塩 (1.5 g) の粗生成物を濃黄色の油として得た。MS (ESI): 173.1 ([M+H]⁺)。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0100】

中間体 C3

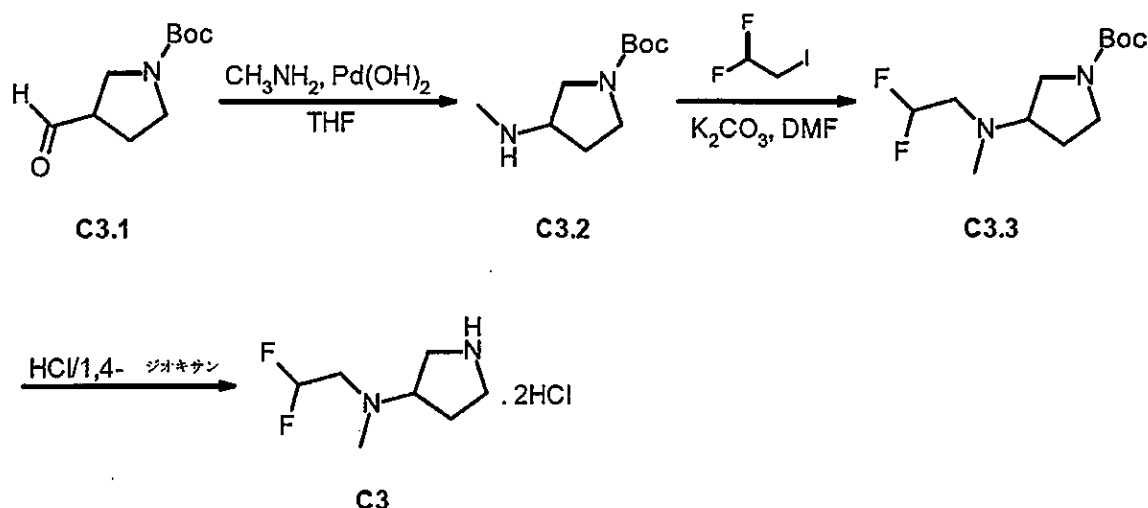
2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル) エタンアミン二塩酸塩

【化32】



表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

【化33】



【0101】

ステップ (a) tert-ブチル 3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (化合物 C3.2) の調製

CH₃NH₂/THF (25 mL) 中の tert-ブチル 3-ホルミルピロリジン-1-カルボキシレート (4 g、20.08 mmol) の溶液に、Pd(OH)₂ (1.4 g、10.04 mmol) を添加し、得られた混合物を H₂ 雰囲気 (50 psi) 下で 25℃で5時間攪拌した。TLC後 (DCM:MeOH=10:1) が出発物質が消費されたことを示した後、反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、tert-ブチル 3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレートの粗生成物 (3.8 g、収率 88.4%) 黄色油として得た。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0102】

ステップ (b) *tert*-ブチル 3-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (化合物 C3.3) の調製

DMF (5 mL) 中の 1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン (2.7 g、14.02 mmol) および *tert*-ブチル 3-((メチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2 g、9.35 mmol) の溶液へ、 K_2CO_3 (2.6 g、18.70 mmol) を添加して、得られた反応混合物を 60°C で 12 時間攪拌した。その反応物を室温に冷却した後、混合溶液を EtOAc (100 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で 3 回洗浄し、無水物上で乾燥させた。 Na_2SO_4 を濾過し、真空で濃縮して粗生成物を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル: EtOAc = 10:1~3:1) で精製して、*tert*-ブチル 3-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.3 g、収率 53.5%) を淡黄色の油として得た。

【0103】

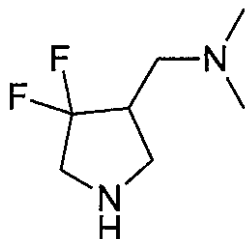
ステップ (c) 2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)エタンアミン二塩酸塩 (中間体 C3) の調製

HCl/ジオキサン溶液 (25 mL、4 M) 中の *tert*-ブチル 3-((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.3 g、8.264 mmol) の混合物を 15°C で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を真空で濃縮して、2,2-ジフルオロ-N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)エタンアミン二塩酸塩 (1.5 g) の粗生成物を濃黄色の油として得た。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。 ^1H NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) δ : 5.613~5.880 (t、1H)、3.045~3.078 (m、2H)、2.860~2.869 (m、2H)、2.734~2.745 (s、3H)、2.692 (s、1H)、2.298 (s、3H)、2.136 (s、1H)、1.605~1.630 (m、1H)、1.046~1.100 (m、1H)。

【0104】

中間体 C4

1-(4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)-N,N-ジメチルメタンアミン
【化34】



表題化合物を、以下のスキームに従って合成した。

10

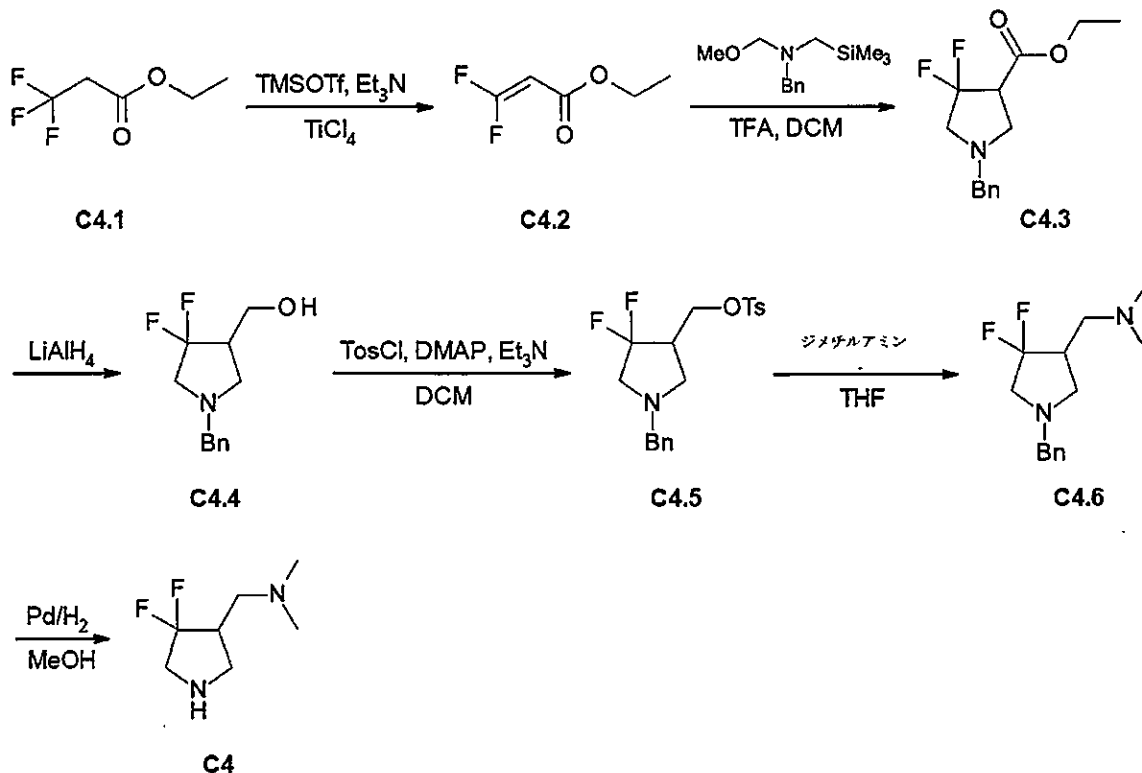
20

30

40

50

【化 3 5】



【0105】

ステップ (a) エチル 3,3-ジフルオロアクリレート (化合物 C4.2) の調製

CHCl_3 (100 mL) 中の 3,3,3-トリフルオロプロパン酸エチル (10 g、64.1 mmol) の溶液に、 Et_3N (7.8 g、76.9 mmol)、および TMSOTf (17.4 g、76.9 mmol) を滴下して添加した。添加後、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。次に、反応物を氷浴で冷却し、 DCM 中の TiCl_4 の溶液を添加した (9.61 mL、1 M)。得られた反応混合物を室温まで加温し、水 (100 mL) を添加して氷浴下で反応をクエンチする前に 1 時間攪拌した。次に、分離した有機層を無水物上で乾燥させた。 MgSO_4 を濾過し、真空中で濃縮して、3,3-ジフルオロアクリレートエチルの粗生成物を得た。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0106】

ステップ (b) エチル 1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-カルボキシレート (化合物 C4.3) の調製

CHCl_3 (20 mL) 中の N -(メトキシメチル)-1-フェニル- N -(トリメチルシリルメチル)メタンアミン (5.0 g、36.8 mmol) の溶液に、エチル 3,3-ジフルオロアクリレート (1.3 g、55.1 mmol) および TFA (0.5 mL) を氷浴中で添加した。得られた反応混合物を氷浴中で 1 時間攪拌した後、室温まで加温した。さらに 2 時間攪拌した。反応をクエンチするために NaHCO_3 の飽和水溶液を添加し、混合物を水 (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (50 mL) で抽出した。有機層を水で洗浄した。 CaCl_2 溶液 (100 mL、1 N) を 2 回、ブライン (100 mL)、無水物上で乾燥させた。 Na_2SO_4 を濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (石油エーテル : EtOAc = 40 : 1 ~ 20 : 1) で精製して、エチル 1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-カルボキシレート (10.9 g、収率 74.7%) を油として得た。 $\text{MS} (\text{ESI})$: 270.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0107】

ステップ (c) (1-ベンジル-4,4-ジフルオロピロリジン-3-イル)メタノール

(化合物 C 4 . 4) の調製

THF (20 mL) 中のエチル 1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-カルボキシレート (4 g、14.9 mmol) および LiAlH₄ (5.6 g、148.6 mmol) の溶液を 25 °C で 2 時間撹拌した。その後、反応を NaOH 水溶液でクエンチして、濾過した。濾液を水に注ぎ、EtOAc で抽出した。分離した有機層を CaCl₂ 水溶液 (50 mL、1 N) で 2 回、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水物上で乾燥させた。Na₂SO₄ を濾過し、真空で濃縮して、(1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) メタノール (3.1 g) の粗生成物を黄色の油として得た。MS (ESI) : 228.1 ([M+H]⁺)。 10

【0108】

ステップ (d) (1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (化合物 C 4 . 5) の調製

DCM (10 mL) 中の (1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) メタノール (1 g、4.4 mmol) の溶液に、TosCl (1.3 g、6.6 mmol)、Et₃N (1.3 g、13.2 mmol)、および DMAP (0.16 g、1.32 mmol) を 0 °C で添加した。得られた反応混合物を 0 °C で 2 時間撹拌した後、真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC (添加剤として 0.1% TFA) によって精製して、(1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.2 g、収率 70.6%) を無色の油として得た。MS (ESI) : 382.0 (M+H)⁺。 20

【0109】

ステップ (d) 1- (1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) -N、N-ジメチルメタンアミン (化合物 C 4 . 6) の調製

THF (10 mL) 中の (1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1.2 g、3.15 mmol) の溶液に、ジメチルアミン (30 mL、THF 中 2 M) を添加し、得られた混合物を 60 °C で 2 時間撹拌した。次に、その混合物を真空で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC (水中の 0.5% TFA) によって精製して、1- (1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) -N、N-ジメチルメタンアミン (0.65 g、収率 81.2%) を無色の油として得た。MS (ESI) : 255.1 (M+H)⁺。 30

【0110】

ステップ (e) 1- (4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) -N、N-ジメチルメタンアミン (中間体 C 4) の調製

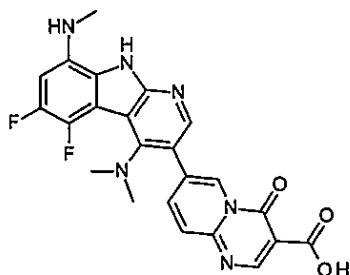
脱気し、H₂ で数回パージした後、1- (1-ベンジル-4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) -N、N-ジメチルメタンアミン (0.65 g、2.56 mmol) と Pd(OH)₂ (0.36 g、0.26 mmol) との溶液を、H₂ (50 psi) 下で 60 °C で 12 時間撹拌した。その後、反応物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。濾過ケーキを MeOH (30 mL) で 4 回洗浄し、合わせた有機物を真空で濃縮して、1- (4, 4-ジフルオロピロリジン-3-イル) -N、N-ジメチルメタンアミン (0.79 g) の粗生成物を無色の油として得た。MS (ESI) : 165.1 (M+H)⁺。 40
それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0111】

実施例 1.01

7- [4- (ジメチルアミノ) -5, 6-ジフルオロ-8- (メチルアミノ) -9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸

【化 3 6】

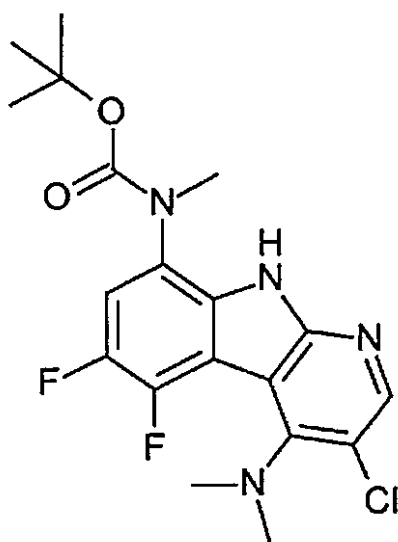


10

【0112】

ステップ (a) *tert*-ブチル *N*-[3-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル]-*N*-メチルカルバメートの調製

【化 3 7】



20

30

DMSO (5 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-(3,4-ジクロロ-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル)-*N*-メチルカルバメート (中間体 A3、400 mg、1 mmol、表 1 の「CORE」として) の溶液に、*N*-メチルメタンアミン塩酸塩 (105 mg、1.3 mmol、表 1 の「アミン」として) および DIPEA (771 mg、6 mmol) を添加して、得られた混合物を 120℃ で 12 時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、薄いセライトパッドを通して濾過し、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、*tert*-ブチル *N*-[3-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル]-*N*-メチルカルバメート (241 mg、収率 59%) を白色固体として得た。MS (ESI): 411.1。

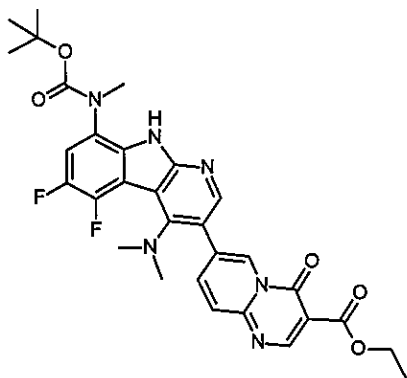
40

【0113】

ステップ (b) エチル 7-[8-[*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル]-4-オキソピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製

50

【化 38】

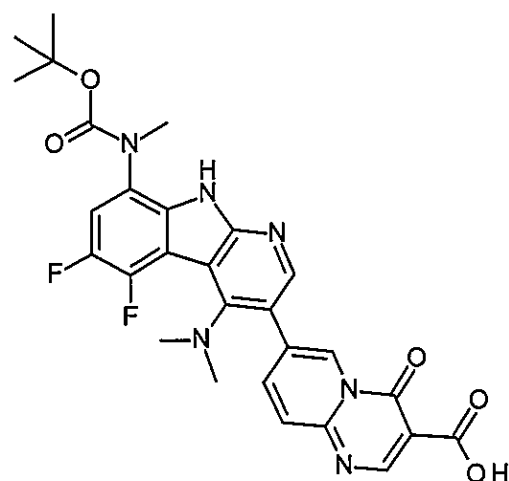


THF (3 mL) および水 (1 mL) 中の tert-ブチル N- [3-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-b] インドール-8-イル] -N-メチル-カルバメート (42 mg、0.102 mmol)、(3-エトキシカルボニル-4-オキソ-ピリド [1,2-a] ピリミジン-7-イル) ボロン酸 (32.1 mg、0.123 mmol、表 1 の「ボロン酸試薬」として)、Xphos Pd G2 (8 mg、0.01 mmol、CAS: 1310584-14-5)、表 1 の「触媒」として、およびリン酸三カリウム (43.4 mg、0.20 mmol) の溶液を N₂ 雰囲気下で 60℃ で 12 時間撹拌した。その後、その混合物を室温に冷却し、水 (50 mL) に注ぎ、EtOAc (50 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機物を無水物上で乾燥させた。Na₂SO₄ を濾過し、真空中で濃縮して、エチル 7- [8- [tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] -4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1,2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (60 mg) の粗生成物を得た。MS (ESI): 593.2 ([M+H]⁺)。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0114】

ステップ (c) 7- [8- [tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] -4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-b] インドール-3-イル] -4-オキソ-ピリド [1,2-a] ピリミジン-3-カルボン酸の調製

【化 39】



THF (3 mL) 中のエチル 7-(8-((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ)-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-b] インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (0.06 g、101 μmol) の撹拌溶液に、室温で水酸化ナトリウム (40.5 mg、1.01 mmol) に添加し、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。

次に、混合物を真空で濃縮して、7-[8-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸の粗生成物を得た。MS(ESI): 565.2([M+H]⁺)。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0115】

ステップ(d) 7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製

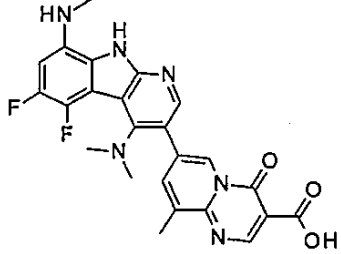
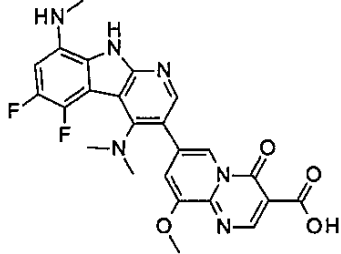
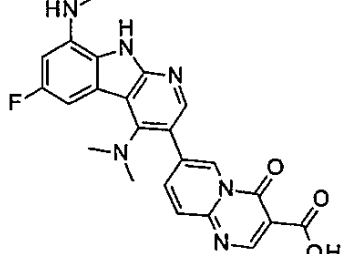
DCM(3mL)中の7-(8-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.057g、101μmol)の攪拌溶液に、TFA(3g、2mL、26.3mmol)を室温で添加した。得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した後、真空濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸(2.6mg、収率5.5%)を黄色固体として得た。¹H NMR(MeOH-d₄, 400MHz) δ 9.1-9.2(m, 1H)、9.0-9.1(m, 1H)、8.12(s, 2H)、7.9-8.0(m, 1H)、6.5-6.6(m, 1H)、2.9-2.9(m, 3H)、2.8-2.9(m, 6H)。MS(ESI): 465.3([M+H]⁺)。

【0116】

以下の実施例は、実施例1.01と同様に、ステップ(a)の「CORE」として、tert-ブチルN-(3,4-ジクロロ-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチルカルバメート(中間体A3)、ステップ(a)の「AMINE」として、N-メチルメタンアミン塩酸塩、ステップ(b)の「ボロン酸試薬」として、(3-エトキシカルボニル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-7-イル)ボロン酸、および表1に示す試薬によるステップ(b)の「触媒」として、Xphos Pd G2(CAS: 1310584-14-5)で置き換えることによって調製された。

【表 1 - 1】

表 1. 化合物の合成および特性評価

No.	化合物の名称および構造	CORE、アミン、ボロン酸試薬、触媒、および溶媒	¹ H NMR および MS(ESI)
1.02	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ボロン酸試薬: B2 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H ₂ O	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz)δ 8.9-9.0(m, 1H), 8.7-8.8(m, 1H), 8.1-8.2(m, 1H), 7.9-8.0(m, 1H), 6.50(br dd, 1H, J=5.3, 13.4Hz), 2.7-2.9(m, 6H), 2.67(br s, 3H), 2.56(br d, 3H, J=7.0Hz) MS:479.2([M+H] ⁺)
1.03	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メトキシ-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ボロン酸試薬:B3 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H ₂ O	¹ H NMR(DMSO-d ₆ , 400MHz)δ 8.8-8.8(m, 1H), 8.53(br d, 1H, J=3.1Hz), 8.2-8.2(m, 1H), 7.5- 7.5(m, 1H), 6.5-6.6(m, 1H), 5.56(br d, 1H, J=4.4Hz), 3.99(s, 3H), 2.83(br d, 3H, J=4.6Hz), 2.74(d, 6H, J=1.0Hz) MS:495.1([M+H] ⁺)
1.04	7-[4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ボロン酸試薬:B1 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H ₂ O	¹ H NMR(METHANOL-d ₄ , 400MHz)δ 9.2-9.3(m, 1H), 9.0- 9.1(m, 1H), 8.1-8.2(m, 2H), 7.9- 8.0(m, 2H), 6.9-7.0(m, 1H), 6.4- 6.5(m, 1H), 2.9-3.0(m, 6H), 2.91(s, 3H) MS:447.4([M+H] ⁺)

10

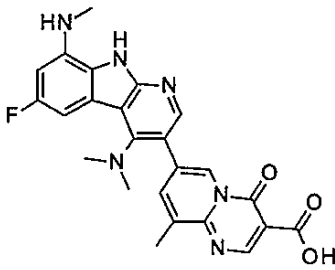
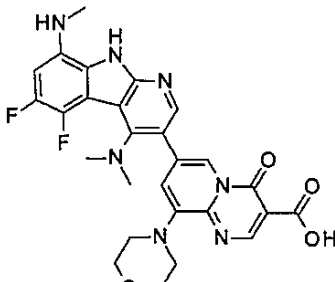
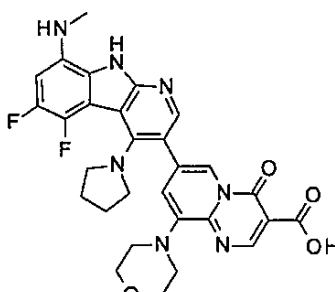
20

30

40

50

【表 1 - 2】

1.05	7-[4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ボロン酸試薬:B2 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(METHANOL-d₄, 400MHz) δ 9.0-9.1(m, 2H), 8.1-8.2(m, 1H), 8.0-8.1(m, 1H), 6.9-7.0(m, 1H), 6.4-6.5(m, 1H), 2.9-2.9(m, 6H), 2.91(s, 3H), 2.68(s, 3H) MS:461.4([M+H]⁺)
1.06	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ボロン酸試薬:B4 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)δ 11.7-11.9(m, 1H), 8.9-9.0(m, 1H), 8.7-8.8(m, 1H), 8.2-8.3(m, 1H), 7.4-7.6(m, 1H), 6.5-6.7(m, 1H), 3.8-3.9(m, 4H), 3.3-3.5(4H, m), 2.9-2.9(m, 3H), 2.8-2.8(m, 6H) MS:550.1([M+H]⁺)
1.07	7-[5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-ピロリジン-1-イル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:ピロリジン ボロン酸試薬:B4 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.7-11.8(m, 1H), 8.8-8.9(m, 1H), 8.7-8.8(m, 1H), 8.1-8.2(m, 1H), 7.4-7.5(m, 1H), 7.0-7.2(m, 1H), 6.4-6.6(m, 1H), 3.7-3.8(m, 8H), 3.18(br d, 8H, J=5.3Hz), 2.83(s, 3H) MS:576.2([M+H]⁺)

10

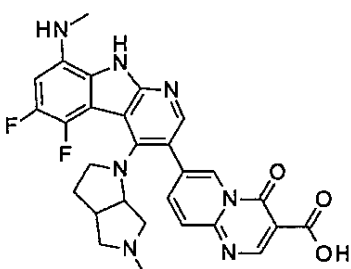
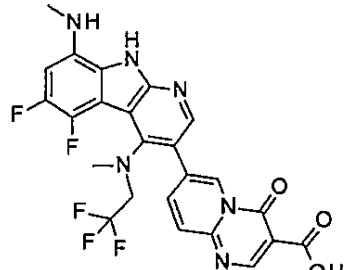
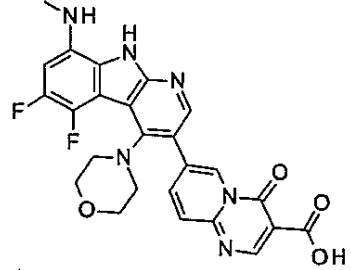
20

30

40

50

【表 1 - 3】

1.08	7-(5,6-ジフルオロ-4-(5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロピロロ[2,3-c]ピロール-1-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピロール ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):ppm 11.80(br.s, 1H)、8.95(br.s, 1H)、8.76(br s, 1H)、8.19(d, J=7.82Hz, 1H)、8.09(s, 1H)、7.74(d, J=8.07Hz, 1H)、6.51(d, J=13.08, 6.72Hz, 1H)、5.70 (br s, 1H)、4.39(br.s, 1H)、3.08(br s, 2H)、2.68~2.88(m, 4H)、2.24~2.37(m, 2H)、1.83~2.14(m, 5H)、1.56~1.74(m, 2H) MS(ESI)::546.1([M+H]⁺).
1.09	7-(5,6-ジフルオロ-4-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:2,2,2-トリフルオロ-N-メチルエタンアミン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO): δ 11.97(br s, 1H)、9.14(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.41(s, 1H)、8.27~8.31(m, 1H)、8.03~8.05(d, J=8.909Hz, 1H)、6.62~6.66(br dd, J=13.427, 6.149Hz, 1H)、3.17(s, 3H)、3.10(s, 1H)、2.89~2.91(m, 4H). MS(ESI):533.0([M+H]⁺)
1.10	7-(5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:モルホリン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm 9.09(d, J=1.63Hz, 1H)、8.93(s, 1H)、8.28(dd, J=8.97, 1.94Hz, 1H)、8.24(s, 1H)、7.96(d, J=9.03Hz, 1H)、6.62(dd, J=13.43, 6.15Hz, 1H)、5.78(d, J=3.76Hz, 1H)、3.63(s, 4H)、2.99~3.07(m, 4H)、2.53~2.58(m, 3H). MS(ESI):507.0([M+H]⁺).

10

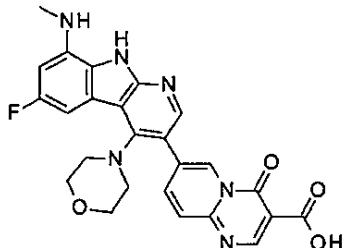
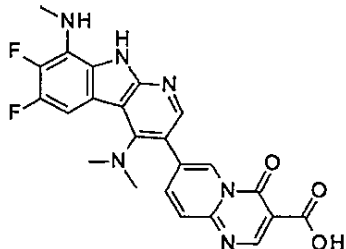
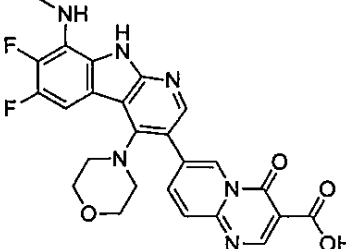
20

30

40

50

【表 1 - 4】

1.11	7-(6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 アミン:モルホリン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 11.66(s, 1H), 9.09(d, J=1.63Hz, 1H), 8.96(s, 1H), 8.29(dd, J=8.91, 2.01Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.98(d, J=8.91Hz, 1H), 7.10(dd, J=9.91, 2.13Hz, 1H), 6.47(dd, J=12.05, 2.01Hz, 1H), 5.98(br d, J=4.64Hz, 1H), 3.75(s, 4H), 3.06(s, 4H), 2.93(d, J=4.64Hz, 3H). MS(ESI):489.0([M+H]⁺)
1.12	7-(4-(ジメチルアミノ)-6,7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A4 アミン:ジメチルアミン塩 酸塩 ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm:11.820(s, 1H), 9.064~9.068(d, J=1.6, 1H), 8.971(s, 1H), 8.221~8.248(m, 2H), 7.982~8.004(d, J=8.8, 1H)7.233~7.277(m, 1H)3.109(s, 3H), 2.865(s, 6H). MS:465.1([M+H]⁺).
1.13	7-(6,7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A4 アミン:モルホリン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm 11.813(s, 1H), 9.091~9.096(d, J=2.0Hz, 1H), 8.986(s, 1H), 8.299~8.326(m, 1H), 8.215(s, 1H), 7.989~8.011(d, J=8.8Hz, 1H), 7.289~7.334(m, 1H), 3.727~3.748(t, 4H), 3.118~3.129(d, J=4.4Hz, 3H), 3.033~3.042(d, J=3.6Hz, 1H). MS:507.1([M+H]⁺), 525.1([M+Na]⁺).

10

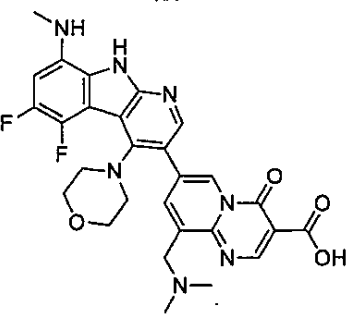
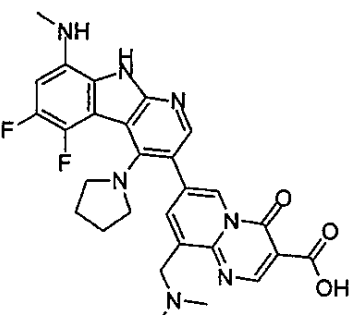
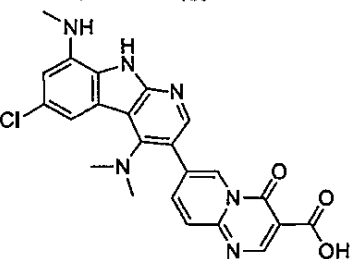
20

30

40

50

【表 1 - 5】

1.14	7-(5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-モルホリノ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-9-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:モルホリン ボロン酸試薬:中間体 B8 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, MeOD):δ ppm 9.388~9.393(m, 1H), 9.210(s, 1H), 8.465~8.470(m, 1H), 8.301(s, 1H), 6.643~6.691(m, 1H), 4.955(m, 2H), 3.767~3.787(m, 4H), 3.206~3.216(m, 4H), 3.061(s, 6H), 3.008(s, 3H) MS(ESI):564.2([M+H]⁺)
1.15	7-(5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-(ピロリジン-1-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-9-((ジメチルアミノ)メチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:ピロリジン ボロン酸試薬:中間体 B8 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm:11.776(s, 1H), 9.100~9.105(d, J=2.0Hz, 1H), 8.959(s, 1H), 8.290(s, 1H), 8.261(s, 1H), 6.562~6.612(m, 1H), 5.669(s, 1H), 4.355~4.367(d, J=4.8Hz, 2H), 3.211(s, 4H), 2.889~2.895(d, J=2.4Hz, 3H), 2.606(s, 6H), 1.846(s, 4H). MS:548.2([M+H]⁺), 274.7([M+2H]⁺).
1.16	7-(6-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A2 アミン:ジメチルアミン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄):δ 11.864(s, 1H), 9.106(s, 1H), 8.264~8.269(d, J=2.4Hz, 1H), 8.242~8.247(d, J=2.4Hz, 1H), 8.017(s, 1H), 7.277(s, 1H), 6.599(s, 1H), 2.927(s, 3H), 2.902(s, 6H). MS:463.1({³⁵Cl}M+H)⁺, 465.1({³⁷Cl}M+H)⁺.

10

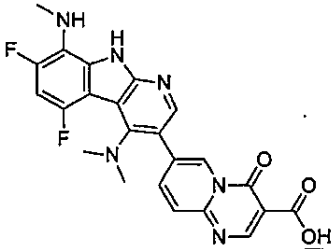
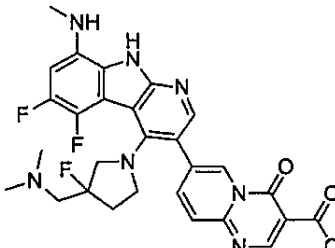
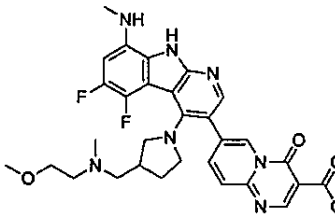
20

30

40

50

【表 1 - 6】

1.17	7-(4-(ジメチルアミノ)-5,7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A5 アミン:ジメチルアミン塩 酸塩 ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, MeOD): δ ppm 9.388~9.393(m, 1H), 9.210(s, 1H), 8.465~8.470(m, 1H), 8.301(s, 1H), 6.643~6.691(m, 1H), 4.955(m, 2H), 3.767~3.787(m, 4H), 3.206~3.216(m, 4H), 3.061(s, 6H), 3.008(s, 3H). MS(ESI):465.1([M+H]⁺)
1.18	7-(4-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-3-フルオロピロリジン-1-イル)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:C1 ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.662(s, 1H), 9.438~9.443(m, 1H), 9.281(s, 1H), 8.986(s, 1H), 8.342(s, 1H), 7.250~7.280(m, 1H), 6.472~6.507(m, 1H), 4.300~4.764(m, 1H), 4.190(s, 3H), 3.642~3.670(m, 1H), 2.938(s, 3H), 2.767~2.779(m, 2H), 1.228~1.291(m, 2H), 0.636~0.671(m, 2H), 0.098~0.122(m, 1H). MS(ESI):566.2([M+H]⁺)
1.19	7-(5,6-ジフルオロ-4-(3-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:中間体 C2 ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ ppm:11.719~11.868(m, 1H), 9.080(s, 1H), 8.957(s, 1H), 8.209~8.287(m, 2H), 7.955(d, J=8.4Hz, 1H), 6.584(dd, J=13.6, 6.4Hz, 1H), 5.696(br s, 1H), 3.233(br t, J=6.0Hz, 4H), 3.113(s, 3H), 2.897(s, 3H), 2.802~2.841(m, 1H), 2.301~2.397(m, 2H), 2.198~2.288(m, 2H), 2.068(s, 3H), 1.946~1.960(m, 1H), 1.539(m, 1H). MS:592.4([M+H]⁺).

10

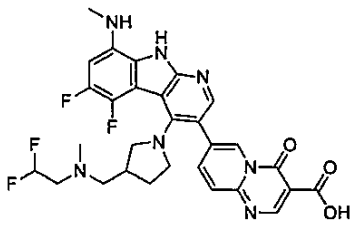
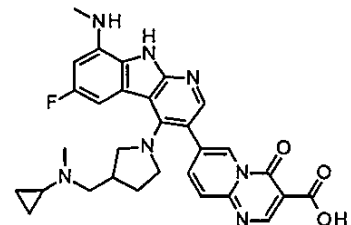
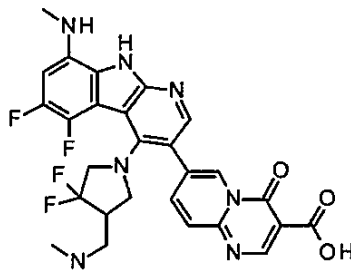
20

30

40

50

【表 1 - 7】

1.20	7-(4-(3-(((2,2-ジフルオロエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:中間体 C3 ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :11.821(s, 1H)、 8.961~9.065(m, 2H)、8.231(s, 2H)、7.922~7.935(m, 1H)、 6.557~6.586(m, 1H)、 5.715~5.752(m, 2H)、 3.238~3.241(m, 3H)、2.884(s, 3H)、2.805(s, 1H)、 2.625~2.665(m, 2H)、 2.382~2.402(m, 2H)、 2.308~2.328(m, 1H)、2.157(s, 3H)、1.948(s, 1H)、1.528(s, 1H)。 MS:598.1([M+H]⁺)、 620.1([M+Na]⁺)。
1.21	7-(4-(3-((シクロプロピル(メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 アミン:N-メチル-N-(ピロリジン-3-イルメチル)シクロプロパンアミン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.72(s, 1H)、9.14(d, J=1.6Hz, 1H)、8.98(s, 1H)、 8.32(dd, J=2.1, 9.0Hz, 1H)、 8.26(s, 1H)、7.99(d, J=8.9Hz, 1H)、 6.81(br d, J=8.0Hz, 1H)、 6.47(dd, J=2.1, 12.2Hz, 1H)、 3.33~3.21(m, 4H)、 3.02~2.86(m, 5H)、 2.86~2.72(m, 5H)、 2.26~2.13(m, 1H)、1.75(br s, 1H)、0.95~0.68(m, 4H)。 MS:556.2([M+H]⁺)
1.22	7-[4-[4-((ジメチルアミノ)メチル]-3,3-ジフルオロ-ピロリジン-1-イル)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:中間体 C4 ボロン酸試薬:中間体 B21 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO)δ ppm 12.005(s, 1H)、9.530(s, 1H)、9.161~9.165(m, 1H)、 9.006(s, 1H)、8.328~8.381(m, 2H)、7.983~8.005(m, 1H)、 6.632~6.681(m, 1H)、3.858(m, 2H)、3.437~3.469(m, 2H)、 3.158~3.232(m, 3H)、2.916(m, 3H)、2.773~2.916(m, 6H)。 MS(ESI):460.1([M+H]⁺)

10

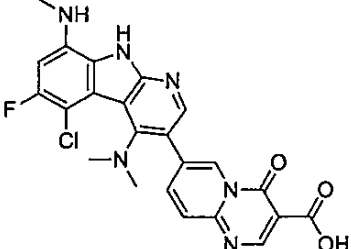
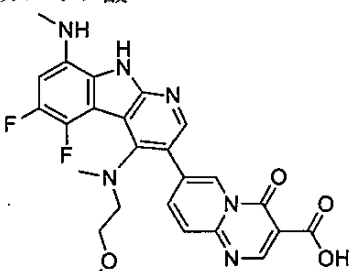
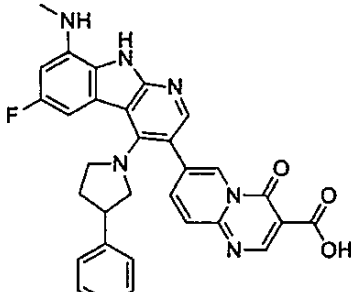
20

30

40

50

【表 1 - 8】

1.23	7-(5-クロロ-4-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキノ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A6 アミン:ジメチルアミン塩 酸塩 ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ:11.88(br s, 1H)、9.08(s, 1H)、8.97(s, 1H)、8.18~8.24(m, 2H)、7.99(br d, J=8.9Hz, 1H)、6.61(br d, J=12.3Hz, 1H)、2.91(s, 3H)、2.79(s, 6H)。 MS:481.1([M+H]⁺)、241.1([M+2H]⁺)。
1.24	7-(5,6-ジフルオロ-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキノ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:2-メトキシ-N-メチルエタンアミン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR (400MHz、DMSO):12.288(s, 1H)、9.183(s, 1H)、8.991(s, 1H)、8.349(s, 1H)、8.254(s, 1H)、8.030~8.052(m, 1H)、6.607~6.656(m, 1H)、3.447~3.459(m, 2H)、3.350(m, 2H)、3.113(s, 3H)、2.897~2.907(m, 6H) MS(ESI):509.1([M+H]⁺)
1.25	7-(6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-4-(3-フェニルピロリジン-1-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキノ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 アミン:3-フェニルピロリジン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆)δ ppm:11.575(s, 1H)、9.114(s, 1H)、8.979(s, 1H)、8.315~8.336(d, J=8.4Hz, 1H)、8.250(s, 1H)、7.965~7.987(d, J=8.8Hz, 1H)、7.175~7.256(m, 5H)、6.810~6.832(d, J=8.8Hz, 1H)、6.431~6.467(m, 1H)、5.937~5.945(d, J=4.8Hz, 1H)、3.494~3.510(d, J=6.4Hz, 5H)、2.913~2.924(d, J=4.4Hz, 3H)、2.368~2.397(m, 1H)、2.072~2.110(m, 1H)。 MS(ESI):549.1([M+H]⁺)

10

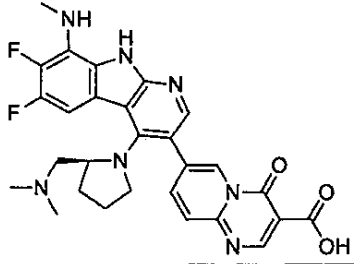
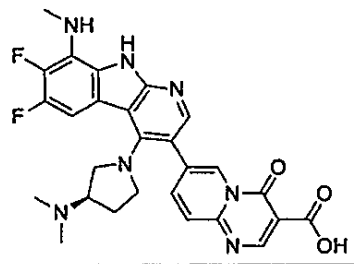
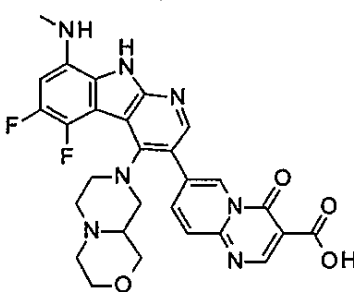
20

30

40

50

【表 1 - 9】

1.26	(S)-7-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-6,7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A4 アミン:(S)-N,N-ジメチル-1-(ピロリジン-2-イル)メタンアミン C4 ブロマイド試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄): δ 11.841(s, 1H), 9.169(s, 1H), 9.052(m, 1H), 9.001(s, 1H), 8.334(s, 1H), 8.249~8.268(m, 1H), 8.008~8.030(m, 1H), 7.029~7.072(m, 1H), 3.282~3.304(m, 1H), 3.123(m, 3H), 3.025(m, 1H), 3.769~3.781(m, 2H), 2.571~2.582(m, 1H), 2.412(s, 3H), 2.401(s, 3H), 2.030(m, 2H), 1.843(m, 2H). MS(ESI): 548.1([M+H]⁺)
1.27	(R)-7-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-6,7-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A7 アミン:(R)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、MeOD-d₄) δ 11.856(s, 1H), 9.900(s, 2H), 9.119(s, 1H), 9.003(s, 1H), 8.294~8.318(m, 1H), 7.957~7.980(m, 1H), 7.040~7.084(m, 1H), 3.973~3.991(m, 1H), 3.170~3.190(m, 3H), 3.127~3.138(m, 1H), 2.820(m, 3H), 2.687(m, 3H), 2.415~2.449(m, 1H), 2.117~2.149(m, 1H). MS(ESI): 521.1([M+H]⁺)
1.28	7-(5,6-ジフルオロ-4-(ヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン-8(1H)-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸とギ酸の化合物 	CORE 中間体 A3 アミン:オクタヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン ボロン酸試薬:中間体 B1 触媒: Pd-Ad₂nBuP ビフェニルプレキヤット (CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) δ 12.17(br s, 1H), 9.04(br s, 1H), 8.43(s, 3H), 8.17(br s, 2H), 7.89(br s, 1H), 6.60(dd, J=5.8, 13.5Hz, 1H), 5.91(br s, 1H), 3.65(br s, 1H), 3.58~3.51(m, 3H), 2.89(br d, J=4.3Hz, 6H), 2.63~2.57(m, 3H), 2.29~2.09(m, 3H). MS(ESI): 562.0([M+H]⁺)

10

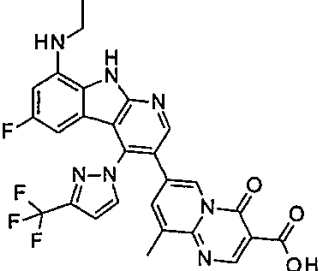
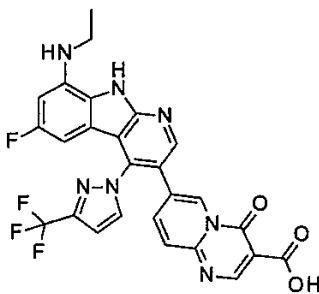
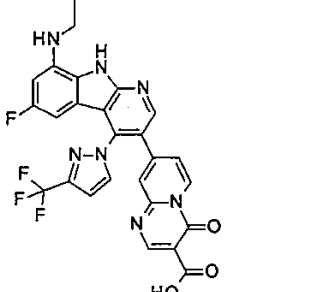
20

30

40

50

【表 1 - 10】

1.29	7-[8-(エチルアミノ)-6-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A7 アミン:3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール ボロン酸試薬:中間体 B2 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(METHANOL-d₄, 400MHz)δ 9.0-9.1(m, 1H), 8.8-8.9(m, 1H), 8.6-8.6(m, 1H), 8.4-8.5(m, 1H), 7.9-8.0(m, 1H), 7.3-7.4(m, 1H), 6.8-6.8(m, 1H), 6.3-6.4(m, 1H), 5.8-5.9(m, 1H), 3.2-3.3(m, 2H), 2.4-2.4(m, 3H), 1.3-1.3(m, 3H) MS:565.9([M+H]⁺)
1.30	7-[8-(エチルアミノ)-6-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A7 アミン:3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール ボロン酸試薬:中間体B1 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(METHANOL-d₄, 400MHz)δ 9.1-9.1(m, 1H), 8.6-8.6(m, 1H), 8.0-8.0(m, 1H), 7.4-7.5(m, 2H), 6.81(s, 1H), 6.4-6.4(m, 2H), 5.9-5.9(m, 2H), 3.0-3.1(m, 2H), 1.3-1.4(m, 3H) MS:552.0([M+H]⁺)
1.31	8-[8-(エチルアミノ)-6-フルオロ-4-[3-(トリフルオロメチル)ピラゾール-1-イル]-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A7 アミン:3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール ボロン酸試薬:中間体B1 触媒:Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒:THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)δ 9.0-9.1(m, 1H), 8.9-9.0(m, 2H), 8.4-8.4(m, 1H), 7.7-7.7(m, 1H), 7.2-7.2(m, 1H), 7.1-7.2(m, 2H), 6.6-6.7(m, 1H), 6.5-6.5(m, 1H), 3.3-3.3(m, 2H), 1.3-1.4(m, 3H) MS:552.1([M+H]⁺)

10

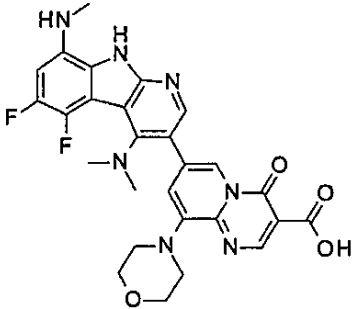
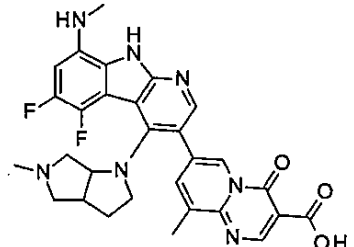
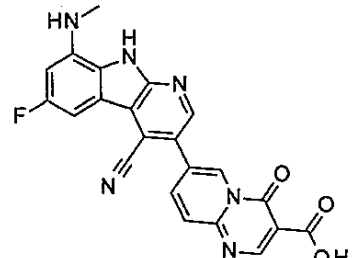
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

1.32	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-モルホリノ-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン: N-メチルメタンアミン塩 酸塩 ボロン酸試薬: 中間体 B4 触媒: Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)δ 11.8-11.8(m, 1H), 8.9-9.0(m, 1H), 8.7-8.8(m, 1H), 8.2-8.3(m, 1H), 7.5-7.5(m, 1H), 6.5-6.7(m, 1H), 3.8-3.9(m, 4H), 3.3-3.4(m, 4H), 2.9-2.9(m, 3H), 2.8-2.8(m, 6H) MS:550.1([M+H]⁺)
1.33	7-[5,6-ジフルオロ-4-(5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロピロロ[2,3-c]ピロール-1-イル)-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン: 3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール ボロン酸試薬: 中間体 B2 触媒: Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)δ 8.8-8.9(m, 2H), 8.3-8.3(m, 1H), 8.1-8.2(m, 1H), 6.5-6.6(m, 1H), 5.6-5.7(m, 1H), 4.4-4.5(m, 1H), 2.9-3.0(m, 2H), 2.8-2.9(m, 3H), 2.6-2.6(m, 1H), 2.5-2.6(m, 3H), 2.5-2.5(m, 2H), 2.2-2.3(m, 1H), 2.1-2.1(m, 1H), 2.1-2.1(m, 3H), 1.9-2.0(m, 1H), 1.7-1.7(m, 1H), 1.5-1.6(m, 1H) MS:560.4([M+H]⁺)
1.34	7-[4-シアノ-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 求核試薬: ジシアノ亜鉛 ボロン酸試薬: 中間体 B1 触媒: Xphos Pd G2(CAS:1310584-14-5) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz)δ 9.4-9.5(m, 1H), 8.9-9.0(m, 1H), 8.8-8.9(m, 1H), 8.5-8.6(m, 1H), 8.0-8.1(m, 1H), 7.2-7.3(m, 1H), 6.6-6.7(m, 1H), 6.53(m, 1H), 6.0-6.2(m, 1H), 2.9-3.0(m, 3H) MS:429.4([M+H]⁺)

【0117】

実施例 2.01

7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸

10

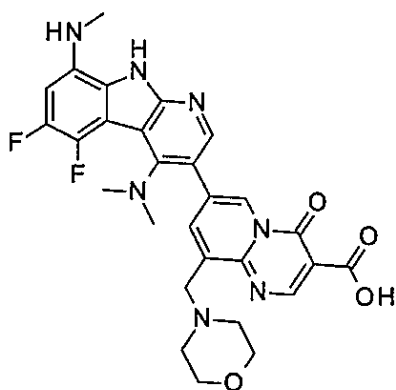
20

30

40

50

【化 40】

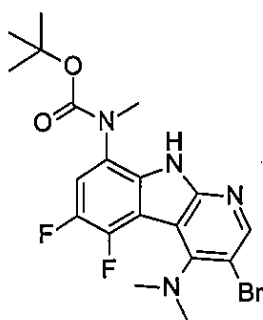


10

【0118】

ステップ (a) *tert*-ブチル *N*-[3-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル]-*N*-メチルカルバメートの調製

【化 41】



20

【0119】

tert-ブチル *N*-(3-ブロモ-4-クロロ-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル)-*N*-メチルカルバメート (中間体 A3、1 g、2.24 mmol、表2の「CORE」として)、*N*-メチルメタンアミン塩酸塩 (730 mg、8.96 mmol、表2の「アミン」として) および TEA (1.13 g、11.20 mmol) を 110℃で、N₂ 雰囲気下で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水 (80 mL) に注いだ後、それを EtOAc (80 mL) で 3 回抽出した。合わせた有機物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、濾過して、真空中で濃縮した。残留物を分取 HPLC により精製して、*tert*-ブチル *N*-[3-ブロモ-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル]-*N*-メチルカルバメート (536 mg、収率 52.6%) を白色固体として得た。MS (ESI): 455.2 ([³⁵Cl] M+H)⁺、457.2 ([³⁷Cl] M+H)⁺。

30

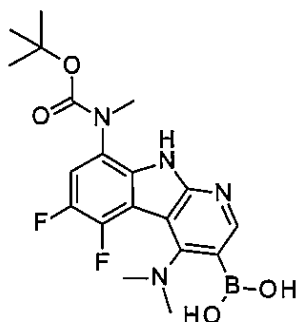
40

【0120】

ステップ (b) [8-[*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル]ボロン酸の調製

50

【化 4 2】



10

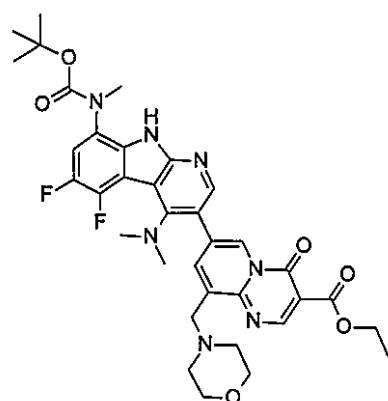
THF (10 mL) 中の *tert*-ブチル (3-ブromo-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-*b*] インドール-8-イル) (メチル) カルバメート (0.3 g, 659 μ mol) の攪拌溶液に、塩化マグネシウムプロパン-2-イデー LiCl (5.07 mL, 6.59 mmol) を 0°C でゆっくりと滴下して添加した。添加後、その混合物を加温し、室温で3時間攪拌した。次に、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (613 mg, 3.29 mmol) を添加し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、NH₄Cl 水溶液 (20 mL) で洗浄した。分離した有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させて、真空で濃縮して、[8-[*tert*-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-*b*] インドール-3-イル] ボロン酸の粗生成物を得た。MS (ESI): 421.1 ([M+H]⁺) それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

20

【0121】

ステップ (c) エチル 7-[8-[*tert*-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-*b*] インドール-3-イル]-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド [1,2-*a*] ピリミジン-3-カルボキシレートの調製

【化 4 3】



30

40

【0122】

THF (3 mL) および水 (300 μ L) 中の (8-((*tert*-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ)-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド [2,3-*b*] インドール-3-イル) ボロン酸 (0.277 g, 659 μ mol) および (エチル 7-ブromo-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-4H-ピリド [1,2-*a*] ピリミジン-3-カルボキシレート (261 mg, 659 μ mol) の攪拌溶液を、Pd-Adn-nBuPビフェニル G2 (156 mg, 198 μ mol, CAS: 1375477-29-4) および K₃PO₄ (420 mg, 1.98 mmol) にグローブ

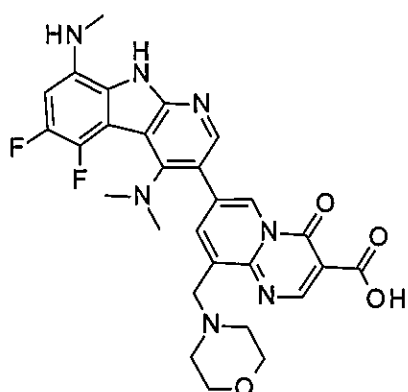
50

ボックス下で添加した。混合物を最初に室温で10分間攪拌し、次に60℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却して戻した後、混合物をEtOAc(40mL)で希釈し、水(20mL)で洗浄した。その有機物を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCによりさらに精製してエチル7-[8-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレート(0.216g、収率47.4%)を白色固体として得た。MS(ESI):692.6([M+H]⁺)。

【0123】

ステップ(d) 7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製

【化44】



DCM(3mL)中の7-(8-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸(0.207g、312μmol)およびTFA(3g、2mL、26.3mmol)の溶液を室温で1時間攪拌した後、真空で濃縮した。残留物を分取HPLCにより精製して、7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸(20mg、収率11.4%)を白色固体として得た。¹H NMR(DMSO-d₆、400MHz) δ 11.6-11.8(m, 1H)、8.8-9.0(m, 2H)、8.0-8.2(m, 2H)、6.52(dd, 1H, J=6.2、13.5Hz)、5.5-5.7(m, 1H)、3.9-4.0(m, 2H)、3.5-3.6(m, 4H)、2.8-2.9(m, 3H)、2.7-2.8(m, 6H)、2.5-2.5(m, 4H)。MS(ESI):564.3([M+H]⁺)。

【0124】

以下の実施例は、実施例2.01と同様に、表2に示す試薬により、ステップ(a)の「CORE」をtert-ブチルN-(3,4-ジクロロ-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-8-イル)-N-メチルカルバメート(中間体A3)に、ステップ(a)の「AMINE」をN-メチルメタンアミン塩酸塩に、ステップ(c)の「BROMIDE」をエチル7-ブロモ-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボキシレートに、ステップ(c)の「CATALYST」をXPhosPdG2に、置き換えることによって調製された。

10

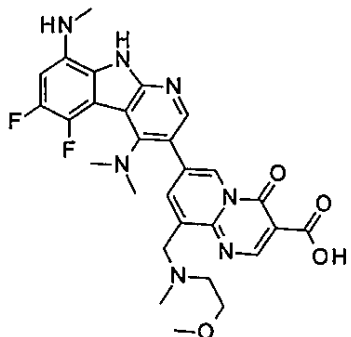
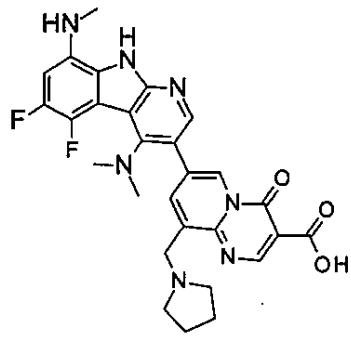
20

30

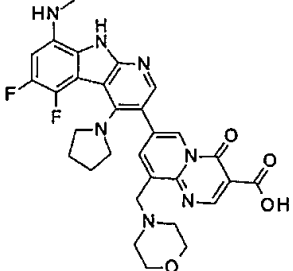
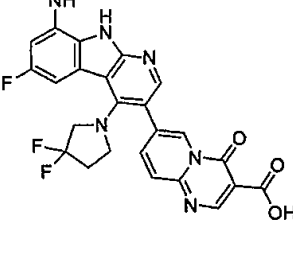
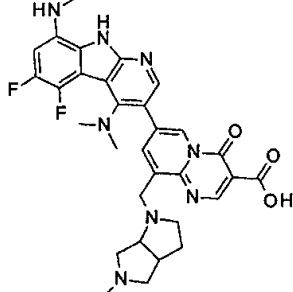
40

50

【表 2 - 1】

化合物の合成および特性評価			
No.	化合物の名称および構造	CORE、アミン、ブロマイド試薬、触媒、および溶媒	¹ H NMR および MS(ESI)
2.02	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-[[2-メトキシエチル(メチル)アミノ]メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ブロマイド試薬:中間体 B6 触媒: Pd-Adn-nBuP ビフェニル G2(CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.7-11.9(m, 1H), 9.1-9.2(m, 1H), 8.9-9.0(m, 1H), 8.4-8.4(m, 1H), 8.2-8.3(m, 1H), 6.5-6.7(m, 1H), 4.9-5.0(m, 1H), 4.6-4.8(m, 1H), 3.8-3.8(m, 4H), 3.3-3.4(m, 3H), 2.9-2.9(m, 3H), 2.8-2.9(m, 9H) MS: 566.0([M+H]⁺)
2.03	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-4-オキソ-9-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 ブロマイド試薬:中間体 B7 触媒: Pd-Adn-nBuP ビフェニル G2(CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.7-11.9(m, 1H), 9.1-9.2(m, 1H), 8.9-9.0(m, 1H), 8.3-8.5(m, 1H), 8.2-8.3(m, 1H), 6.5-6.7(m, 1H), 4.8-4.9(m, 2H), 3.5-3.6(m, 2H), 2.9-2.9(m, 3H), 2.85(d, 6H, J=2.1Hz), 2.6-2.7(m, 1H), 2.33(tq, 1H, J=2.3, 4.2Hz), 2.07(br d, 2H, J=1.0Hz), 1.9-2.0(m, 2H) MS: 548.0([M+H]⁺)

【表 2 - 2】

2.04	7-[5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-4-ピロリジン-1-イル-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-(モルホリノメチル)-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:ピロリジン プロマイド試薬:中間体 B5 触媒: Pd-Adn-nBuP ビフェニル G2(CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(METHANOL-d₄, 400MHz) δ 12.7~12.8(m, 1H), 10.0~10.1(m, 1H), 9.8~9.9(m, 1H), 9.2~9.3(m, 1H), 9.0~9.1(m, 1H), 8.2~8.3(m, 1H), 7.4~7.5(m, 1H), 5.64(br s, 2H), 4.3~4.5(m, 2H), 4.11(br s, 8H), 3.7~3.7(m, 3H), 2.6~2.7(m, 4H) MS:589.8([M+H]⁺)
2.05	7-(4-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A1 アミン:3,3-ジフルオロピロリジン プロマイド試薬:中間体 B1.3 触媒: Pd-Adn-nBuP ビフェニル G2(CAS:1375477-29-4) 溶媒: THF/H₂O	¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ :11.698(s, 1H), 9.130~9.134(d, J=2.0Hz, 1H), 8.987(s, 1H), 8.328~8.356(dd, J=8.8, 2.0Hz, 1H), 8.276(s, 1H), 7.966~7.989(d, J=8.8Hz, 1H), 6.856~6.879(dd, J=9.2, 2.0Hz, 1H), 6.465~6.501(dd, J=12.4, 2.0Hz, 1H), 3.593~3.656(br t, J=12.4Hz, 2H), 3.454~3.489(t, J=7.2Hz, 2H), 2.933(s, 3H), 2.438~2.476(m, 2H). MS(ESI):509.0(M+H)⁺, 255.1(M/2+H)⁺.
2.06	7-[4-(ジメチルアミノ)-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-[(5-メチル-2,3,3a,4,6,6a-ヘキサヒドロピロロ[2,3-c]ピロール-1-イル)メチル]-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 	CORE 中間体 A3 アミン:N-メチルメタンアミン塩酸塩 プロマイド試薬:中間体 B9 触媒: Pd-Adn-nBuP ビフェニル G2(CAS:1375477-29-4)	¹H NMR(DMSO-d₆, 400MHz) δ 11.7~11.9(m, 1H), 9.0~9.1(m, 2H), 8.26(s, 2H), 7.04(s, 1H), 6.5~6.7(m, 1H), 4.3~4.4(m, 1H), 4.1~4.2(m, 1H), 3.0~3.2(m, 6H), 2.9~2.9(m, 3H), 2.8~2.8(m, 9H), 2.7~2.7(m, 1H), 2.3~2.4(m, 1H), 2.0~2.2(m, 1H), 1.5~1.7(m, 1H) MS:602.8([M+H]⁺)

【0125】

実施例 3.01

7-[4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸

10

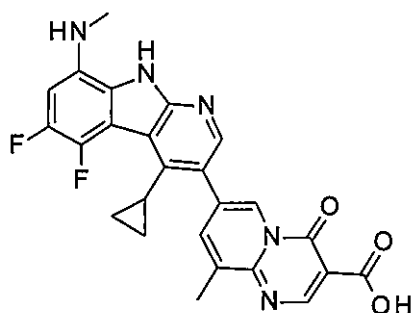
20

30

40

50

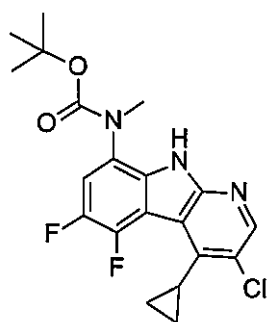
【化 4 5】



10

ステップ (a) *tert*-ブチル *N*-(3-クロロ-4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル)-*N*-メチル-カルバメートの調製

【化 4 6】



20

トルエン (24 mL) 中の *tert*-ブチル (3,4-ジクロロ-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル) (メチル) カルバメート (0.413 g、1.03 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (132 mg、1.54 mmol)、トリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボレート (378 mg、1.03 mmol)、およびリン酸カリウム (654 mg、3.08 mmol) を脱気し、 N_2 で 5 回パージした後、得られた混合物を一晩 110 °C で加熱した。反応物を室温に冷却した後、それを減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを分取 HPLC によって精製して、*tert*-ブチル *N*-(3-クロロ-4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-8-イル)-*N*-メチル-カルバメート (0.241 g、収率 57.5%) を白色固体として得た。MS: 408.0 ($[M+H]^+$)。

30

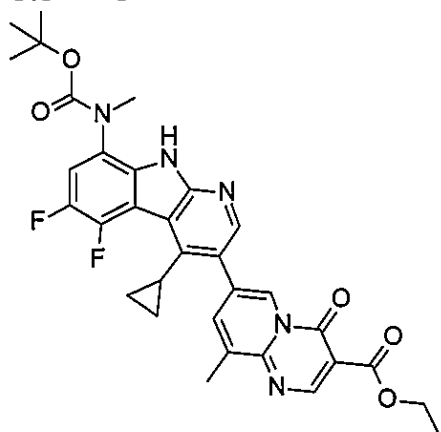
【0126】

ステップ (b) エチル 7-[8-[*tert*-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]-4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-9*H*-ピリド[2,3-*b*]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-3-カルボキシレートの調製

40

50

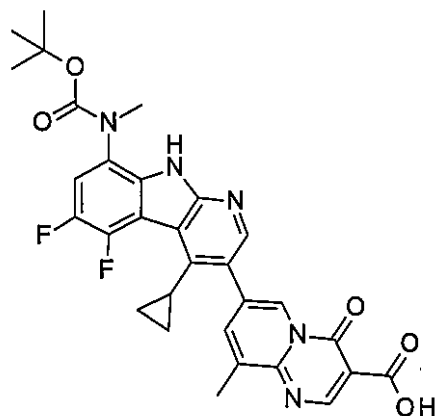
【化 4 7】



THF (5.3 mL) 中のtert-ブチル (3-クロロ-4-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-8-イル) (メチル) カルバメート (0.101 g、248 μmol) および (3-(エトキシカルボニル)-9-メチル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-7-イル) ボロン酸 (82 mg、297 μmol) の攪拌溶液にXphoPdG2 (39 mg、49.5 μmol 、CAS: 1310584-14-5)、およびリン酸カリウム (105 mg、495 μmol) を室温で添加した。その混合物を脱気し、アルゴンで5回パージし、混合物を80 °Cで一晩加熱した。室温に冷却して戻した後、反応混合物を真空で濃縮した。残留物をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。その有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過して、真空で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCによりさらに精製してエチル7-[8-[tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]-4-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (0.063 g、収率42.1%) を白色固体として得た。MS: 604.3 ($[M+H]^+$)。

【0127】

ステップ (c) 7-[8-[tert-ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]-4-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボン酸の調製
【化 4 8】



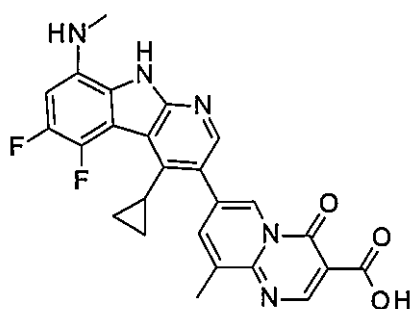
THF (3 mL) 中のエチル7-(8-((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ)-4-シクロプロピル-5, 6-ジフルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-3-イル)-9-メチル-4-オキソ-4H-ピリド [1, 2-a] ピリミジン-3-カルボキシレート (0.063 g、104 μmol) の攪拌溶液に、水中の水酸化

ナトリウム (83.5 mg、2.09 mmol) (3 mL) を添加して、得られた混合物を室温で18時間攪拌した。次に、その混合物を真空で濃縮して残留物を得て、これを EtOAc (50 mL) で再希釈し、水 (20 mL) で洗浄した。分離した有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、濾過し、真空で濃縮して、7-[8-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]-4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (60 mg) の粗生成物を得た。MS: 576.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。それをさらに精製することなく、次のステップで直接使用した。

【0128】

ステップ (d) 7-[4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸の調製

【化49】



DCM (3 mL) 中の7-(8-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)-4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル)-9-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (0.06 g、104 μmol) の攪拌溶液に、TFA (3 g、2 mL、26.3 mmol) を添加して、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次に、その反応混合物を真空で濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCによって精製して、7-[4-シクロプロピル-5,6-ジフルオロ-8-(メチルアミノ)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-3-イル]-9-メチル-4-オキソ-ピリド[1,2-a]ピリミジン-3-カルボン酸 (8 mg、収率16.1%) を白色固体として得た。 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 11.7-11.9 (m, 1H)、9.1-9.1 (m, 1H)、8.9-9.0 (m, 1H)、8.5-8.5 (m, 1H)、8.44 (s, 1H)、6.5-6.6 (m, 1H)、5.5-5.7 (m, 1H)、2.84 (s, 3H)、2.6-2.7 (m, 1H)、2.61 (s, 3H)、0.8-0.9 (m, 2H)、0.15 (br d, 2H, $J=5.6$ Hz)。MS: 476.2 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。

【0129】

生物学の実施例

実施例4

50%成長阻害濃度 (IC_{50}) 測定アッセイ:

E. coli (BW25113、Coli Genetic Stock Center、#7636から入手) および *K. pneumoniae* (ATCC10031) に対する化合物の *in vitro* 抗菌活性は、以下の手順に従って決定された。

【0130】

このアッセイでは、10ポイントの Iso-Sensitest ブロス培地を使用して、*E. coli* BW25113 および *K. pneumoniae* ATCC10031 に対する化合物の *in vitro* 活性を定量的に測定した。

【0131】

DMSO中のストック化合物を384ウェルマイクロタイタプレートで段階的に2倍に希釈し（最終濃度50～0.097 μMの範囲）、Iso-Sensitestブロス培地中の細菌懸濁液49 μLを接種して、最終細胞濃度を50 μL／ウェルの最終容量／ウェルでの約 5×10^5 CFU／mLにした。マイクロタイタプレートを $35 \pm 2^\circ\text{C}$ でインキュベートした。

【0132】

細菌細胞の増殖は、16時間の時間経過にわたって20分ごとに $\lambda = 600\text{ nm}$ での光学密度の測定によって決定された。

【0133】

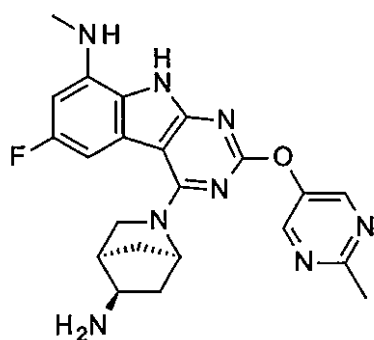
増殖阻害は、細菌細胞の対数増殖中に計算され、増殖の50%（IC₅₀）を阻害する濃度が決定された。

10

【0134】

GP-6（WO2012／125746A1に開示されている実施例4.131）を表5～10の参照化合物として使用した。

【化50】



(GP-6)

20

【0135】

本発明の化合物は、50%（IC₅₀）を阻害するそれらの濃度について試験された。E. coli（BW25113）およびK. pneumoniae（ATCC10031）に対するIC₅₀のデータを表3に示す。本発明の特定の化合物は、IC₅₀ ≤ 1 μMを有することが見出された。

30

40

50

【表 3】

E. coli および K. pneumoniae に対する本発明の化合物の IC₅₀ 値

実施例番号	IC ₅₀ (μM)	
	E.coli K12 BW25113	K.pneumoniae ATCC10031
GP-6	0.170	0.098*
1.01	0.906	/
1.02	0.262	0.098*
1.03	2.711	0.114
1.05	2.064	0.221
1.06	0.828	0.187
1.07	0.885	0.319
1.09	2.568	0.284
1.10	3.577	0.098*
1.11	3.124	0.098*
1.12	0.442	0.098*
1.13	2.857	0.098*
1.14	8.578	0.197
1.15	0.663	0.098*
1.16	1.970	0.183
1.17	0.497	0.098*
1.21	4.780	0.155
1.23	0.458	0.098*
1.24	2.230	0.105
1.32	0.828	0.187
2.01	0.523	0.098*
2.02	0.738	0.098*
2.03	0.748	0.098*
2.04	1.214	0.220
3.01	0.808	0.110

* 検出限界

【0136】

実施例 5

最小発育阻害濃度プロトコル (MIC) アッセイ:

E. coli (ATCC 25922) の増殖を阻害する化合物の in vitro での効力は、MIC (最小発育阻止濃度) アッセイによって評価された。サンプルは 10 mM DMSO ストック溶液から調製した。マスタープレート (Greiner、カタログ番号: 651201) で DMSO で 2 倍段階希釈した後、サンプルの各アリコート 20 μL に 180 μL の無菌蒸留水を添加した。次に、10 μL の希釈化合物を新しいアッセイプレート (Costar、3599) に移した。

【0137】

増殖培地 **C a u t i o n - A d j u s t e d M u e l l e r H i n t o n B r o t h** (CAMHB) は、 20mg/L の CaCl_2 と 20mg/L の MgCl_2 を MHB 培地 (**J i a n g l a i C o m p a n y**、滅菌済み) に添加して調製した。

【0138】

各試験微生物のバイアルは、液体窒素冷凍庫の気相で凍結状態に保たれた。液体窒素冷凍庫から細菌 **E . c o l i A T C C 2 5 9 2 2** (**K W I K S T I K**、**0 3 3 5 K**) を取り出し、室温で解凍し、CAMHB 培地で細菌を希釈して、 $5 \times 10^5 \text{CFU/mL}$ の最終接種を達成した。バクテリアを含む $90\mu\text{L}$ の CAMHB をアッセイプレートに分注し、5 回ピペットで移した。

10

【0139】

次に、アッセイプレートを周囲空気中 35°C で 20 時間インキュベートした。インキュベーション後、微生物の目に見える成長を阻害する薬物の最低濃度である MIC ($\mu\text{g/mL}$) を読み取り、顕微鏡で記録した。

20

30

40

50

【表 4】

E. coli に対する本発明の化合物のMIC値

実施例番号	MIC($\mu\text{g/mL}$)
	E.coli ATCC25922
GP-6	0.127
1.01	0.0183
1.02	0.598
1.03	0.682
1.05	0.576
1.06	0.122
1.07	0.0911
1.09	0.808
1.10	0.017
1.11	0.0716
1.12	0.0212
1.13	0.0909
1.15	0.152
1.16	0.169
1.17	0.0847
1.18	0.398
1.20	0.0707
1.21	0.392
1.23	0.0871
1.25	0.697
1.27	0.759
1.28	0.356
1.32	0.122
1.33	0.164
1.34	0.364
2.01	0.0223
2.02	0.0996
2.03	0.194
2.04	0.0432
2.06	0.84
3.01	0.594

【0140】

実施例 6

凍結乾燥溶解度アッセイ (LYSA) :

本発明の化合物の溶解度は、LYSAアッセイによって評価された。サンプルは、30 μL の純粋なDMSOで希釈した10mM DMSOストック溶液 (20 μL) から2回ずつ調製した。遠心真空蒸発器でDMSOを蒸発させた後、残留物を0.05Mリン酸緩衝液 (150 μL 、pH 6.5) に溶解し、1時間攪拌し、2時間振盪した。一晩後、マイクロタイタフィルタプレートを使用して溶液を濾過した。次に、濾液およびその1/10希釈液を、HPLC-UVで分析した。さらに、10mMストック溶液から4点校正曲

線を作成し、化合物の溶解度測定に使用した。結果は、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で示し、表5に要約した。本発明の特定の化合物は、GP-6と比較してはるかに改善された溶解度で、LYSA $> 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ を有することが見出された。

【表5】

実施例の溶解度データ

実施例番号	LYSA($\mu\text{g}/\text{mL}$)
GP-6	<1.0*
1.01	30
1.03	54
1.06	43
1.08	60
1.10	63
1.11	167
1.13	162
1.14	315
1.15	19
1.17	60
1.18	200
1.20	165
1.21	230
1.22	65
1.24	22
1.26	>770
1.27	31
1.32	43
1.33	275
2.01	36
2.02	255
2.03	51
2.04	91
2.06	840 超

* 検出限界

【0141】

実施例7

細胞傷害性アッセイ

本発明の化合物の細胞毒性は、HepG2アッセイによって評価された。HepG2細胞(ATCC HB-8065 (商標))を96ウェルプレートに播種し(ウェル当たり 1.2×10^4 細胞)、化合物で3日間処理し、CellTiter-Blue (登録商

10

20

30

40

50

標) Cell Viability Assay (Promega、カタログ番号 G8082) を使用して、化合物処理後 3 日目に細胞生存率を測定した。20 μ L のセルタイタブルバッファを細胞の各ウェルに添加し、37℃で 3 時間インキュベートし、プレートリーダー (Molecular Device SpectraMax M2) で蛍光値を測定した。各化合物の CC₅₀ 値は、4 つのパラメーターロジスティック方程式を使用して GraphPad Prism でプロットされる。細胞毒性の結果を表 6 に示す。

【表 6】

実施例の CC₅₀

実施例番号	CC ₅₀ (μ M)
GP-6	5.6
1.01	45.89
1.03	100.00 超
1.05	33.97
1.09	33.45
1.10	100.00 超
1.11	100.00 超
1.12	29.88
1.13	80.08
1.14	100.00 超
1.18	100.00 超
1.24	71.00
1.26	100.00 超
1.31	30.81
1.34	100.00 超
2.05	31.76

* 検出限界

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I
A 6 1 K 31/5377

(72)発明者 デイ, ファビアン

スイス国 4 0 7 0 バーゼル, グレンツァッハーシュトラッセ 1 2 4, エフ. ホフマンーラ ロ
シュ アーゲー

(72)発明者 ディーン, シヤオ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 フー, イミン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 リウ, ヨーンチエン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 シェン, ホーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 シー, ホウグワーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 タン, シュエフェイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 ジョウ, チェンガーン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

(72)発明者 ジョウ, ミーンウエイ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ, ツアイルン・ロード, レーン 7 2 0, ビルディング
ナンバー 5, ロシュ・アールアンドディー・センター (チャイナ) リミテッド

審査官 三須 大樹

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 1 7 8 0 4 1 (WO, A 1)

特表 2 0 1 5 - 5 2 8 5 0 2 (JP, A)

特開 2 0 0 3 - 0 1 2 6 7 0 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY (STN)