

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-528421
(P2023-528421A)

(43)公表日 令和5年7月4日(2023.7.4)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454		4 C 0 6 5
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	37/08		4 C 0 8 6
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00		
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全235頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-574229(P2022-574229)	(71)出願人	519051621		
(86)(22)出願日	令和3年6月2日(2021.6.2)		ジービー００５， インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年1月17日(2023.1.17)		アメリカ合衆国 カリフォルニア ９２１		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/035509		２１， サンディエゴ， サイエンス パーク		
(87)国際公開番号	WO2021/247748		ロード ３０１３， スイート ２００		
(87)国際公開日	令和3年12月9日(2021.12.9)	(74)代理人	110000855		
(31)優先権主張番号	63/033,724		弁理士法人浅村特許事務所		
(32)優先日	令和2年6月2日(2020.6.2)	(72)発明者	コバーン、クレイグ アラン		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォル		
(31)優先権主張番号	63/033,728		ニア、サンディエゴ、サイエンス パーク		
(32)優先日	令和2年6月2日(2020.6.2)		ロード ３０１３、ジービー００５、イ		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ンコーポレイテッド 気付		
(31)優先権主張番号	63/033,729		クマール、ダンジェ ヴィジエイ		
			アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォル		
			ニア、サンディエゴ、サイエンス パーク		
			最終頁に続く		最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キナーゼ阻害剤

(57)【要約】

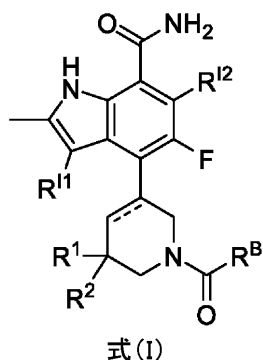
プロテインキナーゼ阻害剤としてのIH-インドール-7-カルボキサミド誘導体、特にブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤、それらを含む医薬組成物、それらを調製するためのプロセス、並びにキナーゼ機能に関連する疾患、障害、及び状態を治療又は予防するためのそのようなプロテインキナーゼ阻害剤の使用が本明細書に開示される。特に、本発明は、選択的BTK阻害剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の構造を有する化合物、

【化 1】



式 (I)

10

であって、式中、

【化 2】

が、単結合又は二重結合を表し、

R¹ が、-H、-CH₃、又は -F であり、

R² が、-H、-CH₃、又は -F であるか、

あるいは R¹ 及び R² が、それらが結合している C 原子と一緒にあって、C₃-6 員炭素環式環を形成し、

R¹ が、-Cl、-F、-CN、-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、又は -CF₃ であり、

R² が、-H 又は -F であり、

R^B が、-CH=CH₂、-C≡CH、又は -C≡C-CH₃ であり、

R¹ が -CH₃ であるとき、R¹ 及び R² のうちの少なくとも一方が、-CH₃ 又は -F である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

20

30

【請求項 2】

【化 3】

が単結合を表す、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

【化 4】

が二重結合を表す、請求項 1 に記載の化合物。

40

【請求項 4】

R¹ が -H であり、R² が -H である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ が -H であり、R² が -F である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 6】

R¹ が -CH₃ であり、R² が -CH₃ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 7】

R¹ 及び R² が、それらが結合している C 原子と一緒にあって、C₃-6 員炭素環式環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

50

R^1 及び R^2 が、それらが結合している C 原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^{I2} が $-H$ である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^{I2} が $-F$ である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

R^B が $-CH=CH_2$ である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R^B が $-C \equiv CH$ である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 13】

R^B が $-C \equiv C-CH_3$ である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

【化 5】

が単結合を表し、

R^{I2} が $-H$ であり、

R^1 が $-H$ であり、

R^2 が $-H$ である、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 15】

R^{I1} が $-Cl$ である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

【化 6】

が単結合を表し、

R^{I2} が $-F$ であり、

R^1 が $-H$ であり、

R^2 が $-H$ である、請求項 1 に記載の化合物。

30

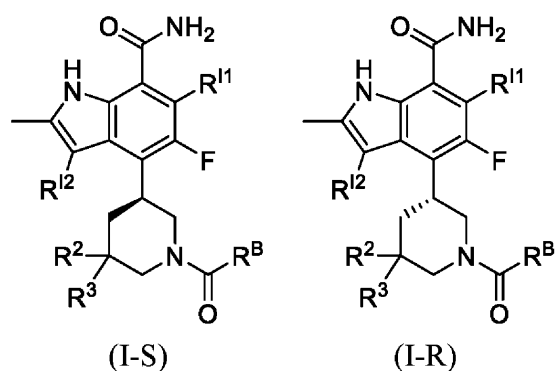
【請求項 17】

R^{I1} が $-Cl$ である、請求項 16 に記載の化合物。

【請求項 18】

式 (I-S) 又は (I-R) の構造を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【化 7】



40

【請求項 19】

表 1 に列挙されている構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 20】

50

表 2 に列挙されている構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 2 1】

請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物の医薬的に許容される塩。

【請求項 2 2】

請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体を含む、医薬組成物。

【請求項 2 3】

医薬的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを更に含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 4】

プロテインキナーゼを阻害する方法であって、前記プロテインキナーゼを、有効量の請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 2 5】

前記プロテインキナーゼが B T K である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

B T K 依存性状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物を投与することを含む、方法。

20

【請求項 2 7】

前記 B T K 依存性状態が原発性 C N S リンパ腫である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 8】

前記 B T K 依存性状態が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患である、請求項 2 6 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである、請求項 2 8 に記載の方法。

30

【請求項 3 0】

前記炎症性疾患が蕁麻疹である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

医薬品の製造における、請求項 1 ～ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物の使用。

【請求項 3 2】

前記医薬品が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患の治療のためのものである、請求項 3 0 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである、請求項 3 2 に記載の使用。

40

【請求項 3 4】

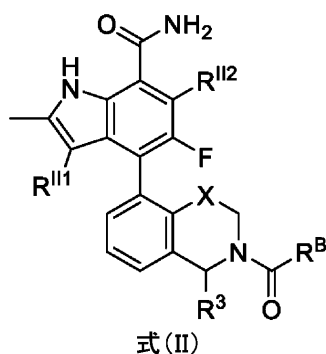
前記炎症性疾患が蕁麻疹である、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 5】

式 (I I) の構造を有する化合物、

50

【化 8】



10

であって、式中、

R^{II1} が、Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CN$ であり、

R^{II2} が、H又はFであり、

R^3 が、H、Me、又はシクロプロピルであり、

X が、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、

R^{x1} が、H、F、又はMeであり、

R^{x2} が、H、F、又はMeであるか、

あるいは R^{x1} 及び R^{x2} が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成するか、

20

あるいは R^{x1} がHであり、 R^{x2} 及び R^3 が一緒になってアルキレン架橋を形成し、

R^B が、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、又は $-C\equiv C-CH_3$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 36】

R^3 がHである、請求項 35 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 37】

R^3 がMeである、請求項 35 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

30

【請求項 38】

X が $-CH_2-$ である、請求項 35～37 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 39】

X が $-CH_2CH_2-$ である、請求項 35～37 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 40】

X が $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、 R^{x1} がHであり、 R^{x2} がFである、請求項 35～37 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

40

【請求項 41】

X が $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、 R^{x1} 及び R^{x2} が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成する、請求項 35～37 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 42】

R^{x1} 及び R^{x2} が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する、請求項 41 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水

50

和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 4 3】

X が $-C R^{x1} R^{x2}-$ であり、 R^{x1} が H であり、 R^{x2} 及び R^1 が一緒になってアルキレン架橋を形成する、請求項 3 5 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 4 4】

R^{x2} 及び R^3 が一緒になってメチレン架橋を形成する、請求項 4 3 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 4 5】

R^{I1} が、Cl、F、又は $-CN$ である、請求項 3 5 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はそれらの医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

10

【請求項 4 6】

R^{I1} が、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である、請求項 3 5 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 4 7】

R^{I2} が H である、請求項 3 5 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

20

【請求項 4 8】

R^{I2} が F である、請求項 3 5 ～ 4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 4 9】

R^B が $-CH=CH_2$ である、請求項 3 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 5 0】

R^B が $-C \equiv CH$ である、請求項 3 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

30

【請求項 5 1】

R^B が $-C \equiv C-CH_3$ である、請求項 3 5 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 5 2】

2 つの異性体を含む、請求項 3 5 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

40

【請求項 5 3】

2 つのアトロプ異性体を含む、請求項 3 5 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

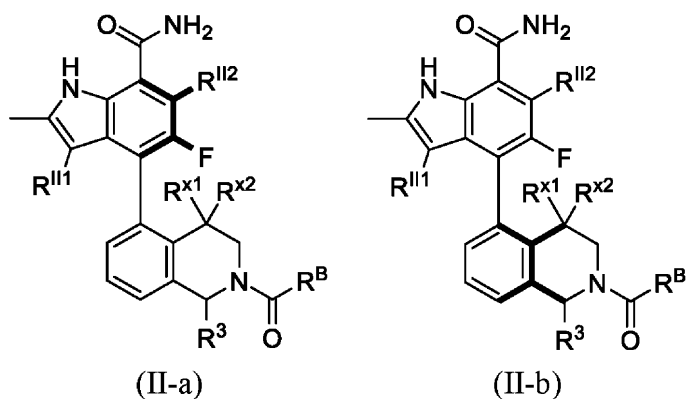
【請求項 5 4】

2 つのアトロプ異性体のラセミ混合物を含む、請求項 3 5 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 5 5】

50

式 (II-a) 又は (II-b) の構造を有する、請求項 35 に記載の化合物、
【化 9】

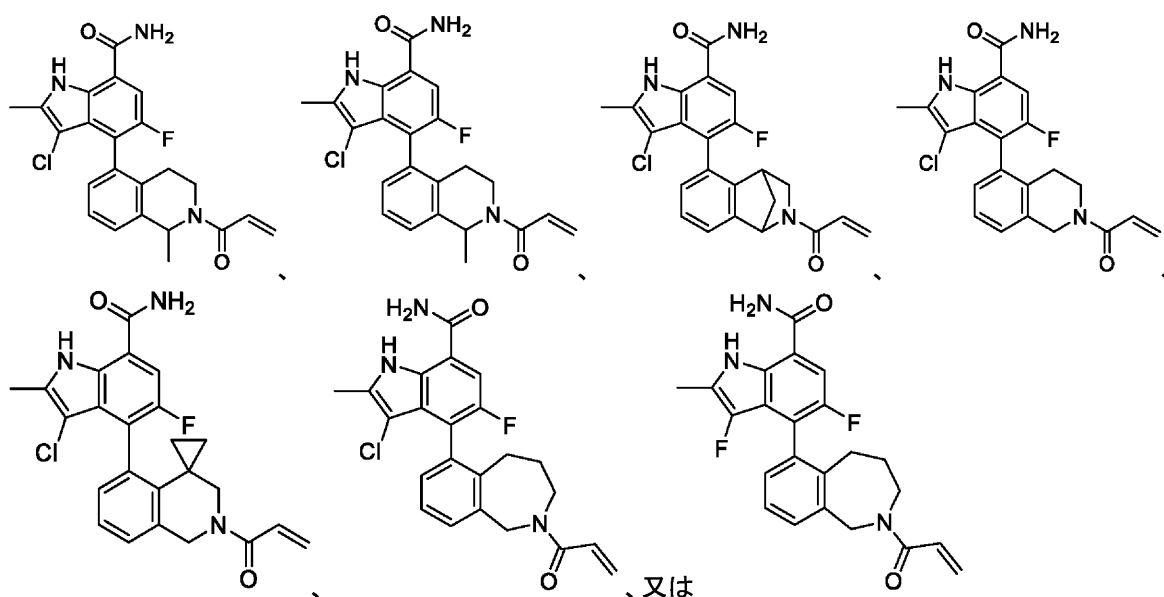


10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、
若しくは同位体。

【請求項 56】

【化 10】



20

30

の構造を有する、請求項 35 に記載の化合物。

【請求項 57】

表 3 に列挙されている構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、
水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項 58】

請求項 35 ～ 57 のいずれか一項に記載の化合物の医薬的に許容される塩。

40

【請求項 59】

請求項 35 ～ 57 のいずれか一項に記載の化合物の異性体又はラセミ体。

【請求項 60】

請求項 35 ～ 57 のいずれか一項に記載の化合物のアトロプ異性体。

【請求項 61】

請求項 35 ～ 60 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶
媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体を含む、医薬組成物。

【請求項 62】

医薬的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを更に含む、請求項 61 に記載
の医薬組成物。

50

【請求項 63】

プロテインキナーゼを阻害する方法であって、前記プロテインキナーゼを、有効量の請求項 35～60 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【請求項 64】

前記プロテインキナーゼが BTK である、請求項 63 に記載の方法。

【請求項 65】

BTK 依存性状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項 35～60 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物を投与することを含む、方法。

10

【請求項 66】

前記 BTK 依存性状態が原発性 CNS リンパ腫である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記 BTK 依存性状態が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患である、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 68】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである、請求項 67 に記載の方法。

20

【請求項 69】

前記炎症性疾患が蕁麻疹である、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 70】

医薬品の製造における、請求項 35～60 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物の使用。

【請求項 71】

前記医薬品が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患の治療のためのものである、請求項 70 に記載の使用。

【請求項 72】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである、請求項 71 に記載の使用。

30

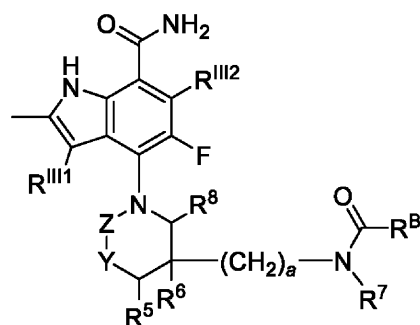
【請求項 73】

前記炎症性疾患が蕁麻疹である、請求項 71 に記載の使用。

【請求項 74】

式 (III) の構造を有する化合物、

【化 11】



40

式(III)

であって、式中、

Z が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、又は結合であり、

Y が、 $-\text{CHR}^4-$ 又は結合であり、

50

R^4 が、H、F、又はOHであり、

R^5 が、H、F、又はMeであり、

R^6 が、H又はMeであり、

R^7 が、H又はMeであり、

R^8 がHであるか、

あるいは R^5 及び R^7 が、一緒になって、5員又は6員の複素環を形成するか、

あるいは R^6 及び R^7 が、一緒になって、4員、5員、又は6員の複素環を形成するか

、あるいは R^8 及び R^7 が、一緒になって、5員又は6員の複素環を形成し、

a が、0、1、又は2であり、

R^{III1} が、Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CN$ であるか、

あるいは

R^4 がF若しくはOHであるとき、又は R^5 がFであるとき、又は R^5 及び R^7 若しくは R^8 及び R^7 が、一緒になって、5若しくは6員の複素環を形成するとき、又は R^6 及び R^7 が、一緒になって、4、5、若しくは6員の複素環を形成するとき、 R^{III1} が $-CH_3$ であり、

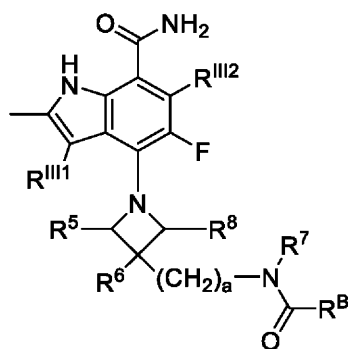
R^{III2} が、H又はFであり、

R^B が、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、又は $-C\equiv C-CH_3$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項75】

Z が結合であり、Y が結合であり、前記化合物が式(IV)の構造を有する、請求項74に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【化12】



式(IV)

【請求項76】

Z が $-CH_2-$ であり、Y が結合であり、前記化合物が式(V-a)の構造を有する、請求項74に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

10

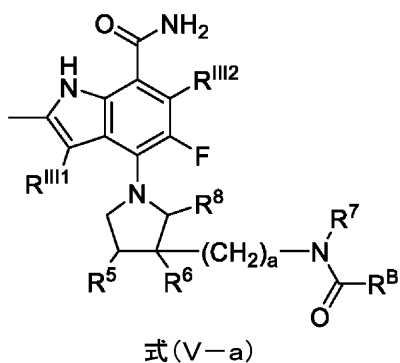
20

30

40

50

【化 1 3】

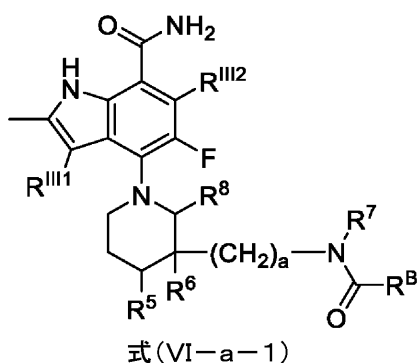


10

【請求項 7 7】

X が $-CH_2-$ であり、Y が $-CHR^4-$ であり、 R^4 が H であり、前記化合物が式 (VI-a-1) の構造を有する、請求項 7 4 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【化 1 4】



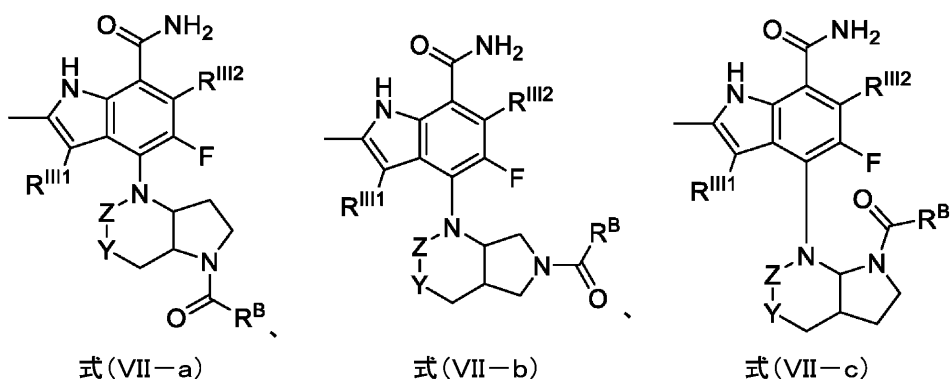
20

【請求項 7 8】

R^7 及び R^8 が、一緒になって、5 員複素環を形成し、前記化合物が、式 (VII-a)、式 (VII-b)、又は式 (VII-c) のうちの 1 つの構造を有する、請求項 7 4 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

30

【化 1 5】



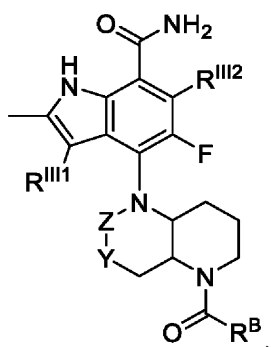
40

【請求項 7 9】

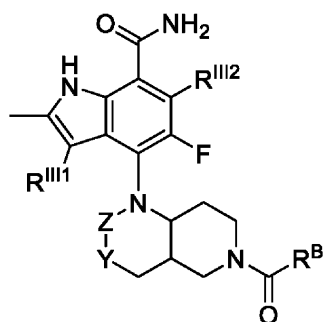
R^7 及び R^8 が、一緒になって、6 員複素環を形成し、前記化合物が、式 (VIII-a)、式 (VIII-b)、又は式 (VIII-c) のうちの 1 つの構造を有する、請求項 7 4 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

50

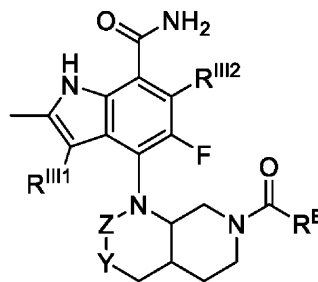
【化 1 6】



式(VIII-a)



式(VIII-b)



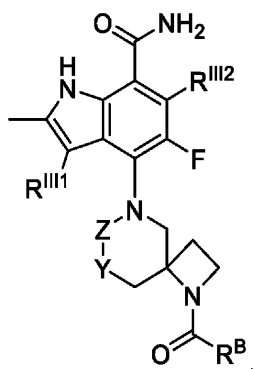
式(VIII-c)

10

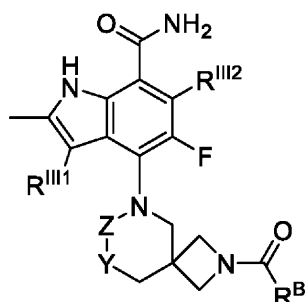
【請求項 8 0】

R⁶ 及び R⁷ が、一緒になって、4 員複素環を形成し、前記化合物が、式 (IX-a) 又は式 (IX-b) のうちの一方の構造を有する、請求項 7 4 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【化 1 7】



式(IX-a)



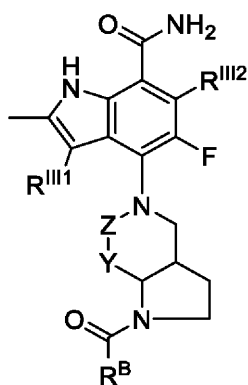
式(IX-b)

20

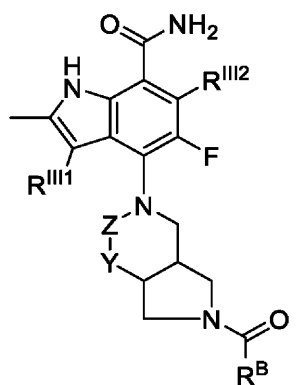
【請求項 8 1】

R⁵ 及び R⁷ が、一緒になって、5 員複素環を形成し、前記化合物が、式 (X-a)、(X-b)、又は式 (X-c) のうちの 1 つの構造を有する、請求項 7 4 に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

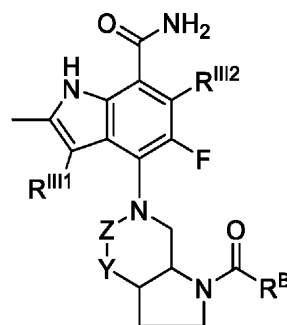
【化 1 8】



式(X-a)



式(X-b)



式(X-c)

40

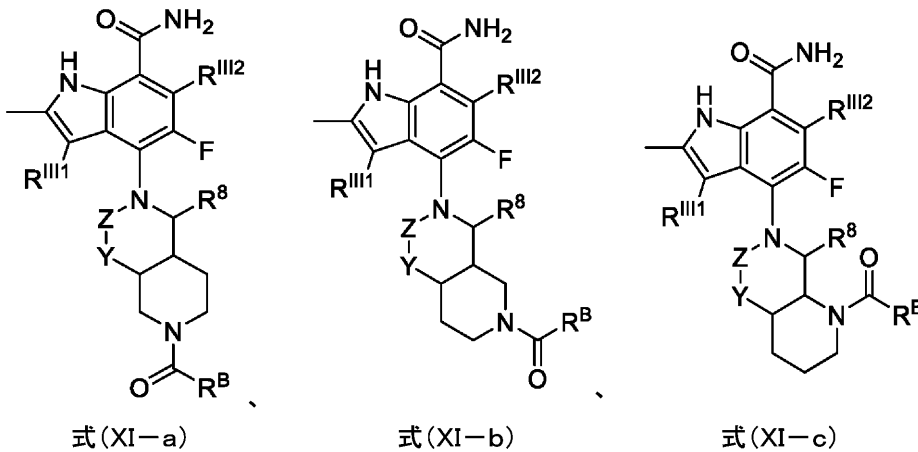
【請求項 8 2】

R⁵ 及び R⁷ が、一緒になって、6 員複素環を形成し、前記化合物が、式 (XI-a)

50

、式(XI-b)、又は式(XI-c)のうちの1つの構造を有する、請求項74に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【化19】



10

【請求項83】

Zが-CH₂-である、請求項74及び78～82のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

20

【請求項84】

Zが結合である、請求項74及び78～82のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項85】

表4に列挙されている構造のうちの1つを有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体。

【請求項86】

医薬的に許容される塩の形態である、請求項74～85のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項87】

請求項74～86のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【請求項88】

プロテインキナーゼを阻害する方法であって、前記プロテインキナーゼを、有効量の請求項74～85のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物と接触させることを含む、方法。

40

【請求項89】

前記プロテインキナーゼがBTKである、請求項88に記載の方法。

【請求項90】

BTK依存性状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の請求項74～85のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物を投与することを含む、方法。

【請求項91】

前記BTK依存性状態が原発性CNSリンパ腫である、請求項90に記載の方法。

【請求項92】

50

前記 B T K 依存性状態が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患である、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 93】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 94】

前記炎症性疾患が蕁麻疹である、請求項 92 に記載の方法。

【請求項 95】

医薬品の製造における、請求項 74～85 のいずれか一項に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物の使用。

【請求項 96】

前記医薬品が、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患の治療のためのものである、請求項 95 に記載の使用。

【請求項 97】

前記自己免疫疾患が、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである、請求項 96 に記載の使用。

【請求項 98】

前記炎症性疾患が蕁麻疹である、請求項 96 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概して、プロテインキナーゼ阻害剤、特にブルトン型チロシンキナーゼ（Bcr tyrosine kinase、BTK）阻害剤、それらを含む医薬組成物、それらを調製するためのプロセス、並びにキナーゼ機能に関連する疾患、障害及び状態を治療又は予防するためのそのような阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、真核細胞における細胞内及び膜貫通シグナル伝達タンパク質の大きな群である。これらの酵素は、ATP から標的タンパク質の特定のアミノ酸残基への末端（ガンマ）ホスフェートの移動を担う。標的タンパク質中の特定のアミノ酸残基のリン酸化は、それらの活性を調節することができ、細胞シグナル伝達及び代謝の大幅な変化をもたらす。プロテインキナーゼは、細胞膜、細胞質ゾル、及び核などのオルガネラにおいて見出すことができ、代謝、細胞の成長及び分化、細胞シグナル伝達、免疫応答の調節、並びに細胞死を含む複数の細胞機能を媒介することを担う。セリンキナーゼは、標的タンパク質中のセリン又はスレオニン残基を特異的にリン酸化する。同様に、チロシン受容体キナーゼを含むチロシンキナーゼは、標的タンパク質中のチロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼファミリーには、TEC、SRC、ABL、JAK、CSK、FAK、SYK、FER、ACK、並びにERBB、FGFR、VEGFR、RET、及びEPHを含む受容体チロシンキナーゼサブファミリーが含まれる。受容体チロシンキナーゼスーパーファミリーのサブクラス I は、ERBB 受容体を含み、4 つのメンバー：Erbb1（上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor、EGFR）とも呼ばれる）、Erbb2、Erbb3 及び Erbb4 を含む。

【0003】

キナーゼは、健康及び疾患に関連する主要な生物学的プロセスに対する制御を発揮する。更に、様々なプロテインキナーゼの異常な活性化又は過剰な発現は、良性及び悪性の増殖を特徴とする複数の疾患及び障害、並びに免疫系の不適切な活性化から生じる疾患のメカニズムに関与している。したがって、選択キナーゼ又はキナーゼファミリーの阻害剤は、固形腫瘍、血液悪性腫瘍、血栓、関節炎、移植片対宿主病、エリテマトーデス、乾癬、大腸炎、回腸炎、多発性硬化症、ブドウ膜炎、冠動脈血管障害、全身性強皮症、アテロー

10

20

30

40

50

ム性動脈硬化症、喘息、移植拒絶、アレルギー、虚血、皮膚筋炎、天疱瘡などを含むがこれらに限定されない、がん、血管疾患、自己免疫疾患及び炎症状態の治療に有用であると考えられる。

【0004】

Tecキナーゼは、排他的ではないが、主に造血起源の細胞において発現される、非受容体チロシンキナーゼのファミリーである。Tecファミリーとしては、TEC、ブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)、誘発性T細胞キナーゼ(inducible T-cell kinase、ITK)、休止期リンパ球キナーゼ(resting lymphocyte kinase、RLK／チロシンプロテインキナーゼの場合、TXK)、及び骨髓発現キナーゼ(BMX／ETK)が挙げられる。

10

【0005】

BTKは、B細胞受容体シグナル伝達、並びにB細胞の発生及び活性化の調節において重要である。ヒトにおけるBTKをコードする遺伝子の変異により、B細胞の成熟障害、免疫グロブリン及び末梢B細胞のレベルの低下、並びにT細胞非依存性免疫応答の低下を含む、免疫機能の低下を特徴とするX連鎖無ガンマグロブリン血症が引き起こされる。BTKは、Srcファミリーキナーゼによって活性化され、PLCガンマをリン酸化して、B細胞の機能及び生存に影響を与える。更に、BTKは、肥満細胞、マクロファージ及び好中球の細胞機能にとって重要であり、BTK阻害が、炎症、骨障害及びアレルギー性疾患を含む、これらの細胞及び関連細胞によって媒介される疾患の治療に有効であることを示している。BTK阻害は、リンパ腫細胞の生存においても重要であり、BTKの阻害がリンパ腫及び他のがんの治療に有用であることを示している。したがって、BTK及び関連キナーゼの阻害剤は、抗炎症剤及び抗がん剤として非常に興味深いものである。BTKは、血小板機能及び血栓形成にとっても重要であり、BTK選択的阻害剤も抗血栓剤として有用であることを示している。更に、BTKは、インフラマソームの活性化に必要であり、BTKの阻害は、脳卒中、痛風、2型糖尿病、肥満誘発インスリン抵抗性、アテローム性動脈硬化症及びマックル・ウェルズ(Muckle-Wells)症候群を含むインフラマソーム関連障害の治療に使用され得る。加えて、BTKは、HIV感染T細胞において発現され、BTK阻害剤による治療は、感染細胞をアポトーシス死に対して感作させ、ウイルス産生の低下をもたらす。したがって、BTK阻害剤は、HIV-AIDS及び他のウイルス感染症の治療において有用であると考えられる。

20

30

【0006】

更に、BTKは、神経学的機能において重要である。脳及びCNS内のBTKを特異的に標的とすることは、進行性及び再発性のMS及び原発性CNSリンパ腫(primary CNS lymphoma、PCNSL)などの神経学的疾患の治療を著しく前進させる可能性を有する。

【0007】

PCNSLは、米国で毎年約1900の新たな症例が発生する稀な脳腫瘍であり、新たに診断された脳腫瘍の約3%を構成する。

【0008】

PCNSLは非常に侵襲性であり、CNS外の他のリンパ腫とは異なり、予後は、最先端の治療における改善にもかかわらず、依然として不良である。高用量メトトレキサートは、依然として治療の主要素であり、他の細胞毒性と組み合わせて使用され、より最近ではリツキシマブが添加されている。初期診断から、5年生存率は1990年から2000年までの間に19%から30%に改善されたが、高齢者集団(70歳超)では、これらの患者の20%以上が化学療法に適合しないと考えられているため、改善されていない。腫瘍退縮は、最先端の治療モダリティであるかどうかに関わらず、患者の約85%で観察されたが、これらの患者の約半数は、最初の治療後10~18ヶ月以内に再発性疾患を経験し、大半の再発は、診断から最初の2年以内に発生する。

40

【0009】

したがって、再発／難治性PCNSL(relapsed/refractory PCNSL、R/R P

50

CNSL)を有する患者の予後は、更なる治療を行わない場合、生存期間の中央値が約2ヶ月であり、依然として不良である。R/R PCNSLの治療のための均一な標準治療がないため、臨床試験への参加が奨励されている。新たな安全かつ効果的な治療が、緊急に必要とされている。

【0010】

Btkは、B細胞抗原受容体(B cell antigen receptor、BCR)シグナル伝達経路におけるシグナル伝達に関与し、BCR及びToll様受容体(Toll-like receptor、TLR)シグナル伝達を統合する。これらの経路における遺伝子は、CD79B及び骨髄分化一次応答88(MyD88)を含む、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL)の変異を頻繁に保有する。Btkの第1世代不可逆的選択的阻害剤であるイブルチニブは、慢性リンパ性白血病/小細胞型リンパ球性リンパ腫(chronic lymphocytic leukemia、CLL/small cell lymphocytic lymphoma、SLL)、前治療歴のあるマンテル細胞リンパ腫(Mantle Cell lymphoma、MCL)及び辺縁帯リンパ腫(Marginal Zone Lymphoma、MZL)、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症(Waldenstrom's macroglobulin)、並びに前治療歴のある慢性移植片対宿主病に対して承認されている。臨床研究では、イブルチニブの推奨用量(CLLにおいては480mg/日、MCLにおいては560mg/日)を840mgに漸増させて、原発性CNSリンパ腫における適切な脳曝露を達成した。

10

【0011】

PCNSLにおけるNF-κB経路の異常な活性化は、より標的化された療法の可能性のあるメカニズムとして浮上している。特に、CARD11並びにMyD88(Toll様受容体経路)の活性化変異が関与している。患者の38%(11/29)~50%(7/14)において発生することが指摘されている、MyD88の265位でのロイシンからプロリンへの活性化交換は、PCNSLでこれまでに確認された最も頻繁な変異である。加えて、B細胞受容体シグナル伝達経路の成分であるCD79Bのコード領域は、症例の20%において変異を含むと見られ、これは、B細胞受容体及びNF-κB経路の調節不全がPCNSLの病因に寄与することを示唆している。これらのデータは、BCR経路変異及びBtk依存性がPCNSLと特に関連性があることを示唆している。

20

【0012】

最近、いくつかの臨床研究では、PCNSLの治療における実質的な単剤臨床活性が70~77%の応答率で報告されている。しかしながら、患者の大多数は、9ヶ月目までに療法を中止した。イブルチニブ療法は、有害事象が管理しやすく、一般に耐容性が良好であると報告されているが、時には致命的な真菌感染症の報告がある。注目すべきことに、560mg~840mg/日を超える漸増用量が、より高い脳曝露を達成するために使用されており、これらのより高い用量は、イブルチニブのキナーゼ選択性プロファイルによって媒介されるオフターゲット効果に関連し得る。最後に、高用量ステロイドと併せた高用量イブルチニブの組み合わせは、増加した真菌感染症の悪化に寄与し得る。したがって、より大きな脳浸透、及びより大きなキナーゼ選択性を伴うBtk不活性化率のために、改善された有効性及び安全性プロファイルを有する第2世代のBtk阻害剤が、PCNSL患者に有益であり得る。

30

【0013】

加えて、プロテインキナーゼ全般を調節する化合物、並びにBTKなどの特定のプロテインキナーゼを調節する化合物、並びに特定のプロテインキナーゼを調節し、関連する組成物について血液/脳関門を選択的に交差させる化合物、並びにそのような調節及び選択性から恩恵を受けるであろう疾患、障害、及び状態を治療するための方法が依然として必要とされている。

40

【発明の概要】

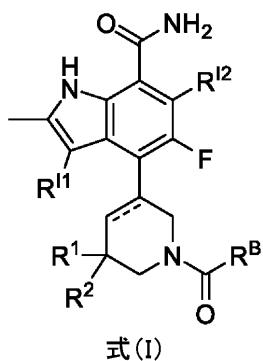
【0014】

一態様では、式(I)の構造を有する化合物、

【0015】

50

【化 1】



10

であって、式中、

【 0 0 1 6 】

【化 2】

が、単結合又は二重結合を表し、

R^1 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、又は $-F$ であり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、又は $-F$ であるか、

あるいは R^1 及び R^2 が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成し、

20

R^{I1} が、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ であり、

R^{I2} が、 $-H$ 又は $-F$ であり、

R^B が、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、又は $-C\equiv C-CH_3$ であり、

R^{I1} が $-CH_3$ であるとき、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方が、 $-CH_3$ 又は $-F$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

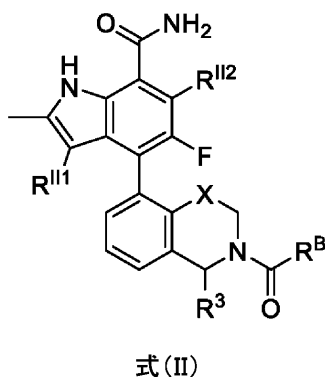
【 0 0 1 7 】

別の態様では、式 (I I) の構造を有する化合物、

30

【 0 0 1 8 】

【化 3】



40

であって、式中、

R^3 が、 H 、 Me 、又はシクロプロピルであり、

X が、 $-CH_2CH_2-$ 又は $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、

R^{x1} が、 H 、 F 、又は Me であり、

R^{x2} が、 H 、 F 、又は Me であるか、

あるいは R^{x1} 及び R^{x2} が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成するか、

50

あるいは R^{x1} が H であり、 R^{x2} 及び R^3 が一緒になってアルキレン架橋を形成し、 R^{III1} が、Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CN$ であり、 R^{III2} が、H 又は F であり、 R^B が、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、又は $-C\equiv C-CH_3$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

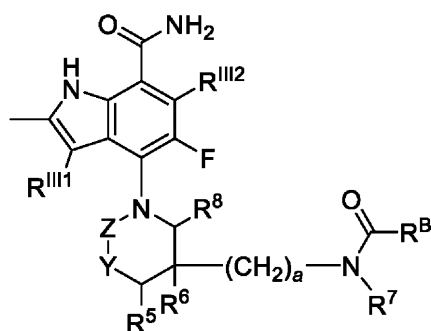
【0019】

更に別の態様では、式 (III) の構造を有する化合物、

【0020】

【化4】

10



式(III)

20

であって、式中、

Z が、 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、又は結合であり、

Y が、 $-CHR^4-$ 又は結合であり、

R^4 が、H、F、又は OH であり、

R^5 が、H、F、又は Me であり、

R^6 が、H 又は Me であり、

R^7 が、H 又は Me であり、

R^8 が H であるか、

あるいは R^5 及び R^7 が、一緒になって、5員又は6員の複素環を形成するか、

30

あるいは R^6 及び R^7 が、一緒になって、4員、5員、又は6員の複素環を形成するか、

あるいは R^8 及び R^7 が、一緒になって、5員又は6員の複素環を形成し、

a が、0、1、又は2であり、

R^{III1} が、Cl、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、又は $-CN$ であるか、

あるいは

R^4 が F 若しくは OH であるとき、又は R^5 が F であるとき、又は R^5 及び R^7 若しくは R^8 及び R^7 が、一緒になって、5若しくは6員の複素環を形成するとき、又は R^6 及び R^7 が、一緒になって、4、5、若しくは6員の複素環を形成するとき、 R^{III1} が $-CH_3$ であり、

40

R^{III2} が、H 又は F であり、

R^B が、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、又は $-C\equiv C-CH_3$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

【0021】

一実施形態では、式 (I)、式 (II)、若しくは式 (III) の構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物が提供される。

【0022】

50

一実施形態では、プロテインキナーゼを調節する方法であって、プロテインキナーゼを、有効量の式 (I)、式 (II)、若しくは (III) の構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物と接触させることを含む、方法が提供される。一実施形態では、プロテインキナーゼは BTK である。

【0023】

一実施形態では、BTK 依存性状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の式 (I)、式 (II)、若しくは式 (III) の構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物を投与することを含む、方法が提供される。

10

【0024】

一実施形態では、医薬品の製造における、式 (I)、式 (II)、若しくは式 (III) の構造を有する化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物の使用が提供される。

【発明を実施するための形態】

【0025】

特に定義しない限り、本明細書で使用する全ての技術的及び科学的用語は、特許請求の範囲に記載される主題が属する分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。詳細な説明は、例示的かつ説明的なものにすぎず、特許請求の範囲に記載される任意の主題を制限するものではないことを理解されたい。本出願では、特に明記しない限り、単数形の使用は複数形を含む。本明細書において使用するとき、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈によって別段明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。本出願では、「又は」の使用は、特に明記しない限り、「及び／又は」を意味する。更に、「含む (including)」という用語、並びに「含む (include)」、「含む (includes)」、及び「含まれる (included)」などの他の形態の使用は、限定的ではない。

20

【0026】

本発明の様々な特質は、単一の実施形態の文脈で説明され得るが、それらの特質はまた、別々に又は任意の好適な組み合わせで提供され得る。逆に、本発明は、明確にするために別々の実施形態の文脈において本明細書で説明され得るが、本発明はまた、単一の実施形態で実施され得る。

30

【0027】

本明細書における「いくつかの実施形態」、「実施形態」、「一実施形態」、又は「他の実施形態」への言及は、実施形態に関連して説明される特定の特質、構造、又は特徴が、少なくともいくつかの実施形態に含まれるが、必ずしも全ての実施形態に含まれるわけではないことを意味する。

【0028】

本明細書で使用される場合、範囲及び量は、「約」特定の値又は範囲として表すことができる。約は、正確な量も含む。したがって、「約 100 μ L」は、「約 100 μ L」と、「100 μ L」も意味する。いくつかの実施形態では、約は、値の 5% 以内を意味する。したがって、「約 100 μ L」は、95 ~ 105 μ L を意味する。一般に、「約」という用語は、実験誤差内にあると予想されるであろう量を含む。

40

【0029】

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素基を意味する。「低級アルキル」は、1 ~ 8 個の炭素原子、いくつかの実施形態では 1 ~ 6 個の炭素原子、いくつかの実施形態では 1 ~ 4 個の炭素原子、いくつかの実施形態では 1 ~ 2 個の炭素原子を有する、直鎖又は分岐鎖アルキル基を意味する。直鎖低級アルキル基の例としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、n-ヘキシル基、n-ヘプチル基、及び n-オクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。分岐鎖低級アルキル基の例としては、イソプロピル基、イソブチル基、sec-ブチル

50

基、*tert*-ブチル基、ネオペンチル基、イソペンチル基、及び 2, 2-ジメチルプロピル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0030】

「アルケニル」基は、少なくとも 1 つの二重結合が 2 個の炭素原子間に存在することを除いて、上記で定義された直鎖及び分岐鎖並びに環状のアルキル基を含む。したがって、アルケニル基は、2 ～ 約 20 個の炭素原子、典型的には 2 ～ 12 個の炭素、又はいくつかの実施形態では 2 ～ 8 個の炭素原子を有する。例としては、とりわけ、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$ 、ビニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、及びヘキサジエニルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0031】

「アルキニル」基は、少なくとも 1 つの三重結合が 2 個の炭素原子間に存在することを除いて、直鎖及び分岐鎖のアルキル基を含む。したがって、アルキニル基は、2 ～ 約 20 個の炭素原子、典型的には 2 ～ 12 個の炭素、又はいくつかの実施形態では 2 ～ 8 個の炭素原子を有する。例としては、とりわけ、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_3)$ 、及び $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0032】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」は、二価アルキル基を意味する。直鎖低級アルキレン基の例としては、メチレン（すなわち、 $-\text{CH}_2-$ ）、エチレン（すなわち、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、プロピレン（すなわち、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）、及びブチレン（すなわち、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書で使用される場合、「ヘテロアルキレン」は、1 個以上の炭素原子が N、O、S、又は P など（ただしこれらに限定されない）のヘテロ原子で置き換えられる、アルキレン基である。

【0033】

「アルコキシ」は、酸素原子（すなわち、 $-\text{O}-$ アルキル）によって結合された、上記で定義されたようなアルキルを指す。低級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、*n*-ブトキシ、イソプロポキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0034】

「炭素環式」及び「炭素環」という用語は、環の原子が炭素である環構造を示す。炭素環は、単環式又は多環式であり得る。炭素環は、飽和環及び不飽和環の両方を包含する。炭素環は、シクロアルキル基及びアリール基の両方を包含する。いくつかの実施形態では、炭素環は、3 ～ 8 個の環員を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は、4、5、6、又は 7 である。そうではないと具体的に示されない限り、炭素環式環は、最大で N 個の置換基で置換され得るが、N は、炭素環式環のサイズであり、例えば、アルキル基、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、及びハロゲン基で置換され得る。

40

【0035】

「シクロアルキル」基は、環構造を形成するアルキル基であり、置換又は非置換であり得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、及びシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3 ～ 8 個の環員を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は、3 ～ 5、3 ～ 6、又は 3 ～ 7 の範囲である。シクロアルキル基としては、ノルボルニル基、アダマンチル基、ボルニル基、カンフェニル基、イソカンフェニル基、及びカレニル基など（ただしこれらに限定されない）

50

の多環式シクロアルキル基、並びにデカリニルなど（ただしこれらに限定されない）の縮合環などが更に挙げられる。シクロアルキル基はまた、上記で定義されたような直鎖又は分岐鎖アルキル基で置換されている環を含む。代表的な置換シクロアルキル基は、一置換又は二置換以上の、例えば、2, 2-二置換、2, 3-二置換、2, 4-二置換、2, 5-二置換、又は2, 6-二置換（ただしこれらに限定されない）のシクロヘキシル基、又は、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシ基、ニトロ基、チオ基、アルコキシ基、及びハロゲン基で置換され得る、一置換、二置換、若しくは三置換ノルボルニル基又はシクロヘプチル基であり得る。

【0036】

「アリール」基は、ヘテロ原子を含有しない環状芳香族炭化水素である。したがって、アリール基としては、フェニル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、フルオレニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、ナфтаセニル基、クリセニル基、ビフェニレニル基、アントラセニル基、及びナフチル基が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アリール基は、基の環部分に6～14個の炭素を含有する。「アリール」及び「アリール基」という用語は、少なくとも1つの環が芳香族であるが、全ての環放棄族である必要はない融合環を含み、例えば、融合芳香族脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）である。

10

【0037】

「炭素環アルキル」は、1個以上の水素原子が炭素環で置き換えられた、上記で定義されたアルキルを指す。炭素環アルキル基の例としては、ベンジルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0038】

本明細書で使用される場合、「複素環」又は「ヘテロシクリル」基としては、3個以上の環員を含有する芳香族及び非芳香族環化合物（複素環）であって、その環員うちの1個以上がN、O、S、又はPなど（ただしこれらに限定されない）のヘテロ原子である、芳香族及び非芳香族環化合物（複素環）が挙げられる。本明細書で定義されるような複素環基は、ヘテロアリール基、又は少なくとも1個の環ヘテロ原子を含む部分的又は完全飽和環状基であり得る。いくつかの実施形態では、複素環基は、3～20個の環員を含むが、他のそのような基は、3～15個の環員を有する。少なくとも1つの環は、ヘテロ原子を含むが、多環式系中の全ての環が、ヘテロ原子を含有する必要はない。例えば、ジオキサニル環及びベンゾジオキサニル環系（メチレンジオキシフェニル環系）は両方とも、本明細書の意味の範囲内の複素環基である。C₂-複素環として示される複素環基は、2個の炭素原子及び3個のヘテロ原子を有する5員環、2個の炭素原子及び4個のヘテロ原子を有する6員環などであり得る。同様に、C₄-複素環は、1個のヘテロ原子を有する5員環、2個のヘテロ原子を有する6員環などであり得る。炭素原子の数とヘテロ原子の数とを足すと、環原子の総数に等しくなる。飽和複素環式環は、不飽和炭素原子を含有しない複素環式環を指す。

30

【0039】

「ヘテロアリール」基は、5個以上の環員を含有する芳香族環化合物であって、その環員のうちの1個以上がN、O、及びSなど（ただしこれらに限定されない）のヘテロ原子である、芳香族環化合物である。C₂-ヘテロアリールとして指定されたヘテロアリール基は、2個の炭素原子と3個のヘテロ原子とを有する5員環、2個の炭素原子と4個のヘテロ原子とを有する6員環などであり得る。同様に、C₄-ヘテロアリールは、1個のヘテロ原子を有する5員環、2個のヘテロ原子を有する6員環などであり得る。炭素原子の数とヘテロ原子の数とを足すと、環原子の総数に等しくなる。ヘテロアリール基としては、ピロリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、ピリジニル基、チオフェニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾフラニル基、インドリル基、アザインドリル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、アザベンズイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベ

40

50

ンゾチアジアゾリル基、イミダゾピリジニル基、イソオキサゾロピリジニル基、チアナフタレニル基、プリニル基、キサンチニル基、アデニニル基、グアニニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、テトラヒドロイソキノリニル基、キノキサリニル基、及びキナゾリニル基などの基が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」及び「ヘテロアリール基」という用語は、必ずしも全ての環ではないが、少なくとも1つの環が、芳香族である、例えば、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、及び2, 3-ジヒドロインドリルである、縮合環化合物を含む。

【0040】

「複素環式アルキル」は、複素環で置換された1個以上の水素原子を有する、上記で定義されたアルキルを指す。複素環アルキル基の例としては、モルホリノエチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0041】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素を指す。

【0042】

「ハロアルキル」は、1個以上の水素原子がハロゲンで置換されている、上記で定義されたアルキルを指す。低級ハロアルキル基の例としては、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0043】

「ハロアルコキシ」は、1個以上の水素原子がハロゲンで置換されている、上記で定義されたアルコキシを指す。低級ハロアルコキシ基の例としては、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0044】

「ヒドロキシアルキル」は、1個以上の水素原子が $-OH$ で置換されている、上記で定義されたアルキルを指す。低級ヒドロキシアルキル基の例としては、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0045】

本明細書で使用される場合、「任意選択的に置換された」という用語は、0、1、又はそれ以上の置換基、例えば0~25個、0~20個、0~10個、又は0~5個の置換基を有する基（例えば、アルキル、炭素環、又は複素環）を指す。置換基としては、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、若しくは $-S(O)_2OR^a$ 、ハロゲン、シアノ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、炭素環、複素環、炭素環アルキル、又は複素環アルキルが挙げられるが、これらに限定されず、式中、各 R^a 及び R^b は、独立して、H、アルキル、ハロアルキル、炭素環、又は複素環であるか、あるいは R^a 及び R^b は、それらが結合している原子と一緒に、3~8員炭素環又は複素環を形成する。

30

【0046】

「異性体」は、特定の立体化学又は異性体形態が具体的に示されていない限り、ある1つの構造体の全てのキラリ形態、ジアステレオマー形態、又はラセミ形態を包含するように、本明細書で使用される。そのような化合物は、任意の濃縮度で、描写から明らかなように、任意の又は全ての不斉原子で濃縮又は分解された光学異性体であり得る。ラセミ混合物及びジアステレオマー混合物の両方、並びに個々の光学異性体は、それらのエナンチオマー又はジアステレオマーパートナーを実質的に含まないように合成することができ、これらは全て、本開示の特定の実施形態の範囲内である。キラリ中心の存在から生じる異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる、一對の、重ね合わせられない異性体を含む。純粋な化合物の単一のエナンチオマーは、光学的に活性である（すなわち、それらは、平面偏光の平面を回転させることができ、R又はSと呼ばれる）。

40

【0047】

「単離された光学異性体」は、同じ式に対応する光学異性体から実質的に精製された化合物を意味する。例えば、単離された異性体は、少なくとも約80%、少なくとも80%、又は少なくとも85%の純度であり得る。他の実施形態では、単離された異性体は、少

50

なくとも 90 重量%の純度、少なくとも 98 重量%の純度、又は少なくとも 99 重量%の純度である。

【0048】

「実質的にエナンチオマー的又はジアステレオマー的に」純粋であるとは、少なくとも約 80%、より具体的には 80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%、又は 99.9%を超える、他方のエナンチオマー又はジアステレオマーに対する、1つのエナンチオマーのエナンチオマー又はジアステレオマー濃縮のレベルを意味する。

【0049】

「ラセミ体」及び「ラセミ混合物」という用語は、2つのエナンチオマーの等しい混合物を指す。ラセミ体は、光学的に活性ではない（すなわち、その構成エナンチオマーが互いに相殺するため、いずれの方向にも平面偏光を回転させない）ため、「(±)」とラベル付けされる。

10

【0050】

「水和物」は、水分子と組み合わせて存在する化合物である。その組み合わせは、一水和物又は二水和物などの化学量論量の水を含むか、又はランダムな量で水を含み得る。本明細書で使用されるとき、「水和物」は、固体形態を指す。すなわち、水溶液中の化合物は、水和され得る一方で、その用語が本明細書で使用されるような水和物ではない。

【0051】

「溶媒和物」は、水以外の溶媒が存在するという点を除き、水和物と同様である。例えば、メタノール又はエタノールは、「アルコール酸」を形成することができ、これは再び化学量論的又は非化学量論的であり得る。本明細書で使用されるとき、「溶媒和物」は、固体形態を指す。すなわち、溶媒溶液中の化合物は、溶媒和され得るが、その用語が本明細書で使用されるような溶媒和物ではない。

20

【0052】

「同位体」は、プロトンの数は同じであるが中性子の数が異なる原子を指し、式 (I) の化合物の同位体は、1個以上の原子がその原子の同位体で置き換えられている任意のそのような化合物を含む。例えば、炭素 12（最も一般的な形態の炭素）は、6つの陽子及び6つの中性子を有するが、炭素 13は6つの陽子及び7つの中性子を有し、炭素 14は6つの陽子及び8つの中性子を有する。水素は、2つの安定した同位体、すなわち重水素（1つの陽子及び1つの中性子）及びトリチウム（1つの陽子及び2つの中性子）を有する。フッ素はいくつかの同位体を有するが、フッ素 19が最も長寿命である。したがって、式 (I) の構造を有する化合物の同位体としては、1個以上の炭素 12原子が炭素-13及び／又は炭素-14原子で置き換えられている式 (I) の化合物、1個以上の水素原子が重水素及び／又はトリチウムで置き換えられている式 (I) の化合物、及び／又は1個以上のフッ素原子がフッ素-19で置き換えられている式 (I) の化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0053】

「塩」は、一般に、イオン形態の、対イオンと組み合わせた、例えばカルボン酸又はアミンなどの有機化合物を指す。例えば、それらのアニオン形態の酸とカチオンとの間に形成される塩は、「酸付加塩」と称される。逆に、カチオン性形態の塩基とアニオンとの間に形成される塩は、「塩基付加塩」と称される。

40

【0054】

「医薬的に許容される」という用語は、ヒトの消費について承認されており、概して非毒性である薬剤を指す。例えば、「医薬的に許容される塩」という用語は、非毒性の無機酸若しくは有機酸及び／又は塩基付加塩を指す（例えば、Lit et al., Salt Selection for Basic Drugs, Int. J. Pharm., 33, 201-217, 1986を参照）（同文献は、参照により本明細書に組み込まれる）。

【0055】

本開示の化合物の医薬的に許容される塩基付加塩は、例えば、アルカリ金属塩、アルカ

50

リ土類金属塩、及び遷移金属塩などを含む金属塩、例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、及び亜鉛塩などを含む。医薬的に許容される塩基付加塩としては、塩基性アミンから作製される有機塩が挙げられ、例えば、N，N'ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）、及びプロカインなどが挙げられる。

【0056】

医薬的に許容される酸付加塩は、無機酸又は有機酸から調製され得る。無機酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸、及びリン酸が挙げられる。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香族脂肪族、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸クラスから選択することができ、その例としては、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、4-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、馬尿酸、マロン酸、シュウ酸、エンボニック（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルギン酸、βヒドロキシ酪酸、サリチル酸、-ガラクター酸、及びガラクトuron酸が挙げられる。

10

【0057】

医薬的に許容されない塩は概して医薬品として有用ではないが、そのような塩は、例えば、本明細書に記載の化合物の合成における中間体として、例えば、再結晶によるそれらの精製において有用であり得る。

20

【0058】

特定の実施形態では、本開示は、本明細書に記載の化合物、又はその医薬的に許容される異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、同位体、若しくは塩を、少なくとも1つの医薬的に許容される担体、希釈剤、又は賦形剤とともに含む、医薬組成物を提供する。例えば、活性化合物は、通常、担体と混合されるか、又は担体によって希釈されるか、又はアンブル、カプセル、サシェ、紙、若しくは他の容器の形態であり得る担体内に封入される。活性化合物が担体と混合される場合、又は担体が希釈剤として機能する場合、それは、活性化合物のビヒクル、賦形剤、又は媒体として機能する固体、半固体、又は液体材料であり得る。活性化合物は、例えばサシェに含有される粒状固体担体に吸着され得る。好適な担体のいくつかの例としては、水、塩溶液、アルコール、ポリエチレングリコール、ポリヒドロキシエトキシ化ひまし油、ピーナツ油、オリーブ油、ゼラチン、ラクトース、白土、ショ糖、デキストリン、炭酸マグネシウム、砂糖、シクロデキストリン、アミロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸、又は、セルロース、ケイ酸、脂肪酸、脂肪酸アミン、脂肪酸モノグリセリド及びジグリセリドの低級アルキルエーテル、ペンタエリスリトール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン、ヒドロキシメチルセルロース、並びにポリビニルピロリドンがある。同様に、担体又は希釈剤としては、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの、当該技術分野で既知の任意の持続的放出材料を挙げることができ、これらは単独で又はワックスと混合されて用いることができる。

30

40

【0059】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載の化合物、又はその医薬的に許容される異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、ホモログ、若しくは塩のうちの1つ以上を含有し、医薬的に許容される担体（他の添加剤を含み得る）とともに製剤化された組成物であって、哺乳動物における疾患の治療のための治療レジメンの一部として、政府規制機関の承認を受けて製造又は販売される組成物を指す。医薬組成物は、例えば、単位剤形での経口投与用（例えば、錠剤、カプセル、カプレット、ジェルキャップ、又はシロップとして）、局所投与用（例えば、クリーム、ジェル、ローション、又は軟膏として）、静脈内投与用（例えば、微粒子塞栓を含まない滅菌溶液及び静脈内使用

50

に適した溶媒系中)、又は本明細書に記載の任意の他の製剤に製剤化され得る。好適な製剤の選択及び調製のための従来の手順及び成分は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2005) 及び米国薬局方: The National Formulary (USP 36 NF31) (2013年発行)に記載されている。

【0060】

他の実施形態では、本開示の化合物を医薬的に許容される担体又は希釈剤を用いて製剤化することを含む、本明細書に記載の化合物の組成物を作製する方法が提供される。いくつかの実施形態では、医薬的に許容される担体又は希釈剤は、経口投与に好適である。いくつかのそのような実施形態では、本方法は、組成物を錠剤又はカプセルに製剤化する工程を更に含み得る。他の実施形態では、医薬的に許容される担体又は希釈剤は、非経口投与に好適である。いくつかのそのような実施形態では、本方法は、組成物を凍結乾燥して、凍結乾燥調製物を形成する工程を更に含む。

10

【0061】

本明細書で使用される場合、「医薬的に許容される担体」という用語は、開示された化合物、又はその医薬的に許容される異性体、ラセミ体、水和物、溶媒和物、ホモログ、若しくは塩以外の任意の成分(例えば、活性化合物を懸濁又は溶解させることができる担体)であって、患者において非毒性及び非炎症性の特性を有する成分を指す。賦形剤としては、例えば、粘着防止剤、酸化防止剤、結合剤、コーティング、圧縮助剤、崩壊剤、染料(色素)、皮膚軟化剤、乳化剤、充填剤(希釈剤)、皮膜形成剤若しくは皮膜コーティング、香味剤、香料、滑剤(流動性促進剤)、潤滑剤、防腐剤、印刷インク、吸着剤、懸濁剤若しくは分散剤、甘味料、又は水和水を挙げることができる。例示的な賦形剤としては、ブチル化ヒドロキシトルエン(butylated hydroxytoluene、BHT)、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム(二塩基性)、ステアリン酸カルシウム、クロスカルメロース、架橋ポリビニルピロリドン、クエン酸、クロスポビドン、システイン、エチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ラクトース、ステアリン酸マグネシウム、マルチトール、マンニトール、メチオニン、メチルセルロース、メチルパラベン、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポビドン、 α 化でんぷん、プロピルパラベン、パルミチン酸レチニル、シェラック、二酸化ケイ素、カルボキシメチルセルロースナトリウム、クエン酸ナトリウム、でんぷんグリコール酸ナトリウム、ソルビトール、でんぷん(コーンスターチ)、ステアリン酸、ショ糖、タルク、二酸化チタン、ビタミンA、ビタミンE、ビタミンC、及びキシリトールが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0062】

製剤は、活性化合物に悪影響を及ぼす形で反応しない補助剤と混合することができる。そのような添加剤としては、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、浸透圧に影響を与えるための塩、緩衝液及び／若しくは着色物質、保存剤、甘味剤、又は香味剤を挙げることができる。必要に応じて、組成物を滅菌することもできる。

【0063】

投与経路は、本開示の活性化合物を、経口、経鼻、肺、頬、皮下(subdermal)、皮内、経皮、又は非経口、例えば、直腸、デポ、皮下(subcutaneous)、静脈内、尿道内、筋肉内、鼻腔内、点眼液、若しくは軟膏などの適切な又は所望の作用部位に効果的に輸送する任意の経路であり得るが、経口経路が好ましい。

40

【0064】

剤形は、1日1回、又は1日2回以上、例えば1日2回若しくは3回投与され得る。代替的に、剤形は、処方医師が推奨できると判断した場合、1日1回よりも少ない頻度で、例えば、2日に1回又は週1回投与され得る。投与レジメンには、例えば、治療される適応症に必要な又は有用な程度の用量設定が含まれ、したがって患者の体が治療に適合することを可能にし、かつ／又は治療に関連する望ましくない副作用を最小限に抑えるか、若し

50

くは回避することができる。他の剤形としては、遅延式又は制御式放出形態が挙げられる。好適な投与レジメン及び／又は形態には、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Physicians' Desk Referenceの最新版に記載されているものが含まれる。

【0065】

本明細書で使用される場合、「投与すること」又は「投与」という用語は、（例えば）経口、非経口（例えば、静脈内）、若しくは局所投与を含む、任意の許容される手段又は経路によって、対象に、化合物、それを含む医薬組成物を提供することを指す。

【0066】

本明細書で使用される場合、「治療」という用語は、疾患又は病的状態の兆候又は症状を改善する介入を指す。本明細書で使用される場合、疾患、病的状態又は症状に関する「治療」、「治療する」及び「治療すること」という用語はまた、その治療の任意の観察可能な有益な効果も指す。有益な効果は、例えば、影響を受けやすい対象における疾患の臨床症状の発症の遅延、疾患のいくつか又は全ての臨床症状の重篤性の低減、疾患のより遅い進行、疾患の再発の数の低減、対象の全体的な健康若しくはウェルビーイングの改善、あるいは特定の疾患に特異的な当該技術分野で周知の他のパラメータによって証明される。予防的治療は、症状が発症進行するリスクを減少させる目的で、疾患の兆候を示していないか、又は早期の兆候のみを示す対象に投与される治療である。治療的治療は、疾患の兆候及び症状が発症進行した後に対象に投与される治療である。

【0067】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物（例えば、ヒトなどの哺乳動物）を指す。本明細書に記載の方法に従って治療される対象は、脱髄、髄鞘形成不足、又は髄鞘の発達不全を伴う神経変性疾患と診断された対象、例えば、多発性硬化症若しくは脳性麻痺と診断された対象、又はその状態を発症するリスクのある対象であり得る。診断は、当該技術分野で既知の任意の方法又は技術によって実施され得る。当業者は、本開示に従って治療される対象が、疾患又は状態に関連する1つ以上のリスク因子の存在によって、リスクのあるものとして、標準試験に供されてもよく、又は検査なしで特定されてもよいということを理解するであろう。

【0068】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、ある特定の薬剤の量であって、その薬剤で治療される対象において所望の効果を達成するのに十分な量を指す。理想的には、薬剤の有効量は、対象において実質的な毒性を引き起こすことなく、疾患を阻害又は治療するのに十分な量である。薬剤の有効量は、治療される対象、苦痛の深刻さ、及び医薬組成物の投与方法に応じて変化する。開示された化合物の、対象において所望の効果を達成するのに十分な有効量を決定する方法は、本開示に照らして当業者によって理解されるであろう。

【0069】

本明細書で使用される場合、「調節する (modulate)」又は「調節すること (modulating)」という用語は、1つ以上のプロテインキナーゼの活性を増加又は減少させる能力を指す。したがって、本発明の化合物は、プロテインキナーゼを本明細書に記載の化合物又は組成物のうちのいずれか1つ以上と接触させることによって、プロテインキナーゼを調節する方法で使用するすることができる。いくつかの実施形態では、化合物は、1つ以上のプロテインキナーゼの阻害剤として作用することができる。いくつかの実施形態では、化合物は、1つ以上のプロテインキナーゼの活性を刺激するように作用することができる。更なる実施形態では、本発明の化合物は、調節量の本明細書に記載の化合物を投与することによって、受容体の調節を必要とする個体におけるプロテインキナーゼの活性を調節するために使用することができる。

【0070】

本明細書で使用される場合、「BTK媒介性 (BTK-mediated)」若しくは「BTK調節 (BTK-modulated)」若しくは「BTK依存性 (BTK-dependent)」疾患又は

10

20

30

40

50

障害という用語は、BTK又はその変異体が役割を果たすことが知られている任意の疾患又は他の有害な状態を意味する。したがって、本出願の別の実施形態は、BTK若しくはその変異体が役割を果たすことが知られている1つ以上の疾患の治療すること又はその重症度を軽減することに関する。具体的には、本出願は、増殖性疾患又は自己免疫疾患から選択される疾患又は状態を治療するか、あるいはその重症度を軽減する方法であって、それを必要とする患者に、本出願による式(I)の化合物又は組成物を投与することを含む、方法に関する。

【0071】

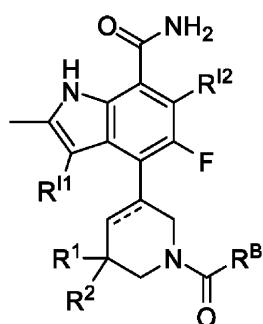
化合物

式(I)の構造を有する化合物、

10

【0072】

【化5】



式(I)

20

であって、式中、

【0073】

【化6】

が、単結合又は二重結合を表し、

R^1 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、又は $-F$ であり、

R^2 が、 $-H$ 、 $-CH_3$ 、又は $-F$ であるか、

あるいは R^1 及び R^2 が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成し、

R^{11} が、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ であり、

R^{12} が、 $-H$ 又は $-F$ であり、

R^B が、 $-CH=CH_2$ 、 $-C\equiv CH$ 、又は $-C\equiv C-CH_3$ であり、

R^{11} が $-CH_3$ であるとき、 R^1 及び R^2 のうちの少なくとも一方が、 $-CH_3$ 又は $-F$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が本明細書に開示される。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、---は単結合を表す。他の実施形態では、---は二重結合を表す。

40

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $-H$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-F$ である。いくつかの実施形態では、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-H$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-F$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-CH_3$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-CH_3$ であり、 R^2 は $-F$ である。他の実施形態では、 R^1 は $-F$ であり、 R^2 は $-F$ である。

【0076】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、 C_3-6 員炭素環式環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、シクロブチル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、シクロペンチル環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している C 原子と一緒にあって、シクロヘキシル環を形成する。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^{I1} は、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である。他の実施形態では、 R^{I1} は $-Cl$ 又は $-F$ である。他の実施形態では、 R^{I1} は $-Cl$ である。他の実施形態では、 R^{I1} は $-F$ である。他の実施形態では、 R^{I1} は $-CN$ である。他の実施形態では、 R^{I1} は、 F 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^{I2} は $-H$ である。いくつかの実施形態では、 R^{I2} は $-F$ である。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^B は $-CH=CH_2$ である。他の実施形態では、 R^B は $-C\equiv CH$ である。他の実施形態では、 R^B は $-C\equiv C-CH_3$ である。

【0080】

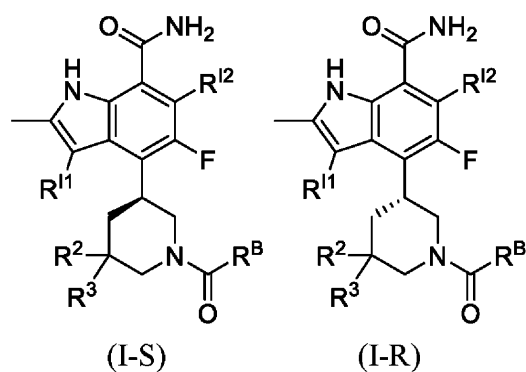
いくつかの実施形態では、 $---$ は単結合を表し、 R^{I2} は $-H$ であり、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-H$ である。他の実施形態では、 $---$ は単結合を表し、 R^{I2} は $-F$ であり、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-H$ である。他の実施形態では、 $---$ は単結合を表し、 R^{I1} は $-Cl$ であり、 R^{I2} は $-F$ であり、 R^1 は $-H$ であり、 R^2 は $-H$ である。

【0081】

いくつかの実施形態では、式 (I-S) 又は (I-R) の構造を有する化合物である。

【0082】

【化7】



【0083】

いくつかの実施形態では、以下に示す構造を有する化合物である。

【0084】

10

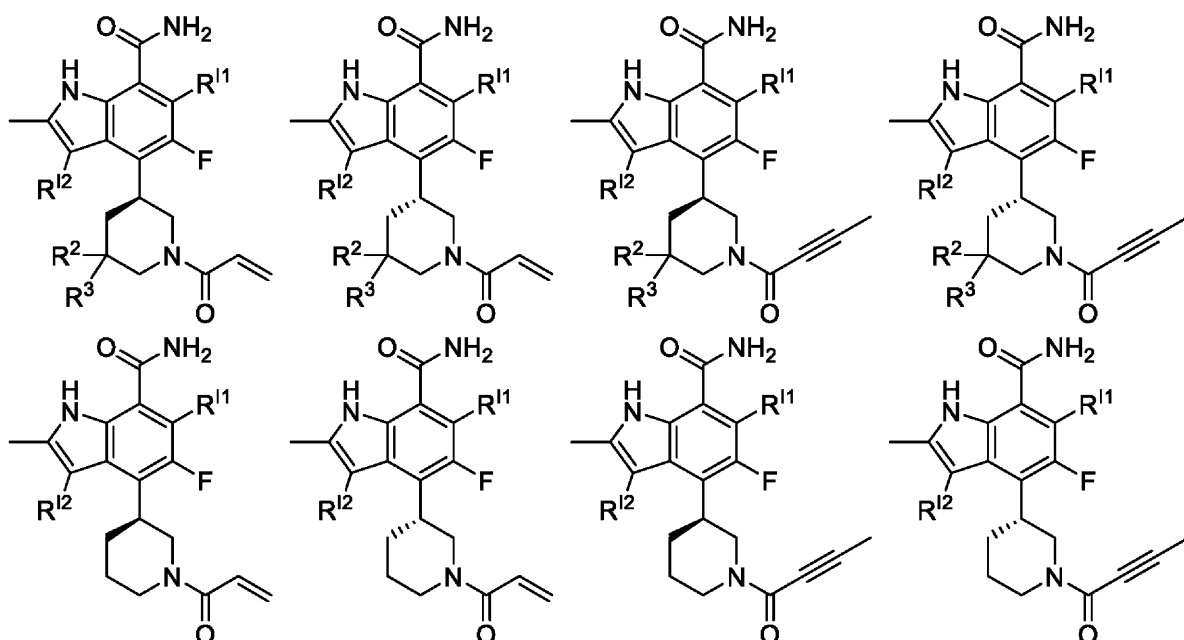
20

30

40

50

【化 8】



10

【 0 0 8 5】

一実施形態では、以下の表 1 の化合物の構造を有する、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

20

【 0 0 8 6】

30

40

50

【表 1 - 1】

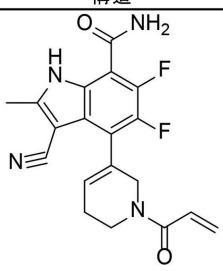
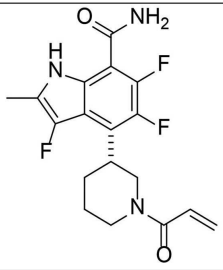
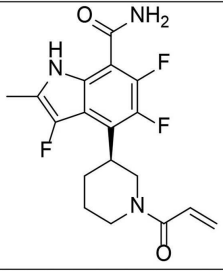
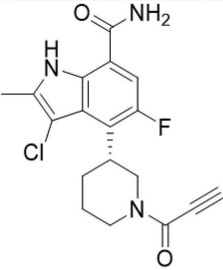
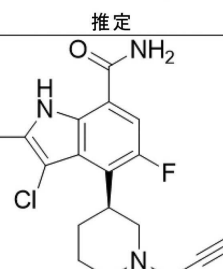
表 1：代表的な式 (I) の化合物

化合物番号	構造	名称
1		4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
2		4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
2a		(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
及び		
2b		(R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
3		4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
4		4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0087】

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

化合物番号	構造	名称	
5		4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	10
6a		(R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	
6b		(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	20
7		(R)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(1-プロピオロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド	30
8		(S)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(1-プロピオロイルピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド	40

【 0 0 8 8 】

【表 1 - 3】

(表 1 の続き)

化合物番号	構造	名称
9		4-(1-アクリロイル-5-フルオロピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
10		4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
11		(R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
12		(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
13		4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0089】

10

20

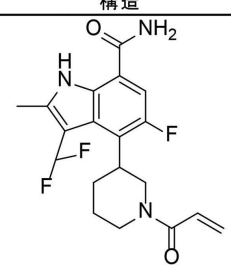
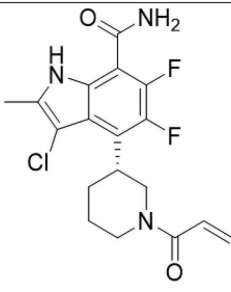
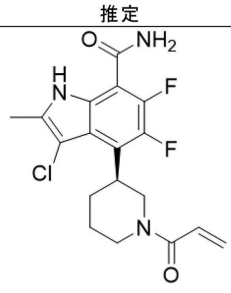
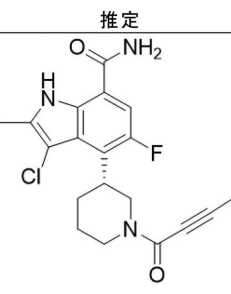
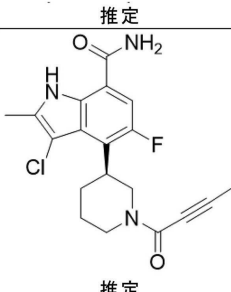
30

40

50

【表 1 - 4】

(表 1 の続き)

化合物番号	構造	名称
14		4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
15		(R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
16		(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
17		(R)-4-(1-(ブテ-2-イノイル)ピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
18		(S)-4-(1-(ブテ-2-イノイル)ピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0090】

10

20

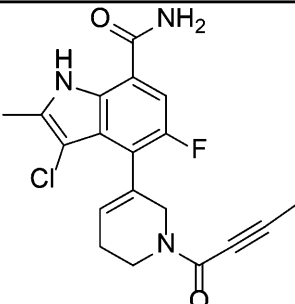
30

40

50

【表 1 - 5】

(表 1 の続き)

化合物番号	構造	名称
19		4-(1-(ブテ-2-イノイル)-1, 2, 5, 6-テトラ ヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

【0091】

別の実施形態では、以下の表 2 の化合物の構造を有する、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

【0092】

20

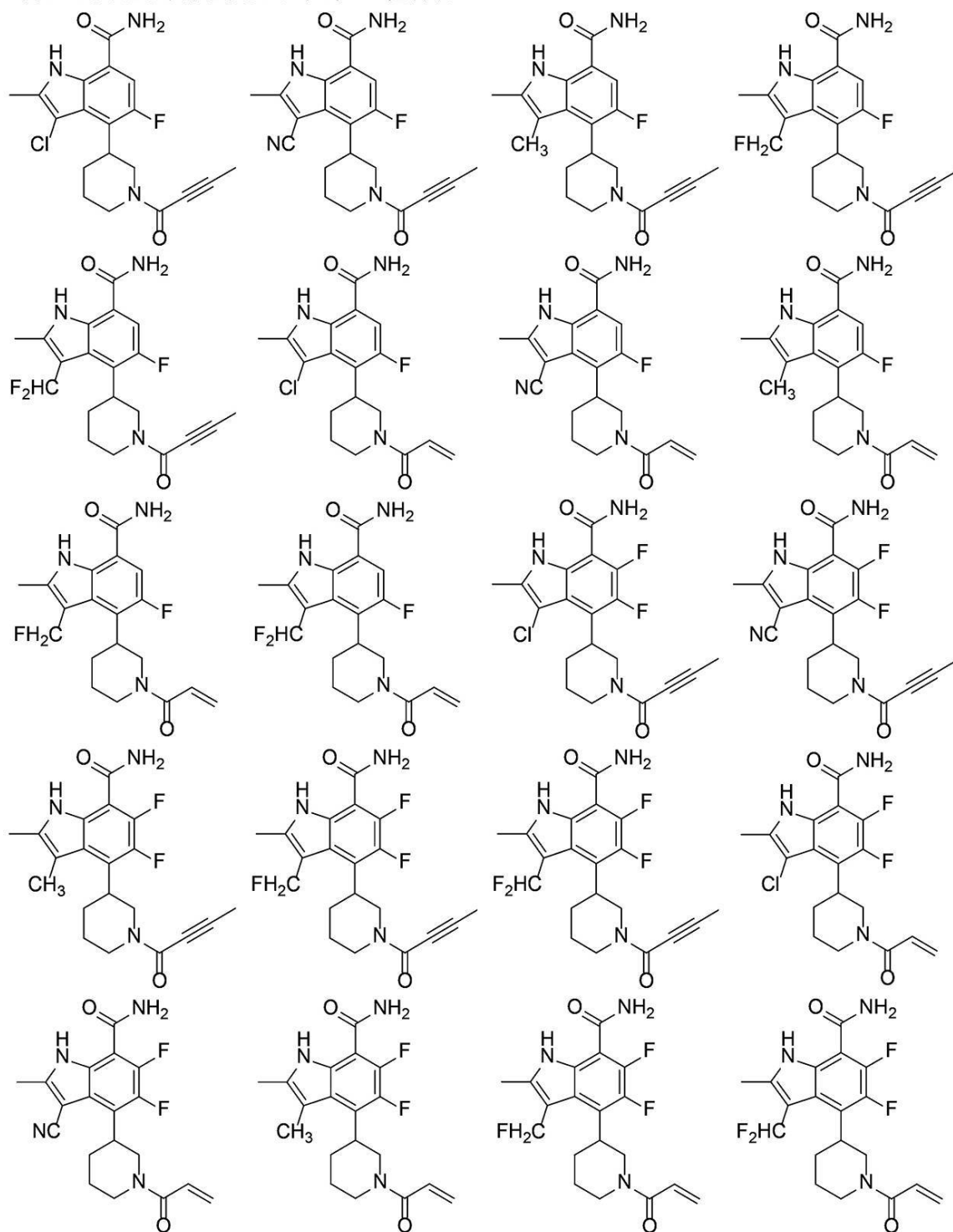
30

40

50

【表 2 - 1】

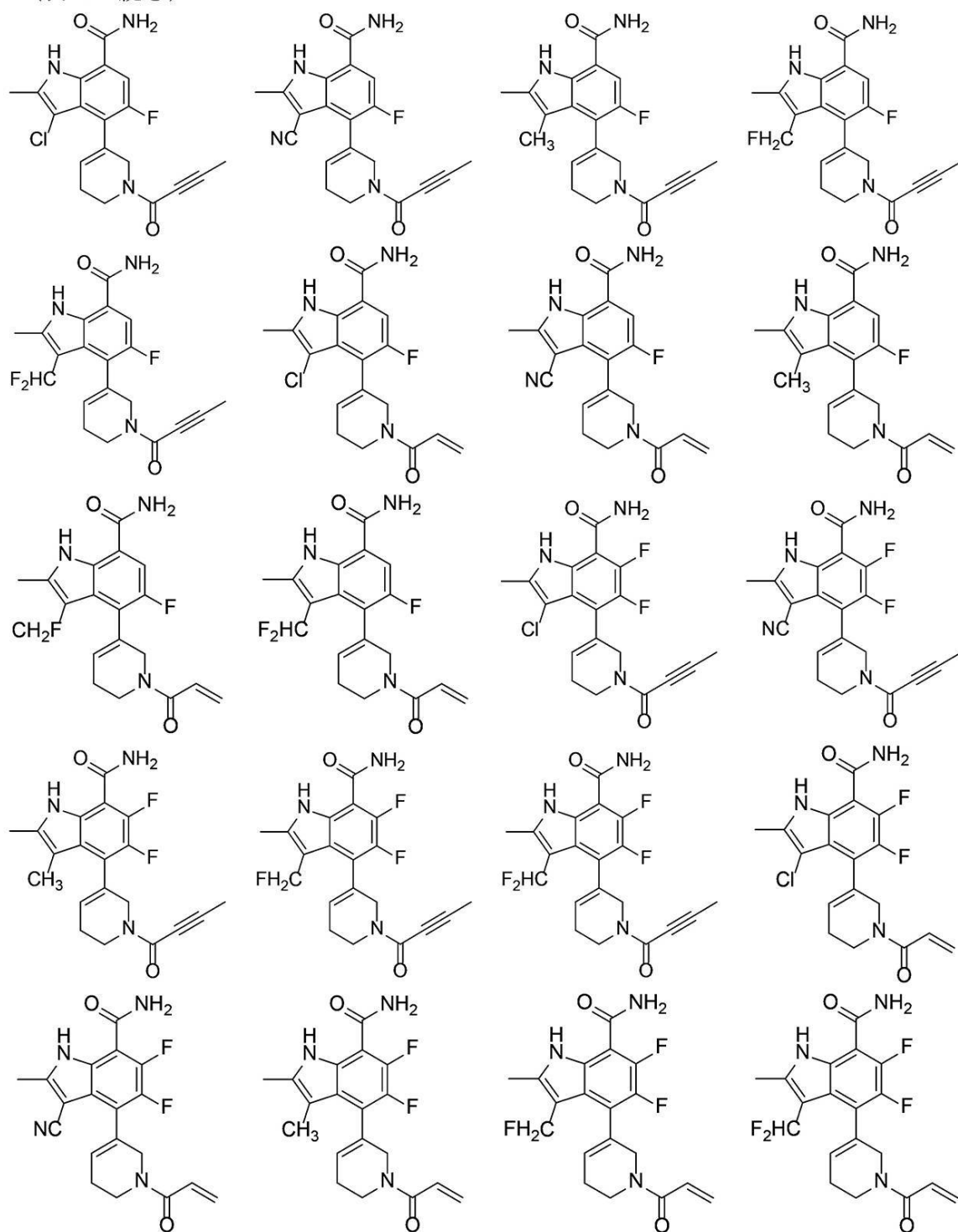
表 2：更なる代表的な式 (I) の化合物



【0093】

【表 2 - 2】

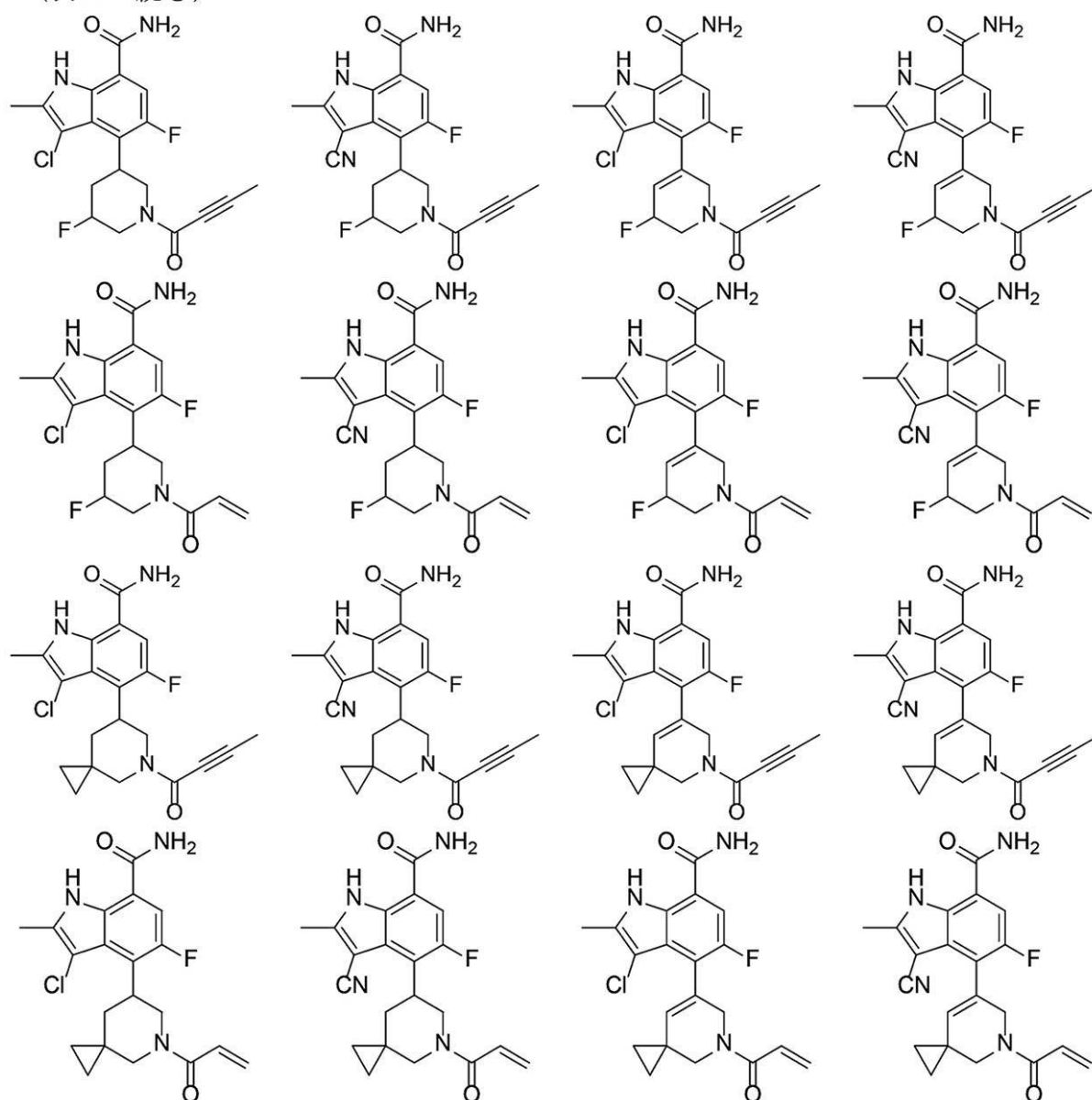
(表 2 の続き)



【 0 0 9 4 】

【表 2 - 3】

(表 2 の続き)



10

20

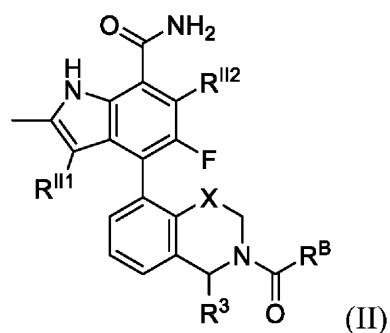
30

【0095】

また、式 (II) の構造を有する化合物、

【0096】

【化 9】



40

であって、式中、

 R^3 が、H、Me、又はシクロプロピルであり、

50

X が、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CR}^{\text{x}1}\text{R}^{\text{x}2}-$ であり、

$\text{R}^{\text{x}1}$ が、H、F、又は Me であり、

$\text{R}^{\text{x}2}$ が、H、F、又は Me であるか、

あるいは $\text{R}^{\text{x}1}$ 及び $\text{R}^{\text{x}2}$ が、それらが結合している C 原子と一緒にあって、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成するか、

あるいは $\text{R}^{\text{x}1}$ が H であり、 $\text{R}^{\text{x}2}$ 及び R^3 が一緒になってアルキレン架橋を形成し、

$\text{R}^{\text{II}1}$ が、Cl、F、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、又は $-\text{CN}$ であり、

$\text{R}^{\text{II}2}$ が、H 又は F であり、

R^{B} が、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、又は $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体も本明細書に開示される。 10

【0097】

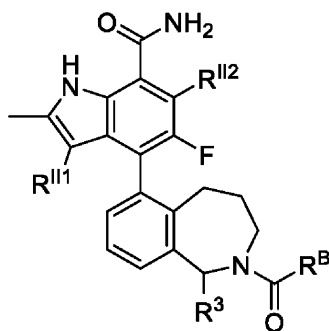
一実施形態では、 R^3 は H である。別の実施形態では、 R^3 は Me である。更に別の実施形態では、 R^3 はシクロプロピルである。他の実施形態では、 R^3 は H 又は Me である。

【0098】

一実施形態では、X は $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ である。

【0099】

【化10】



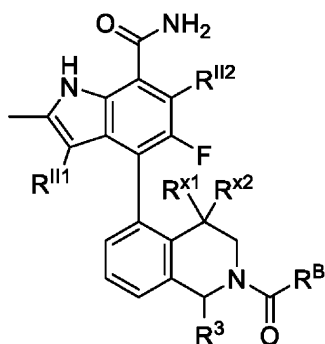
20

【0100】

一実施形態では、X は $-\text{CR}^{\text{x}1}\text{R}^{\text{x}2}-$ である。

【0101】

【化11】



40

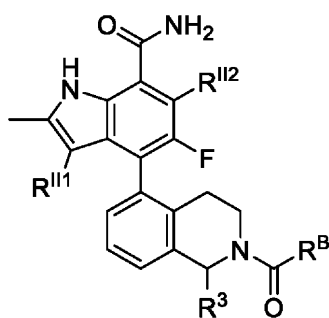
【0102】

一実施形態では、X は $-\text{CR}^{\text{x}1}\text{R}^{\text{x}2}-$ であり、 $\text{R}^{\text{x}1}$ は H であり、 $\text{R}^{\text{x}2}$ は H である。

【0103】

50

【化 1 2】



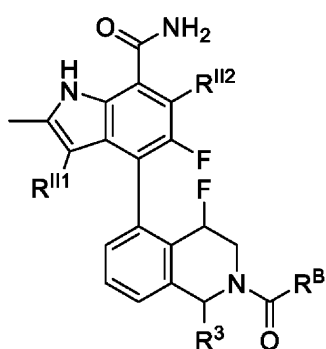
10

【0 1 0 4】

一実施形態では、 X は $-C R^{x1} R^{x2}-$ であり、 R^{x1} はHであり、 R^{x2} はFである。

【0 1 0 5】

【化 1 3】



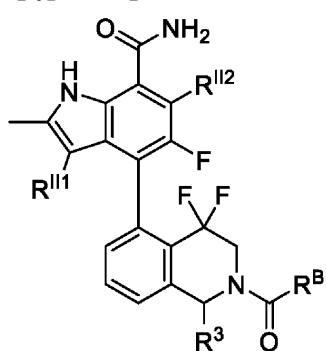
20

【0 1 0 6】

一実施形態では、 X は $-C R^{x1} R^{x2}-$ であり、 R^{x1} はFであり、 R^{x2} はFである。

【0 1 0 7】

【化 1 4】



30

【0 1 0 8】

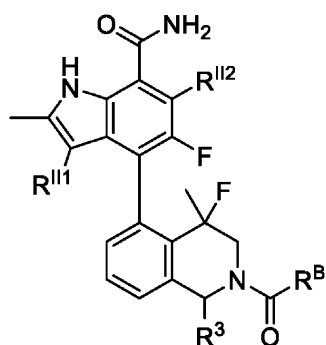
一実施形態では、 X は $-C R^{x1} R^{x2}-$ であり、 R^{x1} はMeであり、 R^{x2} はFである。

【0 1 0 9】

40

50

【化 1 5】



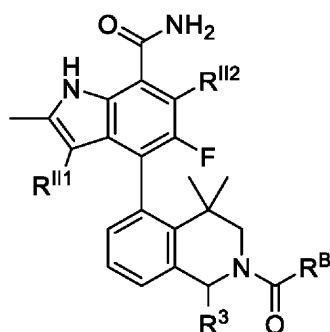
10

【0 1 1 0】

一実施形態では、Xは $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、 R^{x1} はMeであり、 R^{x2} はMeである。

【0 1 1 1】

【化 1 6】



20

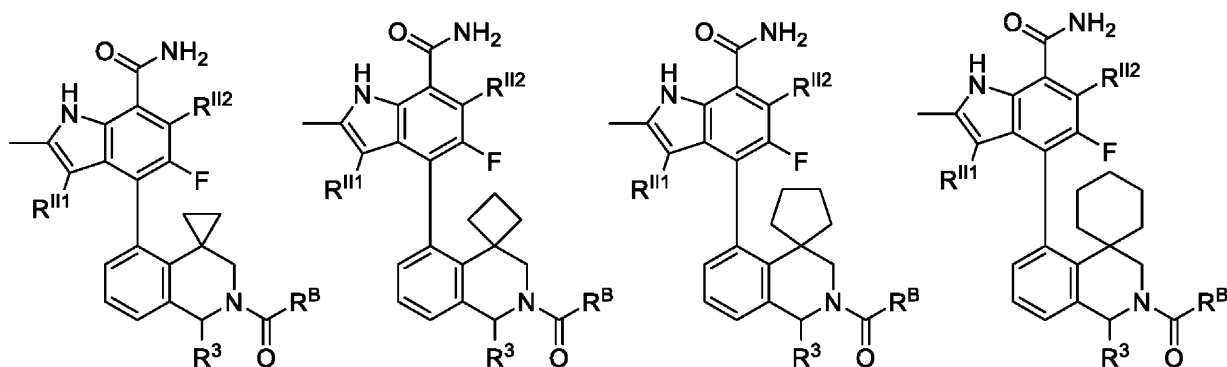
【0 1 1 2】

一実施形態では、Xは $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、 R^{x1} 及び R^{x2} は、それらが結合しているC原子と一緒に、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成する。いくつかの実施形態では、 R^{x1} 及び R^{x2} は、それらが結合しているC原子と一緒に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシル環を形成する。

30

【0 1 1 3】

【化 1 7】



40

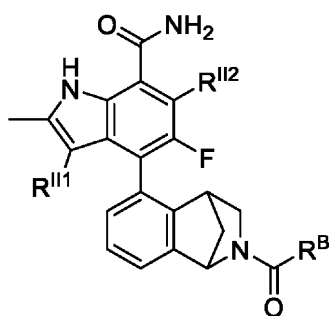
【0 1 1 4】

一実施形態では、Xは $-CR^{x1}R^{x2}-$ であり、 R^{x1} はHであり、 R^{x2} 及び R^3 は、一緒になって、アルキレン架橋を形成する。一実施形態では、 R^{x2} 及び R^3 は、一緒になって、メチレン架橋を形成する。

【0 1 1 5】

50

【化 1 8】



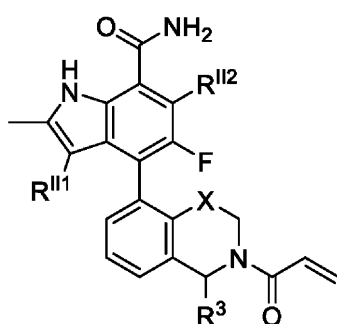
10

【 0 1 1 6】

一実施形態では、 R^B は $-CH=CH_2$ である。

【 0 1 1 7】

【化 1 9】



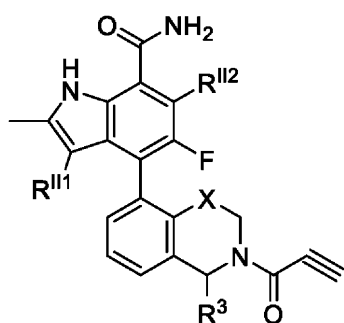
20

【 0 1 1 8】

一実施形態では、 R^B は $-C\equiv CH$ である。

【 0 1 1 9】

【化 2 0】



30

【 0 1 2 0】

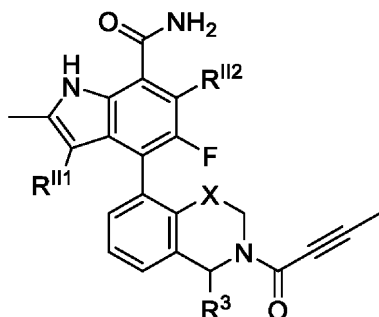
一実施形態では、 R^B は $-C\equiv C-CH_3$ である。

【 0 1 2 1】

40

50

【化 2 1】



10

【0 1 2 2】

一実施形態では、 R^{II1} は、Cl、F、又は-CNである。一実施形態では、 R^{II1} はClである。別の実施形態では、 R^{II1} はFである。別の実施形態では、 R^{II1} はCNである。

【0 1 2 3】

一実施形態では、 R^{II1} は、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である。一実施形態では、 R^{II1} は $-CH_2F$ である。別の実施形態では、 R^{II1} は $-CHF_2$ である。別の実施形態では、 R^{II1} は $-CF_3$ である。

20

【0 1 2 4】

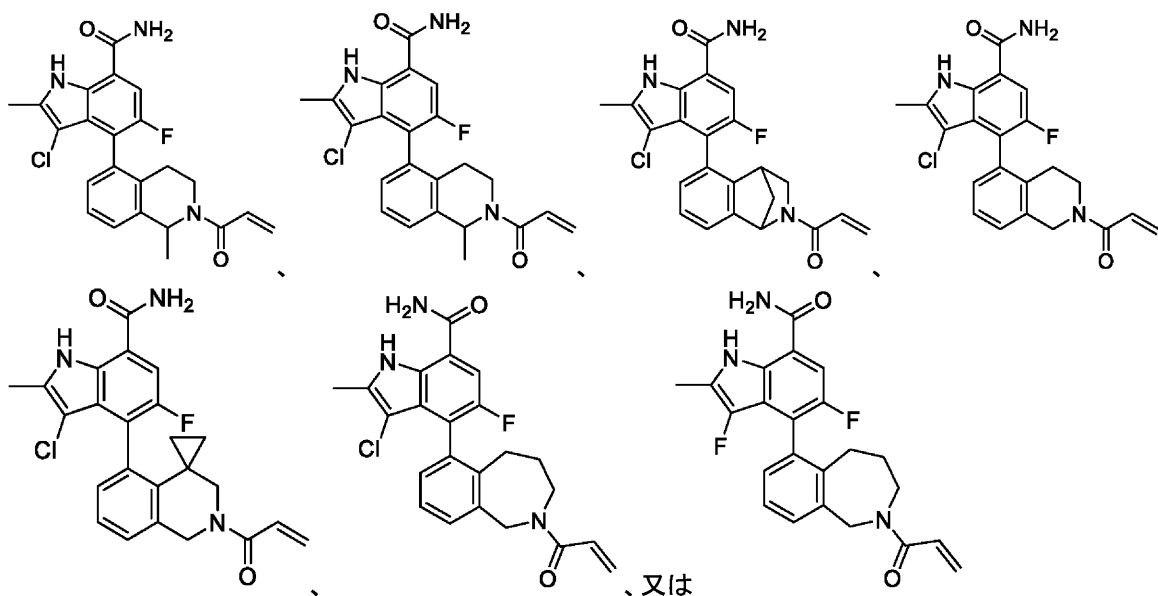
一実施形態では、 R^{II2} はHである。別の実施形態では、 R^{II2} はFである。

【0 1 2 5】

一実施形態では、以下の化合物の構造を有する、式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

【0 1 2 6】

【化 2 2】



30

40

【0 1 2 7】

一実施形態では、表 3 の化合物の構造を有する、式 (II) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

【0 1 2 8】

50

【表 3 - 1】

表 3：代表的な式 (I I) の化合物

化合物番号	構造	名称
20a		4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20b		(R)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20c		(S)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20d		4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20e		(S)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【0129】

50

【表 3 - 2】

(表 3 の続き)

化合物番号	構造	名称
20f		(R)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20g		4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20h		(S)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20i		(R)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
20j		5-フルオロ-2,3-ジメチル-4-(2-プロピオイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0130】

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

(表 3 の続き)

化合物番号	構造	名称
21a		4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
21b		(R)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
21c		(S)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
21d		4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
21e		4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
22a		4-(2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0131】

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

(表 3 の続き)

化合物番号	構造	名称
22g		4-(2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ イソキノリン-5-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル- 1H-インドール-7-カルボキサミド
22h		4-(2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ イソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル- 1H-インドール-7-カルボキサミド
22i		4-(2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ イソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H- インドール-7-カルボキサミド
23		4-(2-アクリロイル-1-シクロプロピル-1,2,3,4- テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2- メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
24a		4-(2'-アクリロイル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-5'-イル)-3- クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7- カルボキサミド

【0133】

10

20

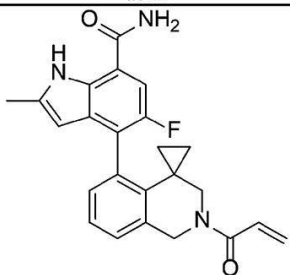
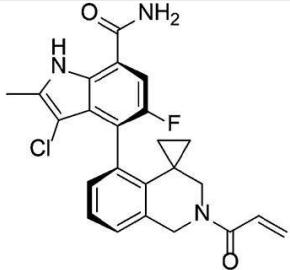
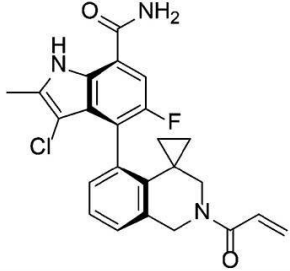
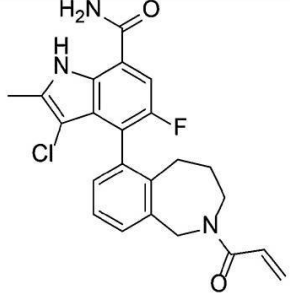
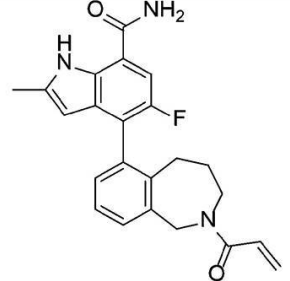
30

40

50

【表 3 - 6】

(表 3 の続き)

化合物番号	構造	名称
24b		4-(2'-アクリロイル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-5'-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
24c		(R)-4-(2'-アクリロイル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-5'-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
24d		(S)-4-(2'-アクリロイル-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-5'-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
25a		4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
25b		4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【0134】

50

【表 3 - 7】

(表 3 の続き)

化合物番号	構造	名称
25c		(R)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(2-プロ パ-2-エノイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼ ピン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド
25d		(S)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(2-プロ パ-2-エノイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼ ピン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド
25e		4-(2-アクリロイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H- ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-3, 5-ジフルオロ-2- メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
26		4-(2-アクリロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 4- メタノイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2- メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

40

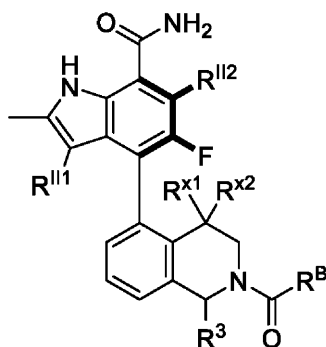
【0135】

いくつかの実施形態では、式 (II) の化合物は、2つの異性体の混合物を含む。他の実施形態では、式 (II) の化合物は、2つのアトロプ異性体の混合物を含む。他の実施形態では、式 (II) の化合物は、2つのアトロプ異性体のラセミ混合物を含む。他の実施形態では、式 (II) の化合物は、単一のアトロプ異性体を含む。他の実施形態では、式 (II) の化合物は、単一の (R) -アトロプ異性体を含む。他の実施形態では、式 (II) の化合物は、単一の (S) -アトロプ異性体を含む。いくつかの実施形態では、式 (II-a) 又は (II-b) の化合物が提供される。

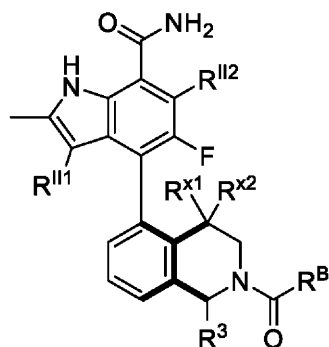
【0136】

50

【化 2 3】



(II-a)



(II-b)

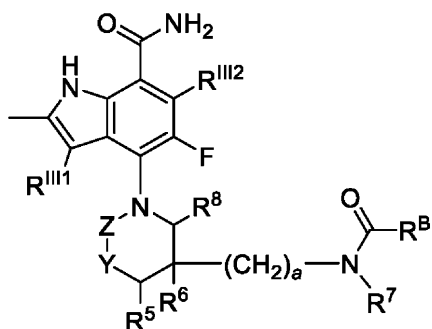
10

【0 1 3 7】

また、式 (I I I) の構造を有する化合物、

【0 1 3 8】

【化 2 4】



式 (III)

20

であって、式中、

Z が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHMe}-$ 、又は結合であり、Y が、 $-\text{CHR}^4-$ 又は結合であり、R⁴ が、H、F、又はOHであり、R⁵ が、H、F、又はMeであり、R⁶ が、H又はMeであり、R⁷ が、H又はMeであり、R⁸ がHであるか、あるいはR⁵及びR⁷が、一緒になって、5員又は6員の複素環を形成するか、あるいはR⁶及びR⁷が、一緒になって、4員、5員、又は6員の複素環を形成するか

30

、

あるいはR⁸及びR⁷が、一緒になって、5員又は6員の複素環を形成し、

a が、0、1、又は2であり、

R^{III1} が、Cl、F、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、又は $-\text{CN}$ であるか、

40

あるいは

R⁴ がF若しくはOHであるとき、又はR⁵ がFであるとき、又はR⁵及びR⁷若しくはR⁸及びR⁷が、一緒になって、5若しくは6員の複素環を形成するとき、又はR⁶及びR⁷が、一緒になって、4、5、若しくは6員の複素環を形成するとき、R^{III1} が $-\text{CH}_3$ であり、

R^{III2} が、H又はFであり、

R^B が、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、又は $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$ である、化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは

50

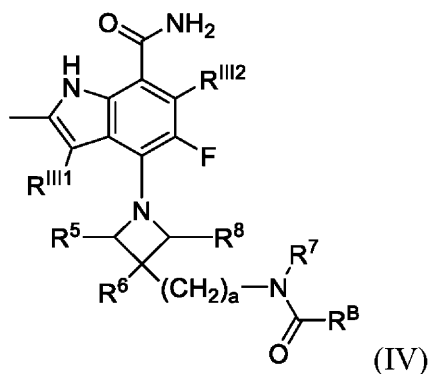
同位体も本明細書に開示される。

【0139】

式（ⅠⅠⅠ）の一実施形態では、Zは結合であり、Yは結合であり、式（ⅠⅤ）の構造を有する化合物、

【0140】

【化25】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、R^{ⅠⅠⅠⅠ}、R^{ⅠⅠⅠⅡ}、R^B、a、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸は、式（ⅠⅠⅠ）に照らして上に定義したとおりである。

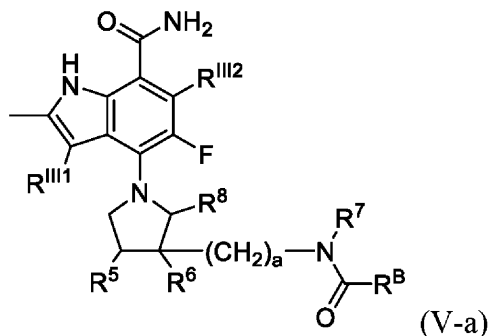
20

【0141】

式（ⅠⅠⅠ）の一実施形態では、Zは-CH₂-であり、Yは結合であり、式（Ⅴ-a）の構造を有する化合物、

【0142】

【化26】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、R^{ⅠⅠⅠⅠ}、R^{ⅠⅠⅠⅡ}、R^B、a、R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸は、式（ⅠⅠⅠ）に照らして上に定義したとおりである。

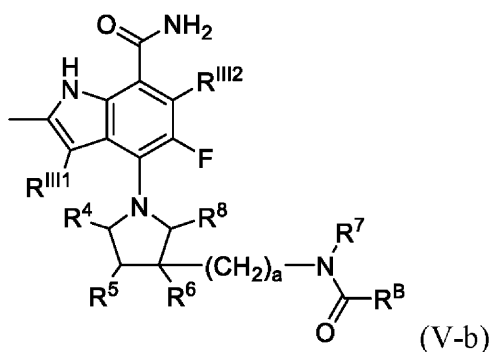
【0143】

式（ⅠⅠⅠ）の一実施形態では、Zは結合であり、Yは-CHR⁴-であり、式（Ⅴ-b）の構造を有する化合物、

40

【0144】

【化 27】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、式（III）に照らして上に定義したとおりである。式（III-b）の一実施形態では、 R^4 はHである。式（III-b）の別の実施形態では、 R^4 はFである。式（III-b）の別の実施形態では、 R^4 は-OHである。

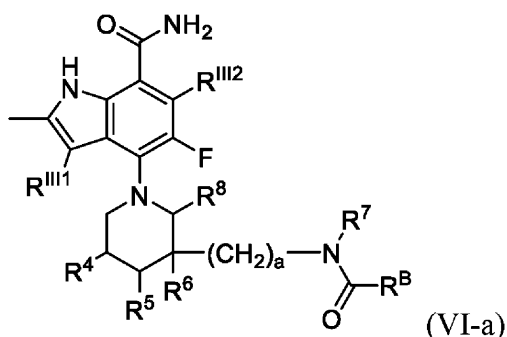
【0145】

式（III）の一実施形態では、Zは-CH₂-であり、Yは-CHR⁴-であり、式（VI-a）の構造を有する化合物、

【0146】

20

【化 28】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、式（III）に照らして上に定義したとおりである。式（VI-a）の一実施形態では、 R^4 はFである。式（VI-a）の別の実施形態では、 R^4 は-OHである。

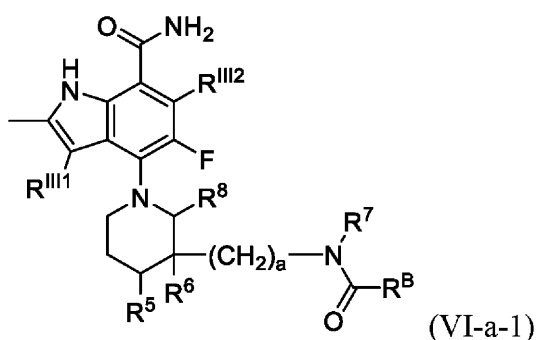
【0147】

式（VI-a）の一実施形態では、 R^4 はHであり、式（VI-a-1）の構造を有する化合物、

【0148】

40

【化 29】



50

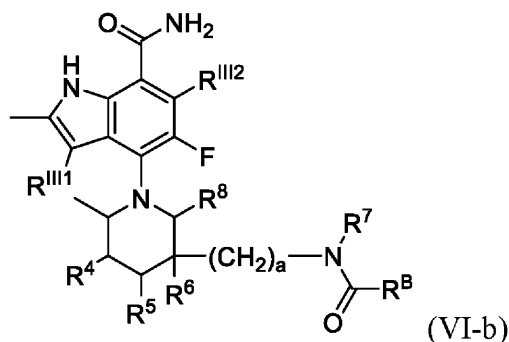
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。

【0149】

式（ III ）の一実施形態では、 Z は $-CHMe-$ であり、 Y は $-CHR^4-$ であり、式（ $VI-b$ ）の構造を有する化合物、

【0150】

【化30】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 a 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $VI-b$ ）の一実施形態では、 R^4 は H である。式（ $VI-b$ ）の別の実施形態では、 R^4 は F である。式（ $VI-b$ ）の別の実施形態では、 R^4 は $-OH$ である。

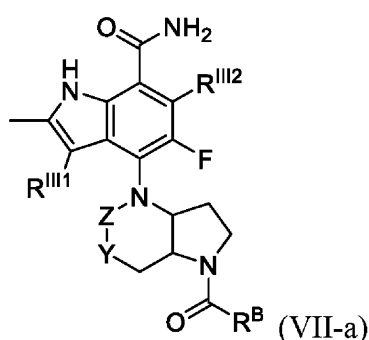
20

【0151】

式（ III ）の一実施形態では、 R^7 及び R^8 は一緒になって5員複素環を形成し、 a は0であり、 R^5 は H であり、 R^6 は H であり、式（ $VII-a$ ）の構造を有する化合物、

【0152】

【化31】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

40

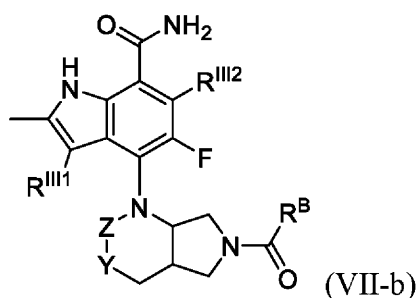
【0153】

式（ III ）の一実施形態では、 R^7 及び R^8 は一緒になって5員複素環を形成し、 a は1であり、 R^5 は H であり、 R^6 は H であり、式（ $VII-b$ ）の構造を有する化合物、

50

【 0 1 5 4 】

【 化 3 2 】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z、及びYは、式(I II)に照らして上に定義したとおりである。式(V I I - b)のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 である。式(V I I - b)のいくつかの実施形態では、Yは CH_2 である。式(V I I - b)のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 であり、Yは CH_2 である。式(V I I - b)のいくつかの実施形態では、Zは $CHMe$ であり、Yは CH_2 である。式(V I I - b)のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 であり、Yは CHR^4 である。

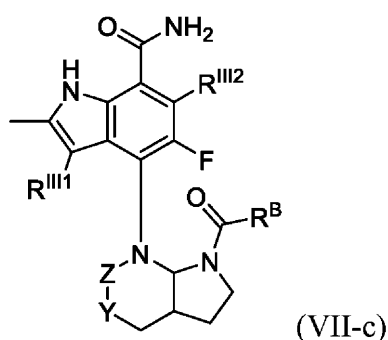
【 0 1 5 5 】

式(I II)の一実施形態では、 R^7 及び R^8 は一緒になって5員複素環を形成し、aは2であり、 R^5 はHであり、 R^6 はHであり、式(V I I - c)の構造を有する化合物、

20

【 0 1 5 6 】

【 化 3 3 】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z、及びYは、式(I II)に照らして上に定義したとおりである。式(V I I - c)のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 である。式(V I I - c)のいくつかの実施形態では、Yは CH_2 である。式(V I I - c)のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 であり、Yは CH_2 である。式(V I I - c)のいくつかの実施形態では、Zは $CHMe$ であり、Yは CH_2 である。式(V I I - c)のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 であり、Yは CHR^4 である。

40

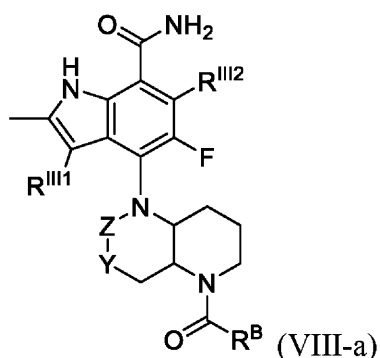
【 0 1 5 7 】

式(I II)の一実施形態では、 R^7 及び R^8 は一緒になって6員複素環を形成し、aは0であり、 R^5 はHであり、 R^6 はHであり、式(V I I I - a)の構造を有する化合物、

【 0 1 5 8 】

50

【化 3 4】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ II ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $VII-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

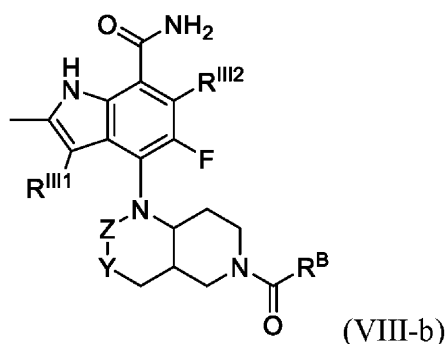
20

【0159】

式（ II ）の一実施形態では、 R^7 及び R^8 は一緒になって6員複素環を形成し、 a は1であり、 R^5 は H であり、 R^6 は H であり、式（ $VII-b$ ）の構造を有する化合物、

【0160】

【化 3 5】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ II ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $VII-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $VII-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $VII-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $VII-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $VII-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

40

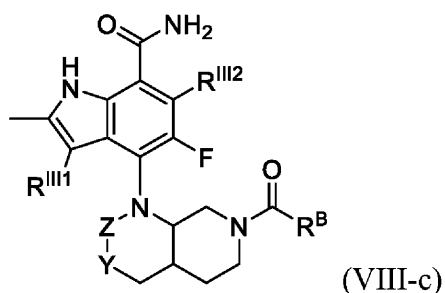
【0161】

式（ II ）の一実施形態では、 R^7 及び R^8 は一緒になって6員複素環を形成し、 a は2であり、 R^5 は H であり、 R^6 は H であり、式（ $VII-b$ ）の構造を有する化合物、

【0162】

50

【化 3 6】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $III-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $III-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $III-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $III-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $III-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

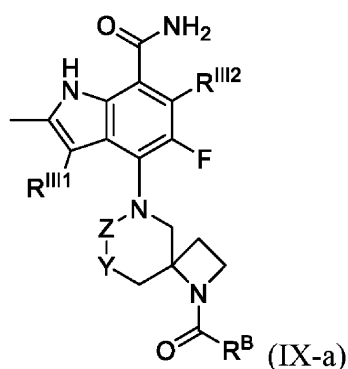
【0163】

式（ III ）の一実施形態では、 R^6 及び R^7 は一緒になって4員複素環を形成し、 a は0であり、 R^5 は H であり、 R^8 は H であり、式（ $IX-a$ ）の構造を有する化合物、

20

【0164】

【化 3 7】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $IX-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $IX-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $IX-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $IX-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $IX-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

40

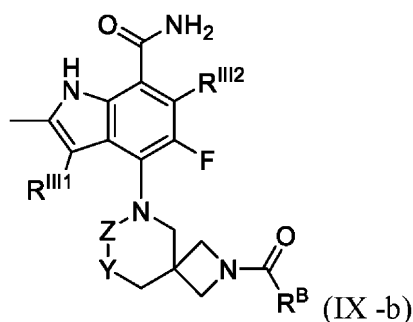
【0165】

式（ III ）の一実施形態では、 R^6 及び R^7 は一緒になって4員複素環を形成し、 a は1であり、 R^5 は H であり、 R^8 は H であり、式（ $IX-b$ ）の構造を有する化合物、

【0166】

50

【化 3 8】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ II ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $IX-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $IX-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $IX-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $IX-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $IX-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

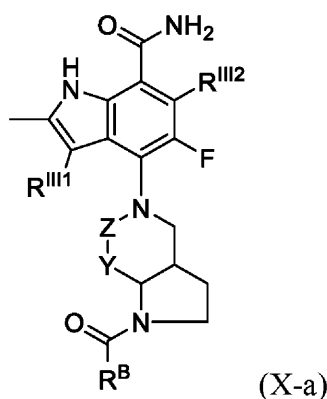
【0167】

式（ II ）の一実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって5員複素環を形成し、 a は2であり、 R^6 は H であり、 R^8 は H であり、式（ $X-a$ ）の構造を有する化合物、

20

【0168】

【化 3 9】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 Z 、及び Y は、式（ II ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $X-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $X-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $X-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CH_2 である。式（ $X-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $X-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

40

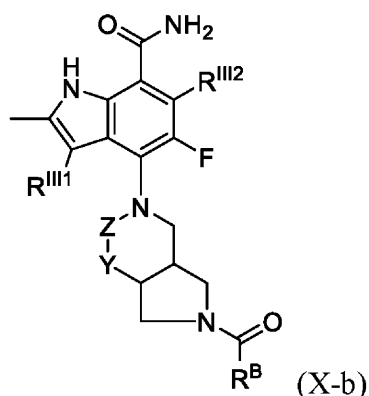
【0169】

式（ II ）の一実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって5員複素環を形成し、 a は1であり、 R^6 は H であり、 R^8 は H であり、式（ $X-b$ ）の構造を有する化合物、

【0170】

50

【化 4 0】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z、及びYは、式（I I I）に照らして上に定義したとおりである。式（X - b）のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 である。式（X - b）のいくつかの実施形態では、Yは CH_2 である。式（X - b）のいくつかの実施形態では、Zは $CHMe$ であり、Yは CH_2 である。式（X - b）のいくつかの実施形態では、Zは $CHMe$ であり、Yは CHR^4 である。

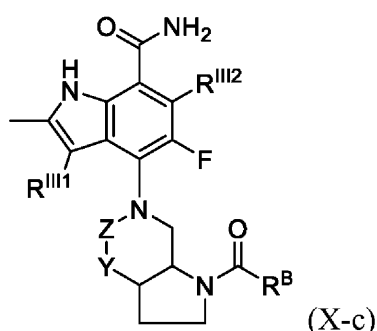
20

【0 1 7 1】

式（I I I）の一実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって5員複素環を形成し、aは0であり、 R^6 はHであり、 R^8 はHであり、式（X - c）の構造を有する化合物、

【0 1 7 2】

【化 4 1】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、Z、及びYは、式（I I I）に照らして上に定義したとおりである。式（X - c）のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 である。式（X - c）のいくつかの実施形態では、Yは CH_2 である。式（X - c）のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 であり、Yは CH_2 である。式（X - c）のいくつかの実施形態では、Zは $CHMe$ であり、Yは CH_2 である。式（X - c）のいくつかの実施形態では、Zは CH_2 であり、Yは CHR^4 である。

40

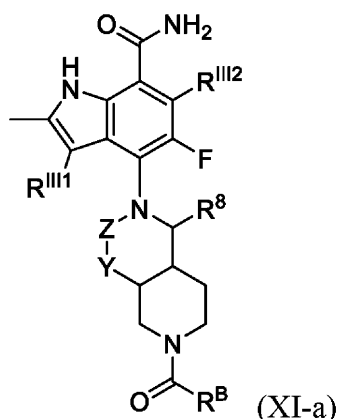
【0 1 7 3】

式（I I I）の一実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって6員複素環を形成し、aは2であり、 R^6 はHであり、式（X I - a）の構造を有する化合物、

【0 1 7 4】

50

【化 4 2】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、 Z 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $XI-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $XI-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $XI-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $XI-a$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

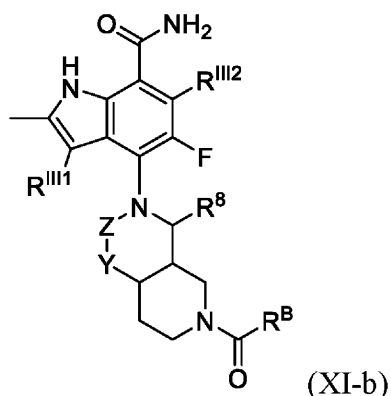
20

【0175】

式（ III ）の一実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって6員複素環を形成し、 a は1であり、 R^6 は H であり、式（ $XI-b$ ）の構造を有する化合物、

【0176】

【化 4 3】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、 Z 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $XI-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $XI-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $XI-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $XI-b$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

40

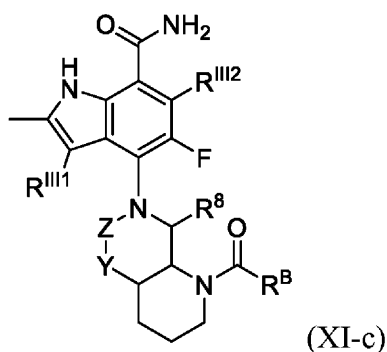
【0177】

式（ III ）の一実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって6員複素環を形成し、 a は0であり、 R^5 は H であり、 R^6 は H であり、式（ $XI-c$ ）の構造を有する化合物、

【0178】

50

【化 4 4】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、 Z 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。式（ $XI-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 である。式（ $XI-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Y は CH_2 である。式（ $XI-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は $CHMe$ であり、 Y は CH_2 である。式（ $XI-c$ ）のいくつかの実施形態では、 Z は CH_2 であり、 Y は CHR^4 である。

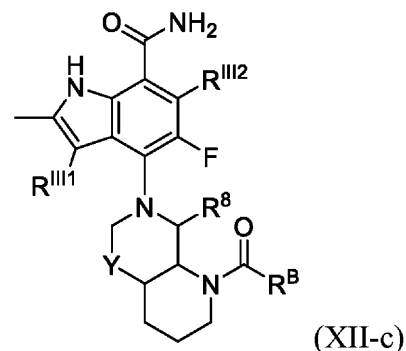
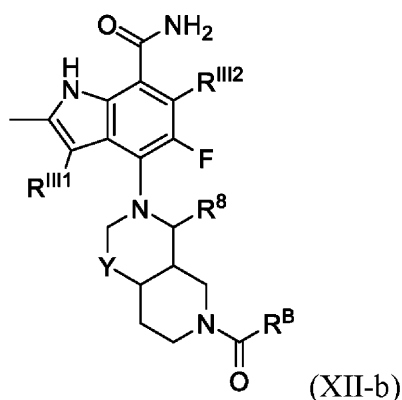
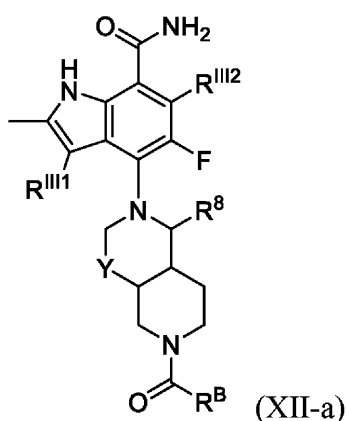
【0179】

式（ III ）のいくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって6員複素環を形成し、 R^6 は H であり、 Z は CH_2 であり、式（ $XII-a$ ）、（ $XII-b$ ）、又は（ $XII-c$ ）のうちの1つの構造を有する化合物、

20

【0180】

【化 4 5】



30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、及び Y は、式（ III ）に照らして上に定義したとおりである。

【0181】

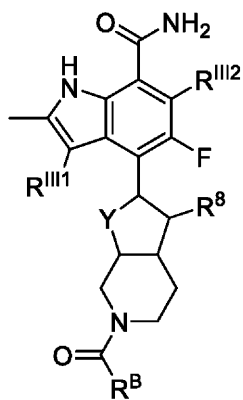
式（ III ）のいくつかの実施形態では、 R^5 及び R^7 は一緒になって6員複素環を形成し、 R^6 は H であり、 Z は結合であり、式（ $XIII-a$ ）、（ $XIII-b$ ）、又は（ $XIII-c$ ）のうちの1つの構造を有する化合物、

40

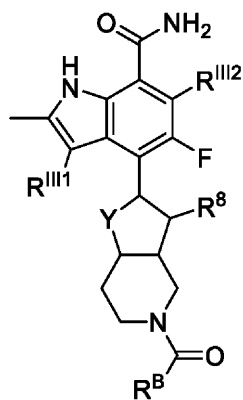
【0182】

50

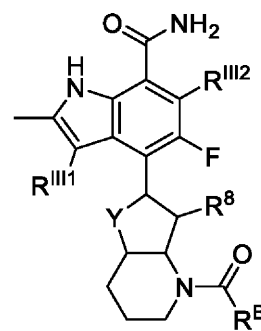
【化 4 6】



(XIII-a)



(XIII-b)



(XIII-c)

10

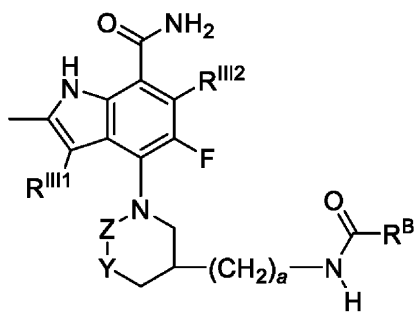
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^B 、 R^8 、及び Y は、式 (III) に照らして上に定義したとおりである。

【0183】

式 (III) のいくつかの実施形態では、 R^5 は H であり、 R^6 は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、式 (XIV) の構造を有する化合物、

【0184】

【化 4 7】



(XIV)

30

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、a、 R^B 、Z、及び Y は、式 (III) に照らして上に定義したとおりである。式 (XIV) のいくつかの実施形態では、Z は CH₂ である。式 (XIV) のいくつかの実施形態では、Y は CH₂ である。式 (XIV) のいくつかの実施形態では、Z は CH₂ であり、Y は CH₂ である。式 (XIV) のいくつかの実施形態では、Z は CHMe であり、Y は CH₂ である。式 (XIV) のいくつかの実施形態では、Z は CH₂ であり、Y は CHR⁴ である。式 (XIV) のいくつかの実施形態では、a は 0 である。式 (XIV) の他の実施形態では、a は 1 である。式 (XIV) の他の実施形態では、a は 2 である。

40

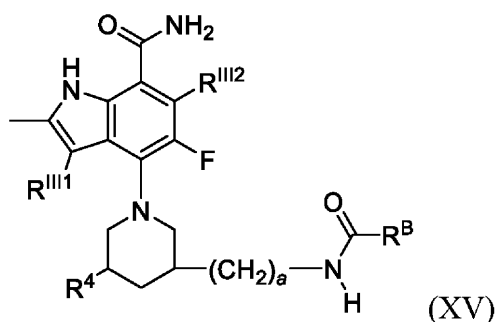
【0185】

式 (III) のいくつかの実施形態では、 R^5 は H、 R^6 は H であり、 R^7 は H であり、 R^8 は H であり、Z は CH₂ であり、Y は CHR⁴ であり、式 (XV) の構造を有する化合物、

【0186】

50

【化 4 8】



10

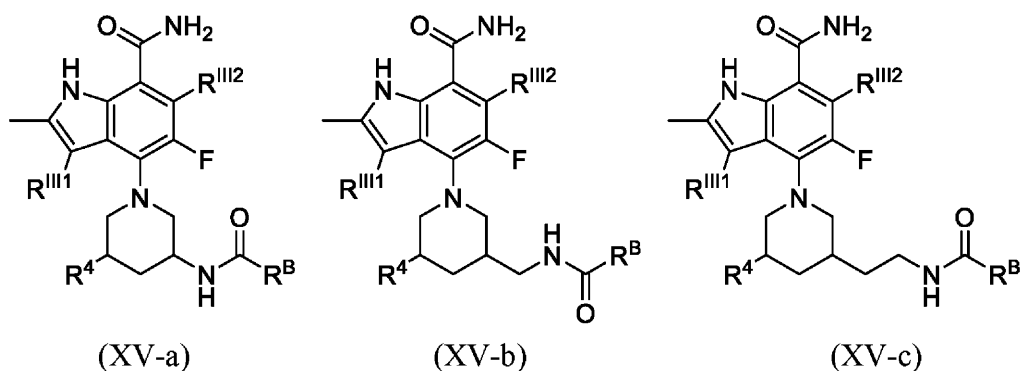
又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 a 、 R^4 、及び R^B は、式 (III) に照らして上に定義したとおりである。

【0187】

式 (XV) のいくつかの実施形態では、 a は、0、1、又は 2 であり、式 (XV-a)、(XV-b)、又は (XV-c) のうちの 1 つの構造を有する化合物、

【0188】

【化 4 9】



20

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 R^{III1} 、 R^{III2} 、 R^4 、及び R^B は、式 (III) に照らして上に定義したとおりである。

【0189】

式 (III) のいくつかの実施形態、並びに式 (IV)、(V-a)、(V-b)、(VI-a)、(VI-a-1)、(VI-b)、(VII-a)、(VII-b)、(VII-c)、(VIII-a)、(VIII-b)、(VIII-c)、(IX-a)、(IX-b)、(X-a)、(X-b)、(X-c)、(XI-a)、(XI-b)、(XI-c)、(XII-a)、(XII-b)、(XII-c)、(XIII-a)、(XIII-b)、(XIII-c)、(XIV)、(XV-a)、(XV-b)、及び (XV-c) (以降「式 (III) ~ (XV)」と称する) のうちのいずれか 1 つのより具体的実施形態の各々では、 R^{III1} は、Cl、F、 $-CN$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である。式 (III) ~ (XV) のうちのいずれか 1 つの他の実施形態では、 R^{III1} は Cl 又は F である。式 (III) ~ (XV) のうちのいずれか 1 つの他の実施形態では、 R^{III1} は F である。式 (III) ~ (XV) のうちのいずれか 1 つの他の実施形態では、 R^{III1} は $-CN$ である。式 (III) ~ (XV) のうちのいずれか 1 つの他の実施形態では、 R^{III1} は、F、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である。

30

40

【0190】

50

式 (I I I) ~ (X V) のうちの 1 つのいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 R^4 が F 又は OH であるとき、 $R^{I I I 1}$ は $-CH_3$ である。式 (I I I) ~ (X V) のうちの 1 つのいずれか 1 つの他の実施形態では、 R^5 が F であるとき、 $R^{I I I 1}$ は $-CH_3$ である。式 (I I I) ~ (X V) のうちの 1 つのいずれか 1 つの他の実施形態では、 R^5 及び R^7 が一緒になって 5 若しくは 6 員複素環を形成するか、又は R^6 及び R^7 が一緒になって 4、5、若しくは 6 員複素環を形成するか、又は R^8 及び R^7 が一緒になって 5 若しくは 6 員複素環を形成するとき、 $R^{I I I 1}$ は $-CH_3$ である。

【0191】

式 (I I I) ~ (X V) のうちのいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 $R^{I I I 2}$ は H である。式 (I I I) ~ (X V) のうちのいずれか 1 つのいくつかの実施形態では、 $R^{I I I 2}$ は F である。

10

【0192】

式 (I I I) ~ (X V) のうちのいずれか 1 つの実施形態では、 R^B は $-CH=CH_2$ である。

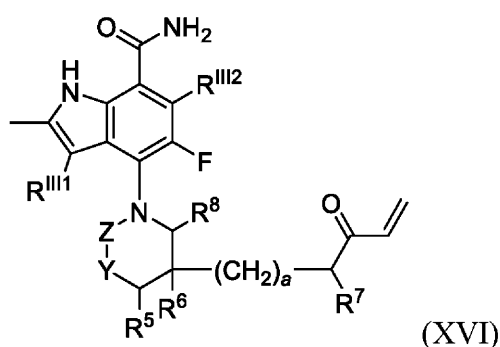
【0193】

式 (I I I) の一実施形態では、 R^B は $-CH=CH_2$ であり、式 (X V I) の構造を有する化合物、

【0194】

【化50】

20



又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 $R^{I I I 1}$ 、 $R^{I I I 2}$ 、 a 、 Z 、 Y 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、式 (I I I) に照らして上に定義したとおりである。

30

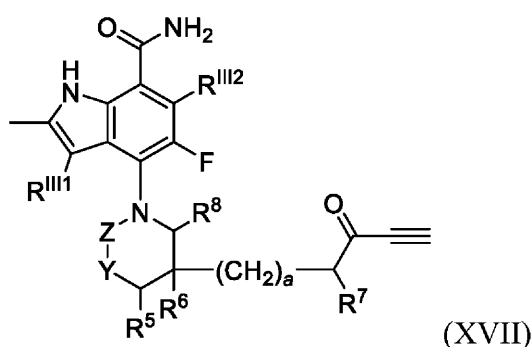
【0195】

式 (I I I) ~ (X I I I) のうちのいずれか 1 つの実施形態では、 R^B は $-C\equiv CH$ であり、式 (X V I I) の構造を有する化合物、

【0196】

【化51】

40



【0197】

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、 $R^{I I I 1}$ 、 $R^{I I I 2}$ 、 a 、 Z 、 Y 、 R^5 、 R^6 、 R

50

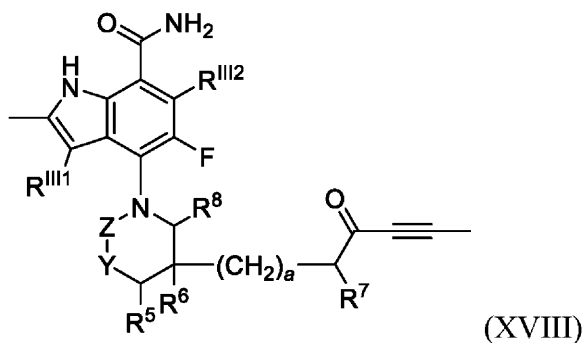
⁷、及び R⁸ は、式 (I I I) に照らして上に定義したとおりである。

【0198】

式 (I I I) ~ (X I I I) のうちのいずれか 1 つの実施形態では、R^B は $-C \equiv C-$ CH₃ であり、式 (X V I I I) の構造を有する化合物、

【0199】

【化52】



10

又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供され、式中、R^{I I I 1}、R^{I I I 2}、a、Z、Y、R⁵、R⁶、R⁷、及び R⁸ は、式 (I I I) に照らして上に定義したとおりである。

【0200】

20

一実施形態では、表 4 に列挙される化合物の構造を有する、式 (I I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体が提供される。

【0201】

30

40

50

【表 4 - 1】

表 4 : 代表的な式 (I I I) の化合物

化合物番号	構造	名称
27		4-((3S, 5R)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
28		4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
29		4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
29a 29b	保持時間=8.163分 保持時間=11.102分	2つの異性体
30		4-((3S, 4S)-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
31		4-((3S, 4R)-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
32		4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
32a 32b	保持時間=4.826分 保持時間=6.483分	エナンチオマーシス異性体
33		4-((3S, 5R)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0202】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
34		4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
35		4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
36		4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
37		4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
38		4-((3S, 5S)-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
39		4-(トランス-2-アクリロイルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
40		4-(1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0203】

10

20

30

40

50

(表4の続き)

40

【 0 2 0 4 】

【表 4 - 4】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
41f		4-((5S)-5-(ブテ-2-イナミド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41g		4-(2-アクリロイル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41h		4-((3aS,7aS)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41i		4-((3aS,7aS)-6-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41j		4-((3aS,7aR)-6-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【0205】

50

【表 4 - 5】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
41k		4-(5-アクリロイル-2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41l		4-(5-アクリロイルオクタヒドロ-1, 5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41m		4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-4H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-4-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41n		4-(4-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-b]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41o		4-(5-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0206】

10

20

30

40

50

【表 4 - 6】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
41p		4-(2-(ブテ-2-イノイル)-2,6-ジアザスピロ [3.5]ノナン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ- 2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41q		4-(8-(ブテ-2-イノイル)-3,8-ジアザビシクロ [4.2.0]オクタン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ- 2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41r		4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリ ジン-1-イル)-5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフ ルオロメチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド
41s		4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリ ジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41t		4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリ ジン-1-イル)-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)- 2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0207】

10

20

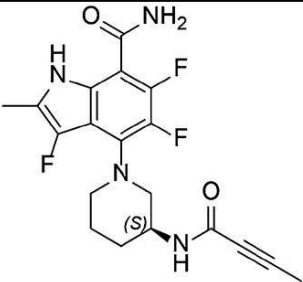
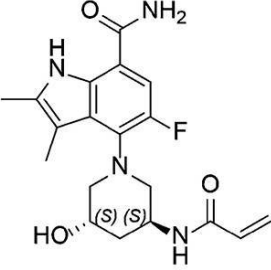
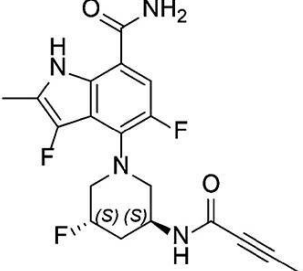
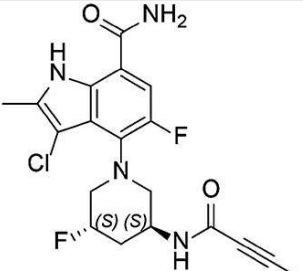
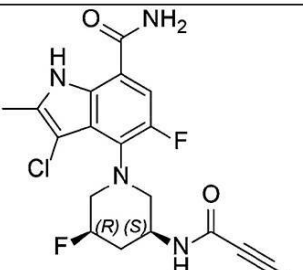
30

40

50

【表 4 - 7】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
42a		(S)-4-(3-(ブテ-2-イナミド)ピペリジン-1-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42b		4-((3S, 5S)-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42c		4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42d		4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42e		4-((3S, 5R)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

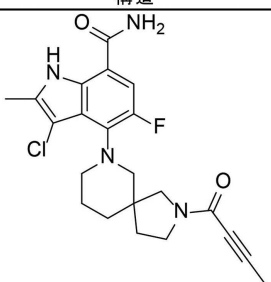
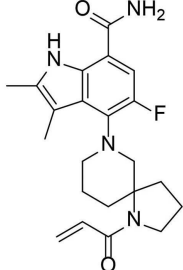
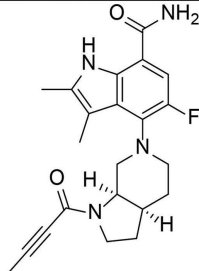
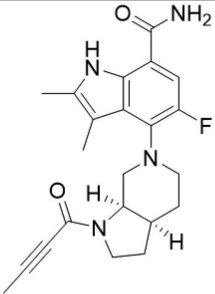
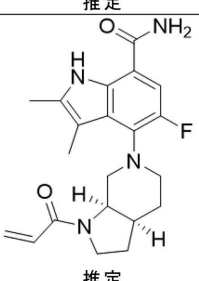
40

【0208】

50

【表 4 - 9】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
42k		4-(2-(ブテ-2-イノイル)-2,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42l		4-(1-アクリロイル-1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン-7-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42m1		4-(1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド シス異性体の混合物
42m2		4-((3aS,7aR)-1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42n		4-((3aS,7aR)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

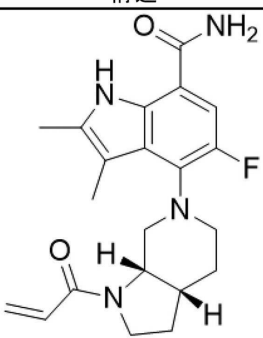
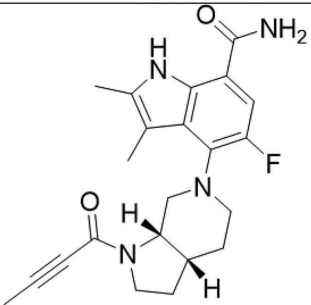
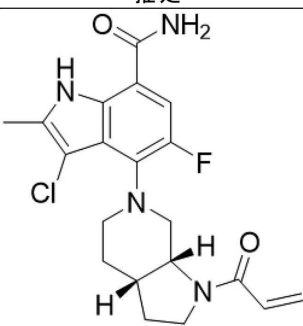
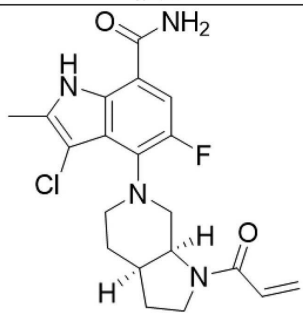
40

【0210】

50

【表 4 - 1 0】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称
42o	 推定	4-((3aR, 7aS)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42p	 推定	4-((3aR, 7aS)-1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42q	 推定	4-((3aS, 7aR)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
42r	 推定	4-((3aR, 7aS)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0 2 1 1】

10

20

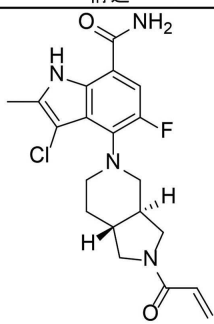
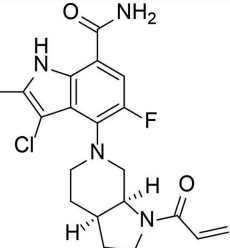
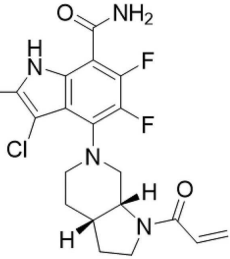
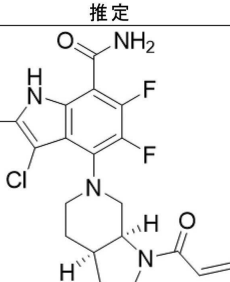
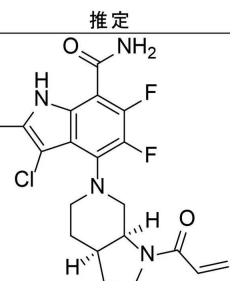
30

40

50

【表 4 - 1 1】

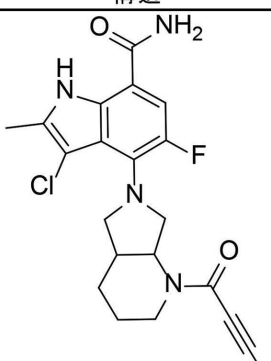
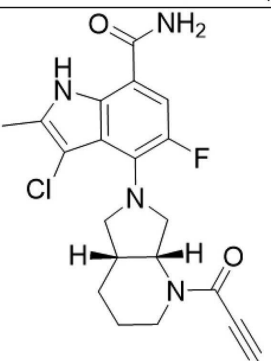
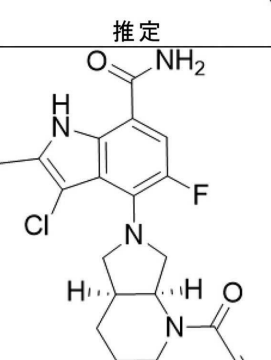
(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称	
42s		4-((3aS, 7aR)-2-アクリロイルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	10
42t		4-((3aR, 7aS)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	
42u		4-((3aS, 7aR)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	20
42v1		4-((3aR, 7aS)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	30
42v2		4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド シス異性体の混合物	40

【0 2 1 2】

【表 4 - 1 2】

(表 4 の続き)

化合物番号	構造	名称	
42w		4-((1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	10
42x		4-((4aR, 7aR)-1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	20
42y		4-((4aS, 7aS)-1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3, 4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	30
	推定		

【0213】

更なる実施形態では、式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、式(VIII-b)、式(VIII-c)、式(IX-a)、式(IX-b)、式(X-a)、式(X-b)、式(X-c)、式(XI-a)、式(XI-b)、式(XI-c)、式(XII-a)、式(XII-b)、式(XII-c)、式(XIII-a)、式(XIII-b)、式(XIII-c)、式(XIII)、式(XIV)、式(XV-a)、式(XV-b)、式(XV-c)、式(XVI)、式(XVII、又は式(XVII I)の化合物の医薬的に許容される塩である。

40

【0214】

他の実施形態では、式(I)、式(II)、式(II-a)、式(II-b)、式(IV)、式(V-a)、式(V-b)、式(VI-a)、式(VI-a-1)、式(VI-b)、式(VII-a)、式(VII-b)、式(VII-c)、式(VIII-a)、

50

式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、又は式 (X V I I I) の化合物の溶媒和物である。

【0215】

他の実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、又は式 (X V I I I) の化合物の水和物である。

10

【0216】

他の実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、又は式 (X V I I I) の化合物の異性体である。

20

【0217】

他の実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、又は式 (X V I I I) の化合物の互変異性体である。

30

【0218】

他の実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、又は式 (X V I I I) の化合物のラセミ体である。

40

【0219】

他の実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、

50

式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、又は式 (X V I I I) の化合物の同位体形態である。

【0220】

更なる実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、若しくは式 (X V I I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体を含む、医薬組成物である。

【0221】

更なる実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、若しくは式 (X V I I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体と、少なくとも1つの医薬的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物である。

【0222】

別の実施形態では、式 (I)、式 (I I)、式 (I I - a)、式 (I I - b)、式 (I V)、式 (V - a)、式 (V - b)、式 (V I - a)、式 (V I - a - 1)、式 (V I - b)、式 (V I I - a)、式 (V I I - b)、式 (V I I - c)、式 (V I I I - a)、式 (V I I I - b)、式 (V I I I - c)、式 (I X - a)、式 (I X - b)、式 (X - a)、式 (X - b)、式 (X - c)、式 (X I - a)、式 (X I - b)、式 (X I - c)、式 (X I I - a)、式 (X I I - b)、式 (X I I - c)、式 (X I I I - a)、式 (X I I I - b)、式 (X I I I - c)、式 (X I I I)、式 (X I V)、式 (X V - a)、式 (X V - b)、式 (X V - c)、式 (X V I)、式 (X V I I、若しくは式 (X V I I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、若しくは同位体と、医薬的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルと、を含む、医薬組成物である。

【0223】

疾患

プロテインキナーゼを阻害する方法であって、プロテインキナーゼを、有効量の式 (I)、式 (I I)、若しくは (I I I) の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物と接触させることを含む、方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、プロテインキナーゼは BTK である。

【0224】

BTK 依存性状態を治療するための方法であって、それを必要とする対象に、有効量の

式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、若しくは式（ⅠⅠⅠ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物を投与することを含む、方法が本明細書に記載される。

【0225】

いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、がん、自己免疫疾患、炎症性疾患、又は血栓塞栓性疾患である。いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、シェーグレン症候群、又は全身性エリテマトーデスである。いくつかの実施形態では、炎症性疾患は、蕁麻疹である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、がんである。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、炎症性疾患である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、血栓塞栓性疾患である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、多発性硬化症である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、関節リウマチである。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、乾癬である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、シェーグレン症候群である。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、全身性エリテマトーデスである。いくつかの実施形態では、BTK依存性状態は、蕁麻疹である。

10

【0226】

いくつかの実施形態では、医薬品の製造における、式（Ⅰ）、式（ⅠⅠ）、若しくは式（ⅠⅠⅠ）の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、異性体、互変異性体、ラセミ体、同位体、若しくは医薬組成物の使用である。いくつかの実施形態では、医薬品は、がんの治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、自己免疫疾患の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、炎症性疾患の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、血栓塞栓性疾患の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、多発性硬化症の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、関節リウマチの治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、乾癬の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、シェーグレン症候群の治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、全身性エリテマトーデスの治療のためのものである。いくつかの実施形態では、医薬品は、蕁麻疹の治療のためのものである。

20

【0227】

したがって、BTK活性の阻害は、SLE、関節リウマチ、多発性血管炎、特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura、ITP）、筋無力症、アレルギー性鼻炎、多発性硬化症（multiple sclerosis、MS）、移植拒絶反応、Ⅰ型糖尿病、膜性腎炎、炎症性腸疾患、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性甲状腺炎、寒冷及び温暖凝集素症、エヴァンス症候群、溶血性尿毒症症候群／血栓性血小板減少性紫斑病、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、末梢神経障害（例えば、ギラン・バレー症候群）、尋常性天疱瘡、並びに喘息を含むがこれらに限定されない、アレルギー性障害及び／又は自己免疫疾患及び／又は炎症性疾患の治療に有用であり得る。

30

【0228】

加えて、BTKは、特定のB細胞がんにおけるB細胞生存の制御において役割を果たすことが報告されている。例えば、BTKは、BCR-Abl陽性B細胞急性リンパ芽球性白血病細胞の生存にとって重要であることが示されている。したがって、BTK活性の阻害は、B細胞リンパ腫及び白血病の治療に有用であり得る。

40

【0229】

本明細書に記載の化合物、又はその医薬的に許容される塩、溶媒和物、水和物、若しくは互変異性体は、任意選択でコルチコステロイド剤、非コルチコステロイド剤、免疫抑制剤、及び／又は抗炎症剤と組み合わせて、上に列挙した疾患の治療に有用であり得る。一実施形態では、免疫抑制剤は、インターフェロナルファ、インターフェロガンマ、シクロホスファミド、タクロリムス、マイコフェノールモフェチル、メトトレキサート、ダブソン、スルファサラジン、アザチオプリン、抗CD20剤（リツキシマブ、オファツム

50

マブ、オビヌツズマブ、若しくはベルツズマブ、又はそのバイオシミラーバージョンなど）、抗TNFアルファ剤（エンタネルセプト（entanercept）、インフリキシマブ、ゴリルマブ、アダリムマブ、若しくはセルトリズマブペゴル、又はそのバイオシミラーバージョンなど）、配位子又はその受容体に対する抗IL6剤（トシリズマブ、サリルマブ、オロキズマブ、エルシルマブ、又はシルツキシマブなど）、配位子又はその受容体に対する抗IL17剤（セクキヌマブ、ウステキヌマブ、プロダルマブ、又はイセキズマブなど）、配位子又はその受容体に対する抗IL1剤（リロナセプト、カナキヌマブ、又はアナキンラなど）、配位子又はその受容体に対する抗IL2剤（バシリキシマブ又はダクリズマブなど）、アレファセプトなどの抗CD2剤、ムロモナブ-cd3などの抗CD3剤、アバタセプト又はベラタセプトなどの抗CD80/86剤、フィンゴリモドなどの抗スフィンゴシン-1-リン酸受容体剤、エクリズマブなどの抗C5剤、ナタリズマブなどの抗インテグリンアルファ4剤、ベドリズマブなどの抗 $\alpha 4 \beta 7$ 剤、シロリムス又はエベロリムスなどの抗mTOR剤、タクロリムスなどの抗カルシニューリン剤、並びに抗BAFF/BLYS剤（ベリムマブ、VAY736、又はブリシビモドなど）、レフルノミド、及びテリフルノミドから選択される。好ましくは、免疫抑制剤は、リツキシマブ、オフアツムマブ、オビヌツズマブ、若しくはベルツズマブ、又はそのバイオシミラーバージョンである。

10

【0230】

化合物の合成

本明細書に記載の反応、プロセス、及び合成方法は、以下の実験セクションに記載されている特定の条件に限定されず、むしろ、この分野における当業者へのガイドとして意図される。例えば、反応は、必要な変換を実施するため、任意の好適な溶媒又は他の試薬内で実施され得る。一般に、好適な溶媒は、プロトン性又は非プロトン性溶媒であり、反応が実行される温度（すなわち、凍結から沸騰温度までの範囲であり得る温度）で、反応物、中間体、又は生成物と、実質的に非反応性である。所与の反応は、1つの溶媒又は2つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応に応じて、反応後の特定の作業に好適な溶媒を用いることができる。

20

【0231】

特に指示がない限り、質量分析（mass spectroscopy、MS）、液体クロマトグラフィー質量分析（liquid chromatography-mass spectroscopy、LCMS）、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法が用いられる。化合物は、例えば、March's Advanced Organic Chemistry, 7th Edition, John Wiley and Sons, Inc (2013)に記載されているものなどの、標準的な有機化学技術を使用して調製される。本明細書に記載の合成変換の代替的な反応条件、例えば多様な溶媒、多様な反応温度、多様な反応時間、並びに異なる化学試薬及び異なる他の反応条件などが用いられ得る。必要に応じて、適切な保護基の使用が必要とされ得る。そのような基の組み込み及び切断は、Peter G. M. Wuts and Theodora W. Green, Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, Wiley-Interscience. (2006)に記載されている標準的な方法を使用して実行され得る。全ての出発材料及び試薬は市販されているか、又は容易に調製されるものである。

30

40

【0232】

式(I)、式(II)、又は式(III)の構造を有する化合物は、当業者に既知の標準的な合成技術を使用して合成することができる。例えば、本開示の化合物は、スキーム1～21に記載の一般的な合成手順を使用して合成することができる。

【0233】

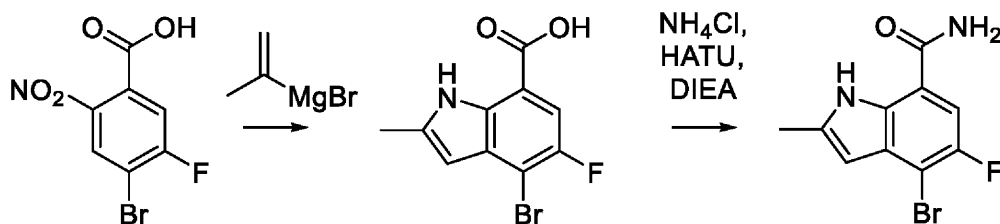
4-プロモ-1H-インドール出発材料の調製

【0234】

50

【化 5 3】

スキーム1: 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド



10

【0 2 3 5】

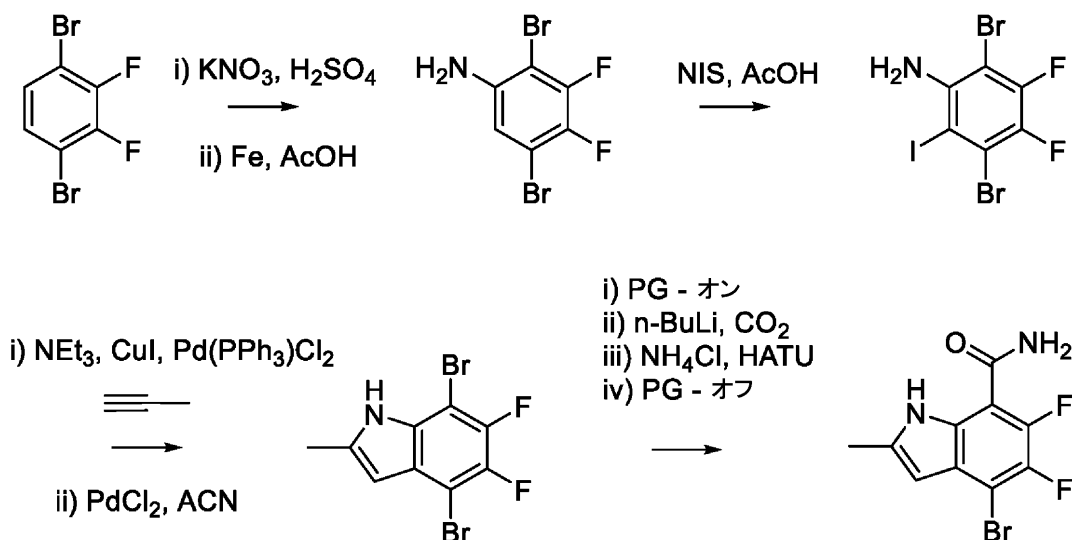
4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸をプロパー-1-エン-2-イルマグネシウムブロミドと反応させ、4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸を得て、これを、HATU及びDIEAの存在下、塩化アンモニウムで処理することによりアミド化して、4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (R^{I2} 、 R^{II2} 、 $R^{III2} = H$) を得る。

【0 2 3 6】

【化 5 4】

スキーム2: 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

20



30

【0 2 3 7】

1,4-ジブロモ-2,3-ジフルオロベンゼンを硫酸中の硝酸カリウムで処理することによりニトロ化し、得られたニトロ基を還元して、2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロアニリンを形成する。ヨウ素化、続いてプロパー-1-インとの反応により、4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドールを得る。次いで、インドールを保護し (例えば、Boc)、n-ブチルリチウム及び二酸化炭素との反応により7位でカルボキシル化して、4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸を得る。この酸を塩化アンモニウムで処理することによりアミド化し、インドールを脱保護して、4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (R^{I2} 、 R^{II2} 、 $R^{III2} = F$) を得る。

40

【0 2 3 8】

式 (I) の構造を有する化合物の合成

3- R^1 -3- R^2 -1,2,3,6-テトラヒドロピリジンとのカップリング

4-ブロモ-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドを、N保護 (例えば、Boc) された5-(4,4,5,5-テトラメチル-1

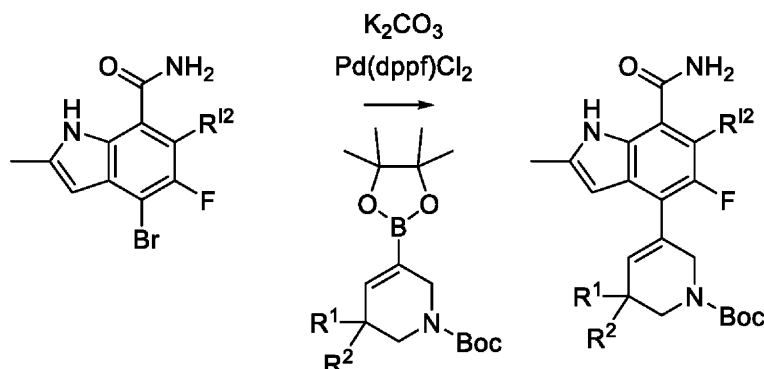
50

， 3 ， 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 ， 2 ， 3 ， 6 - テトラヒドロピリジンとカップリングさせる。テトラヒドロピリジンを 3 位で R^1 / R^2 で置換してもよい。

【 0 2 3 9 】

【 化 5 5 】

スキーム3: N保護された4-(5- R^1 -5- R^2 -1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(---=二重結合)



10

【 0 2 4 0 】

4-ブromo-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドを、N保護(例えば、Boc)された5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンとカップリングさせる。テトラヒドロピリジンを 3 位で R^1 / R^2 で置換してもよい。

20

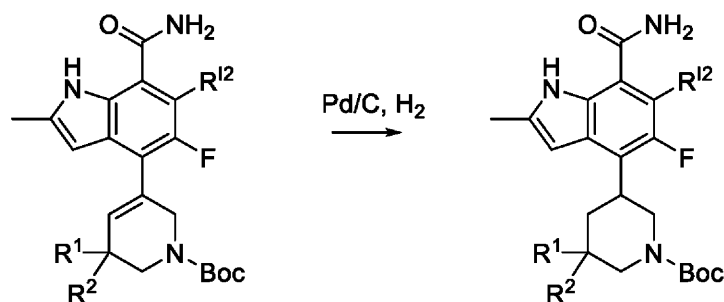
【 0 2 4 1 】

ピペリジンへの還元 (任意選択)

【 0 2 4 2 】

【 化 5 6 】

スキーム4: N保護された4-(5- R^1 -5- R^2 -ピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(---=単結合)



30

【 0 2 4 3 】

N保護された5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-4-(1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

40

【 0 2 4 4 】

【 化 5 7 】

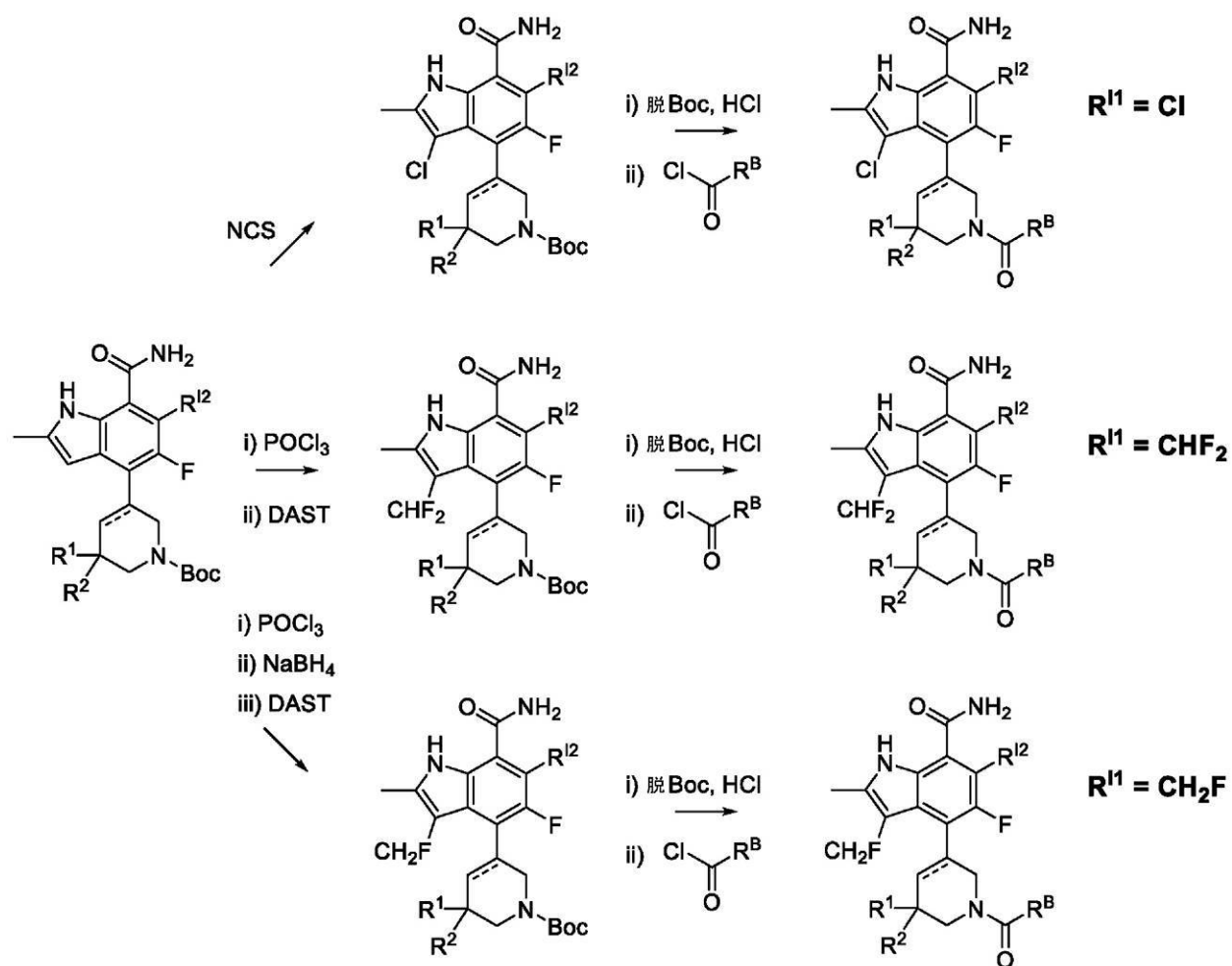
(--- = 二重結合)

を、任意選択で、好適な還元剤(例えば、Pd/C、 H_2)で処理することにより還元して、N保護された5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミドを得てもよく、ここで、ピペリジンを 5 位で R^1 / R^2 で置換してもよい。

50

【 0 2 4 5 】

【 化 5 8 】

スキーム5: R¹¹及びR^Bの導入

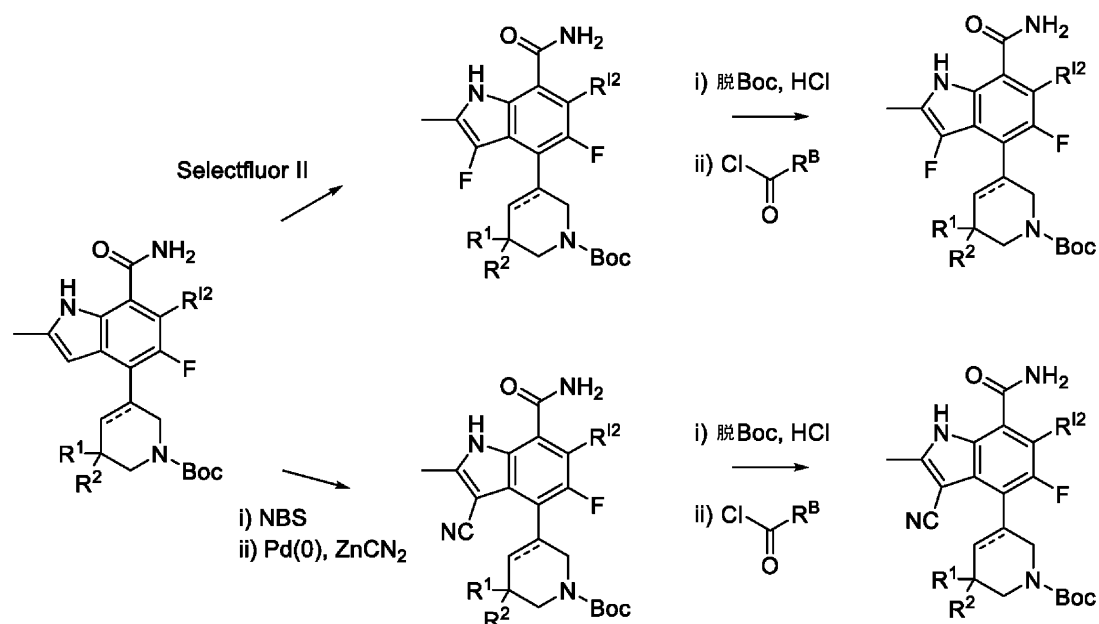
10

20

30

【 0 2 4 6 】

【 化 5 9 】



40

【 0 2 4 7 】

50

N保護された5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド、又はN保護された5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(ここで、テトラヒドロピリジン又はピペリジンを R^1/R^2 で置換してもよい)を、スキーム5に示すように、すなわち、

N-クロロスクシンイミドと反応させて R^{I1} をClとして得るか、又は

オキシ塩化リンと反応させて3-ホルミル化合物を得て、次いでこれをジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、(Et_2NSF_3 ; DAST)で処理して、 R^{I1} を CHF_2 として得るか、又は

オキシ塩化リンと反応させて3-ホルミル化合物を得て、これを還元してヒドロキシメチルにし、次いでジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、(Et_2NSF_3 ; DAST)で処理して、 R^{I1} を CH_2F として得る。

10

【0248】

3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -ピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6- R^1 -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド又は3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドのピペリジン又はテトラヒドロピリジン窒素からの保護基の除去(例えば、HClでの処理によるBoc保護基の除去)により、遊離アミンを生じさせ、次いでこれを R^B 酸塩化物で処理して、式(I)の最終化合物、

20

3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -1- R^B カルボニル-ピペリジン-3-イル)-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド、又は

3- R^{I1} -4-(5- R^1 -5- R^2 -1- R^B カルボニル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-5-フルオロ-6- R^{I2} -2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドを得る。

【0249】

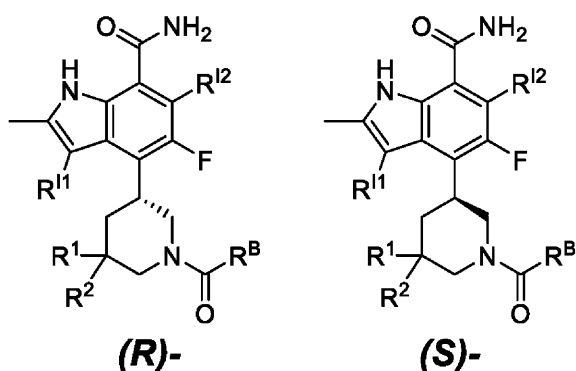
【化60】

30

が単結合である式(I)の化合物は、一対の異性体として存在することに留意されたい。

【0250】

【化61】



40

【0251】

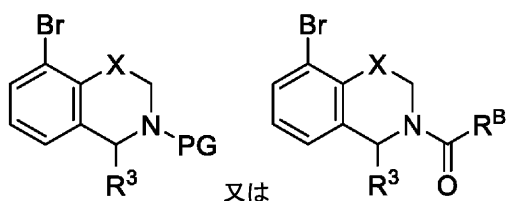
式(II)の構造を有する化合物の合成

II-INT-B 中間体の調製

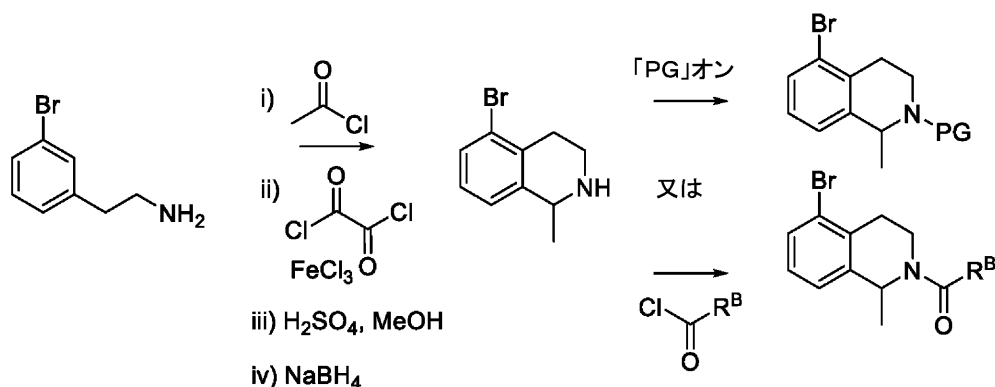
【0252】

50

【化 6 2】

スキーム6:II-INT-B中間体の調製;XはCH₂である

10



20

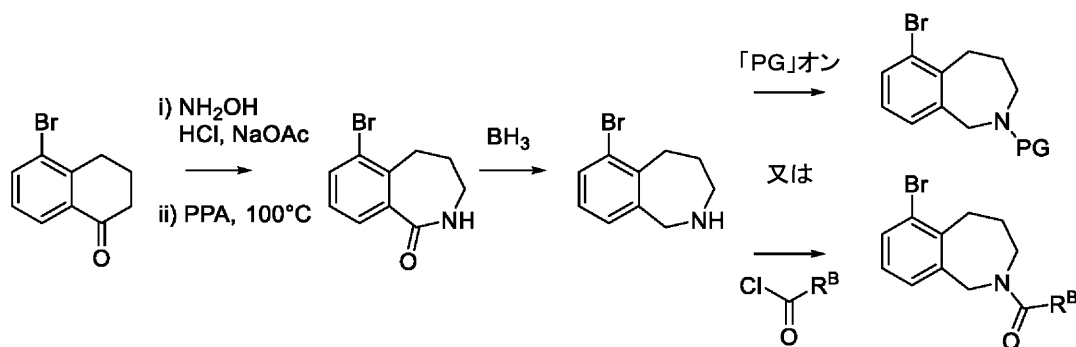
【0 2 5 3】

XがCH₂であり、R³がMeである中間体II-INT-Bを、塩化アセチルとの反応により2-(3-ブロモフェニル)エタン-1-アミンをアミドに変換することにより調製する。シュウ酸ジクロリド及び塩化鉄と反応させ、続いて酸処理することにより、5-ブロモ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリンを得る。好適な還元剤（例えば、水素化ホウ素ナトリウム）で還元することにより、5-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを得る。次いで、テトラヒドロイソキノリンを、好適な保護基（例えば、Boc）で保護してもよく、適切なR^B酸塩化物との反応により所望の最終アミドに変換してもよい。

30

【0 2 5 4】

【化 6 3】

スキーム7:II-INT-B中間体の調製;XはCH₂CH₂である

40

【0 2 5 5】

XがCH₂CH₂であり、R³がHである中間体II-INT-Bを、5-ブロモ-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オンを6-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-1-オンに変換することにより調製する。好適な還元剤（例えば、BH₃）で還元することにより、6-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピンを得る。次いで、アゼパンを、好適な保護基（例えば

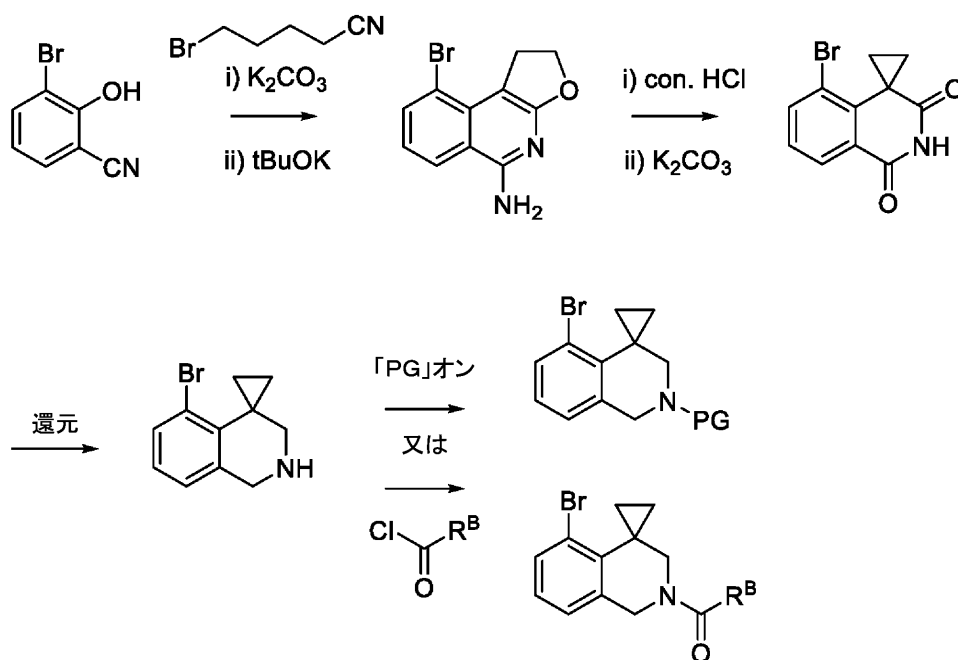
50

、B o c) で保護してもよく、適切な R^B 酸塩化物との反応により所望の最終アミドに変換してもよい。

【0256】

【化64】

スキーム8:II-INT-B中間体の調製;Xはシクロプロピルである



10

20

【0257】

R^3 がHであり、Xが $CR^{x1}R^{x2}$ であり、 R^{x1} 及び R^{x2} が、それらが結合しているC原子と一緒にあって、シクロプロピル環を形成する中間体II-INT-Bを、3-ブロモ-2-ヒドロキシベンゾニトリルから出発して調製する。5-ブロモペンタンニトリルと反応させ、続いて強塩基（例えば、KOtBu）で処理することにより、9-ブロモ-1,2-ジヒドロフロ[2,3-c]イソキノリン-5-アミンを得る。酸（例えば、HCl）、塩基（例えば、炭酸カリウム）、次いで熱で処理し、続いて還元することにより、5'-ブロモ-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]を得る。次いで、イソキノリンを、好適な保護基（例えば、Boc）で保護してもよく、適切な R^B 酸塩化物との反応により所望の最終アミドに変換してもよい。

30

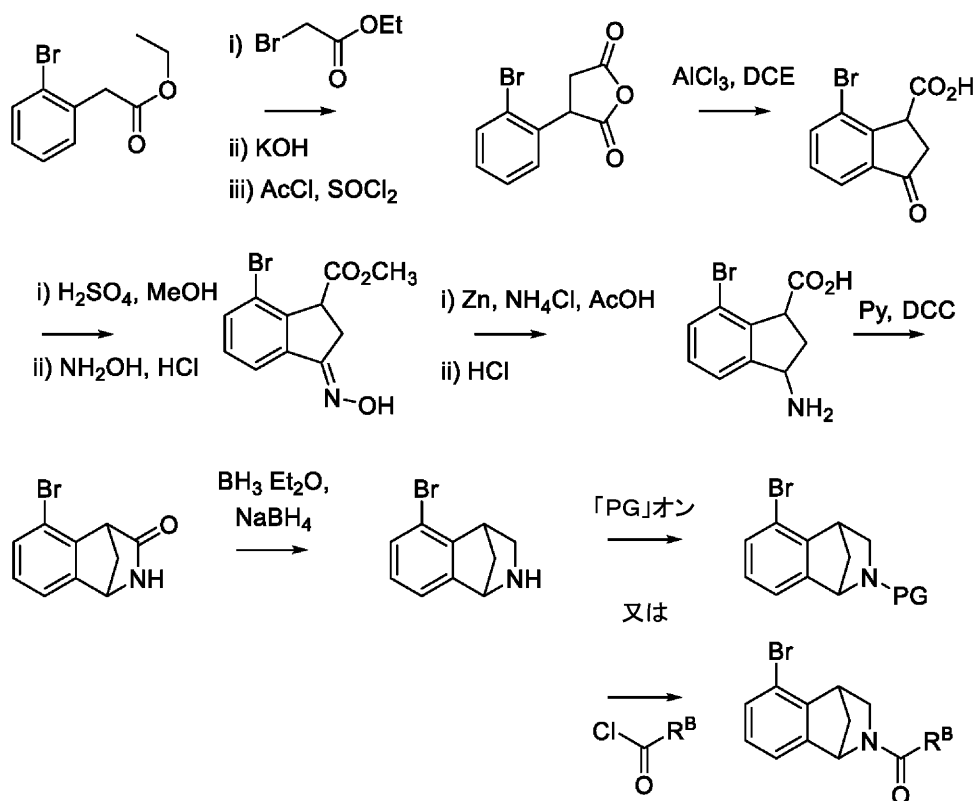
【0258】

40

50

【化 6 5】

スキーム9:II-INT-B中間体の調製; R^{x2} 及び R^3 はメチレン架橋を形成する



10

20

【0259】

Xが $CR^{x1}R^{x2}$ であり、 R^{x1} がHであり、 R^{x2} 及び R^3 が一緒になってメチレン架橋を形成する中間体II-INT-Bを、2-(2-ブロモフェニル)酢酸エチルから出発して調製する。2-ブロモ酢酸エチルと反応させ、続いて塩基で処理し、次いで塩化アシル／塩化チオニルと反応させることにより、3-(2-ブロモフェニル)ジヒドロフラン-2,5-ジオンを得る。塩化アルミニウムで処理することにより、7-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸を形成する。酸基を保護し(例えば、メチルエステルなどのエステルとして)、次いでオキソ基を水酸化アンモニウムと反応させてヒドロキシイミンを形成し、次いでこれを還元してアミンにすることにより、アミンに変換してもよい。塩基で処理して架橋二環式化合物を形成し、これを好適な還元剤(例えば、 BH_3)で還元して、5-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリンを得る。次いで、メタノイソキノリンを、好適な保護基(例えば、Boc)で保護してもよく、適切な R^B 酸塩化物との反応により所望の最終アミドに変換してもよい。

30

【0260】

II-INT-Bと4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-3- R^{II1} -1H-インドール-7-カルボキサミド($R^{II2}=H$)又は4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-3- R^{II1} -1H-インドール-7-カルボキサミド($R^{II2}=F$)とのカップリング

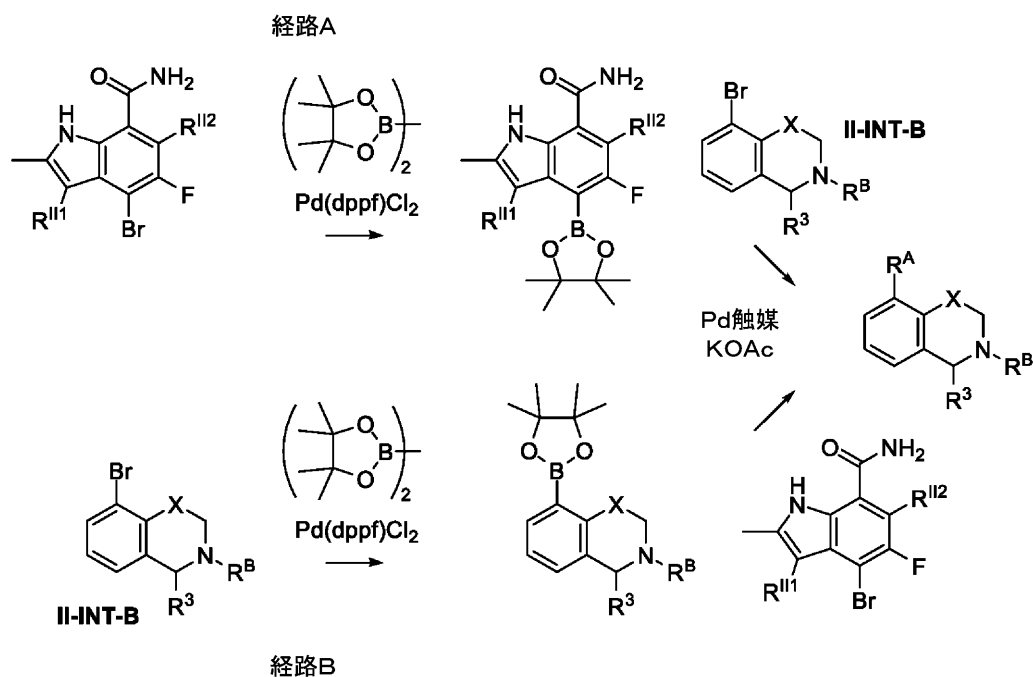
40

【0261】

50

【化 6 6】

スキーム10: 式(II)の化合物を形成するためのSuzukiカップリング



10

20

【0 2 6 2】

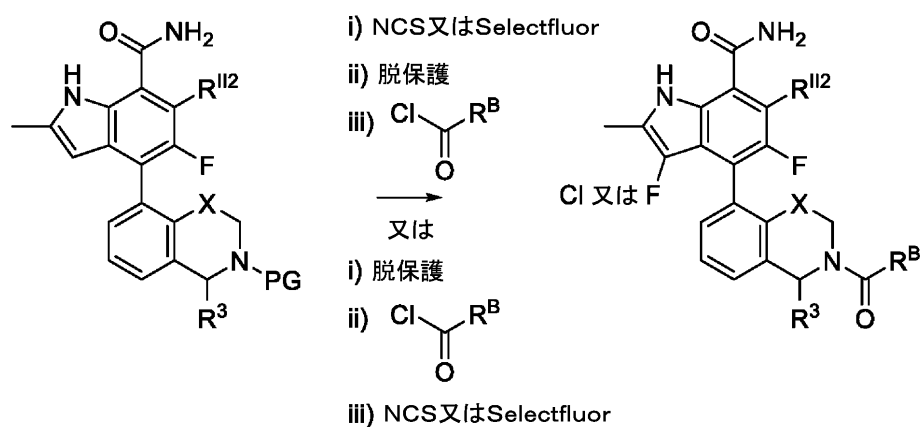
式(II)の化合物は、4-ブロモ-1H-インドールを対応するジオキサボロラニル誘導体に変換し、続いてII-INT-BとSuzukiカップリングすることにより調製してもよい(スキーム10、経路A参照)。

【0 2 6 3】

代替的に、式(II)の化合物は、(I-INT-B)を対応するジオキサボロラニル誘導体に変換し、続いて4-ブロモ-1H-インドールとSuzukiカップリングすることにより調製してもよい(スキーム10、経路B参照)。

【0 2 6 4】

【化 6 7】

スキーム11: Cl又はFとしてのR^{II1}の導入

40

【0 2 6 5】

R^{II1}がHである式(II)の化合物を、R^{II1}がHではない化合物に変換してもよい。N保護化合物をN-クロロスクシンイミド又はselectfluorで処理して、それぞれCl又はFを導入する。保護基を除去し、適切なR^B酸塩化物で処理することにより、最終化合物を得る。これらの工程の順序は、スキーム11に示される順序から必

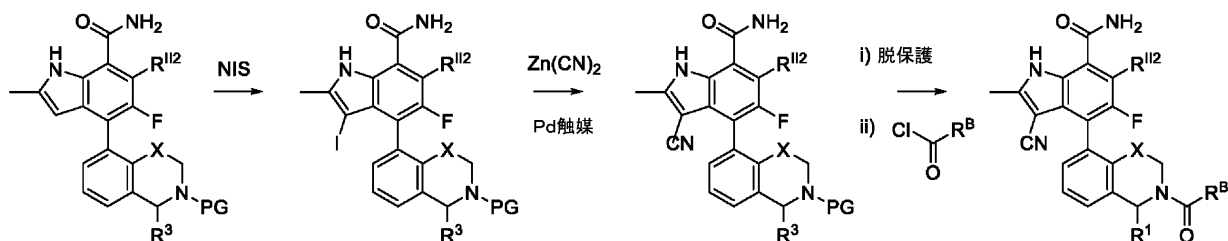
50

要に応じて変更してもよい。

【0266】

【化68】

スキーム12: I又はCNとしてのR^{II1}の導入



10

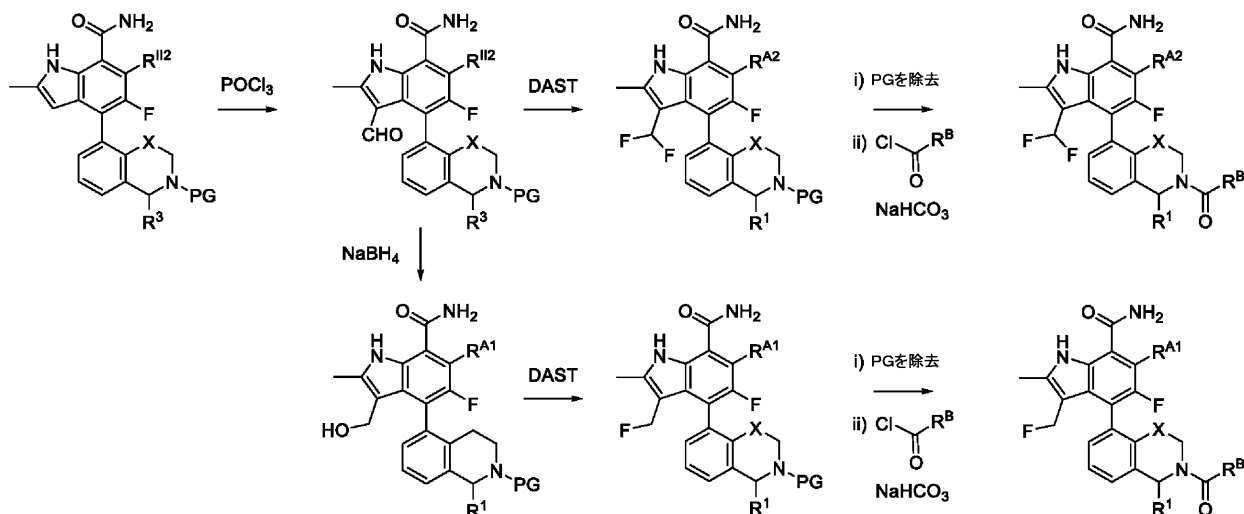
【0267】

N保護された化合物をN-ヨードスクシンイミドで処理して、Iを導入する。保護基を除去し、適切なR^B酸塩化物で処理することにより、最終化合物を得る。

【0268】

【化69】

スキーム13: CHO、CHF₂、又はCH₂FとしてのR^{II1}の導入



20

30

【0269】

N保護された化合物をPOCl₃で処理して、アルデヒド基を導入する。このアルデヒドを、好適な還元剤（例えば、NaBH₄）で処理することによりアルコールに還元してもよい。アルデヒドをDASTで処理することにより、CF₂H基を得、アルコールを処理することにより、CH₂F基を得る。保護基を除去し、続いてR^B酸塩化物と反応させることにより、式(II)の最終化合物を得る。

【0270】

式(III)の構造を有する化合物の合成

環状アミン出発材料

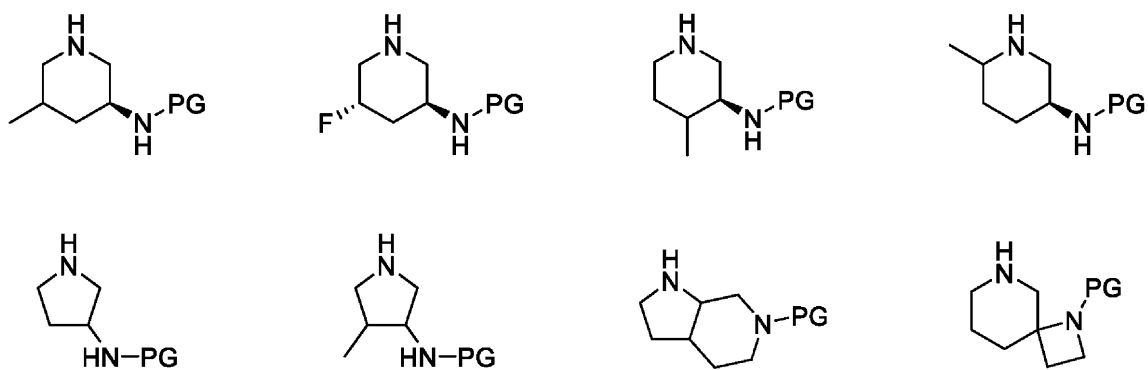
出発材料として使用してもよい環状アミンの非限定的な例を以下に示すが、これらは市販されているか、又は当業者には明らかな経路を介して調製される。必要に応じて、第2アミン基の差別的保護を行う。

【0271】

40

50

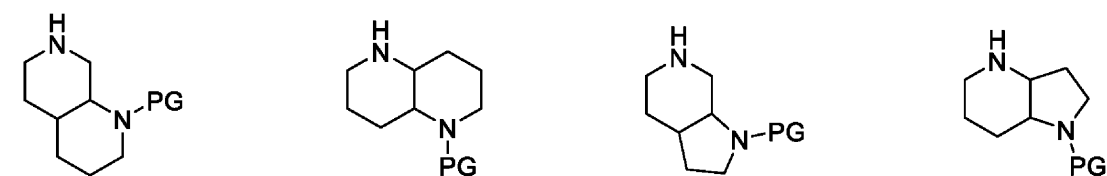
【化 7 0】



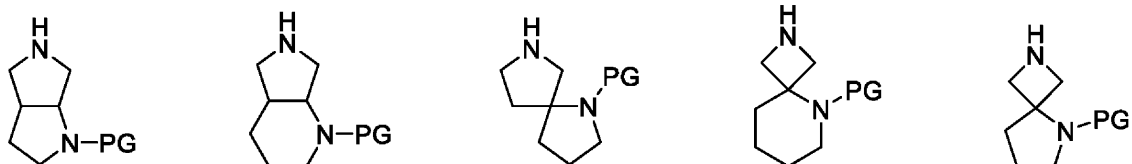
10

【 0 2 7 2】

【化 7 1】



20



【 0 2 7 3】

環状アミンと 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-3- R^{II1} -1H-インドール-7-カルボキサミド ($R^{II2} = H$) 又は 4-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-3- R^{II1} -1H-インドール-7-カルボキサミド ($R^{II2} = F$) とのカップリング

30

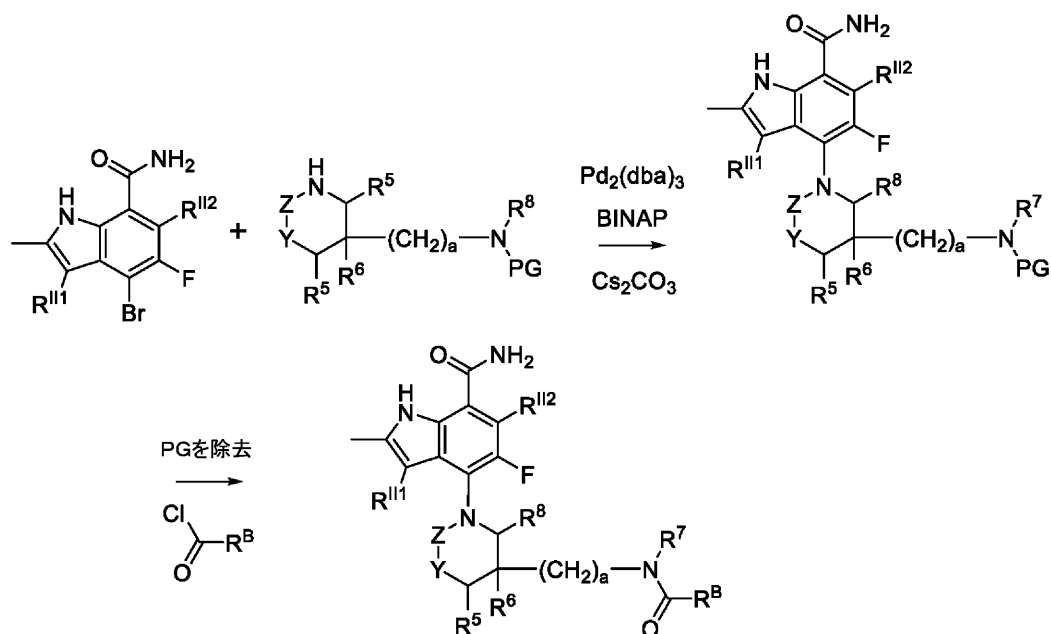
【 0 2 7 4】

40

50

【化 7 2】

スキーム14: 式(III)の化合物を調製するための一般的な手順



10

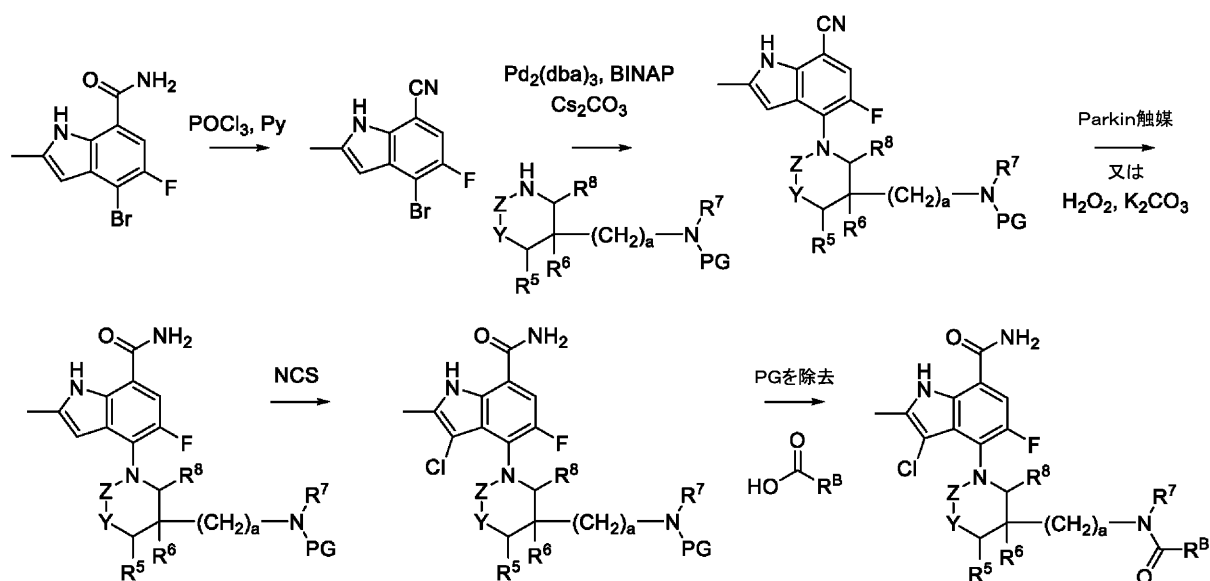
20

【0275】

一般的な手順として、式(III)の化合物をスキーム14に従って調製する。環状アミンをプロモインドールとカップリングさせる(例えば、Pd触媒を使用する)。次いで、アミン基を含む得られた化合物を、必要に応じて脱保護し、R^B酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

【0276】

【化 7 3】

スキーム15: 式(III)の化合物の調製—R^{III1}はClであり、R^{III2}はHである

30

40

【0277】

R^{III1}がClであり、R^{III2}がHである式(III)の化合物をスキーム15に示すように調製する。カルボキサミド基を、まず、例えば塩化ホスホリルで処理してニトリル基に変換することにより、保護する。次いで、保護された化合物を環状アミンとカップリングさせ、カルボキサミド保護基を、例えばニトリル基の水和により除去する。次い

50

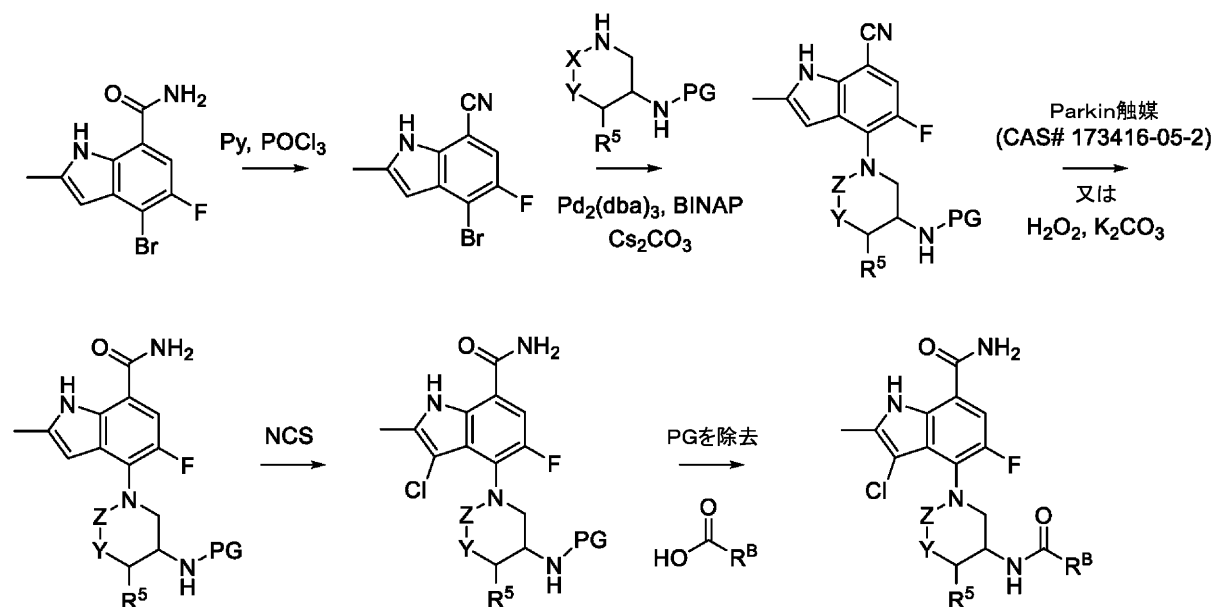
で、N-クロロスクシンイミドで処理することにより R^{I I I I} クロロを導入する。最後に、第2のアミン基を脱保護し（例えば、Boc基の除去）、得られたアミンを R^B 酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

【0278】

【化74】

スキーム16: 式(III)の化合物の調製

R^{III1}はClであり、R^{III2}、R⁶、及びR⁷はHである



10

20

【0279】

カルボキサミド保護されたプロモインドールを環状アミンとカップリングさせ（R⁶はHであり、R⁷はHである）、カルボキサミド保護基を除去する。N-クロロスクシンイミドで処理することにより R^{I I I I} クロロを導入する。最後に、第2のアミン基を脱保護し、R^B 酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

30

【0280】

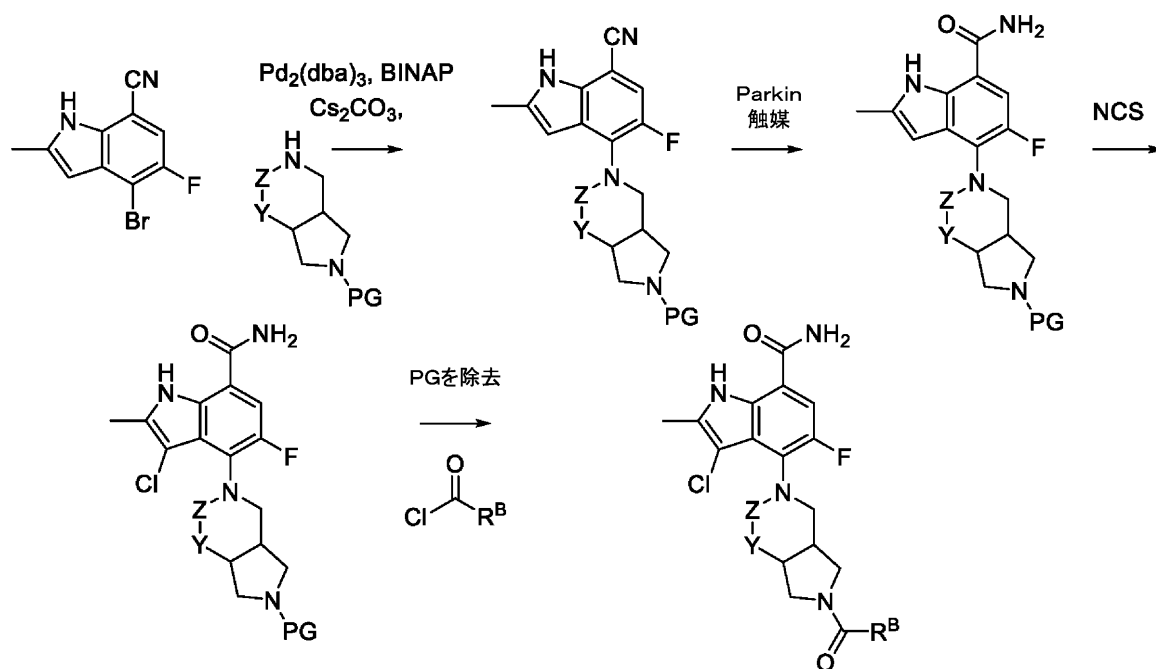
40

50

【化 7 5】

スキーム17: 式(III)の化合物の調製

R^6 はHであり、 R^8 はHであり、 a は1であり、 R^5 及び R^7 は一緒になって5員環を形成する



【0281】

インドールプロミド (R^{III1} 及び R^{III2} は両方とも H である) を、スキーム 17 に示すように、環状アミン (R^5 は H であり、 R^8 は H であり、 a は 1 であり、 R^5 及び R^7 は一緒になって保護された N を含む 5 員環を形成する) とカップリングさせ、続いて、必要に応じてカルボキサミドを脱保護する。N-クロロスクシンイミドで処理することにより R^{III1} クロロを導入する。最後に、第 2 のアミン基を脱保護し、 R^B 酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

30

【0282】

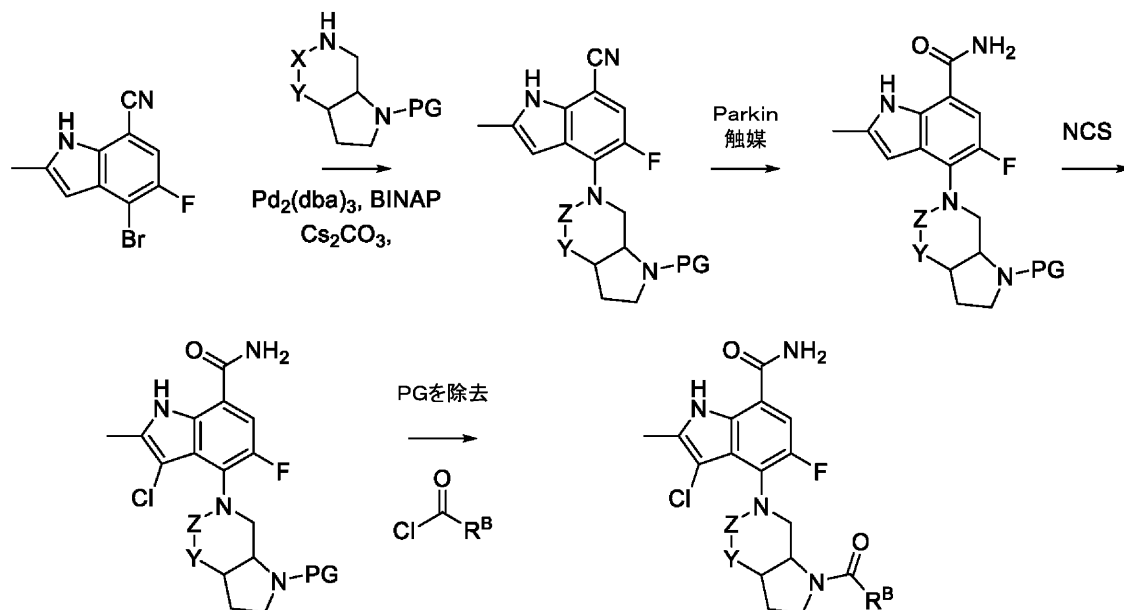
40

50

【化 7 6】

スキーム18: 式(III)の化合物の調製

R^{III1} はMeであり、 R^6 はHであり、 R^8 はHであり、 a は0であり、 R^5 及び R^7 は一緒になって5員環を形成する



10

20

【0283】

インドールプロミド (R^{III1} 及び R^{III2} は両方ともHである)を、スキーム18に示すように、二環式アミン (R^6 はHであり、 R^8 はHであり、 a は0であり、 R^5 及び R^7 は一緒になって保護されたNを含む5員環を形成する)とカップリングさせ、続いて、必要に応じてカルボキサミドを脱保護する。N-クロロスチンイミドで処理することにより R^{III1} クロロを導入する。最後に、第2のアミン基を脱保護し、 R^B 酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

【0284】

30

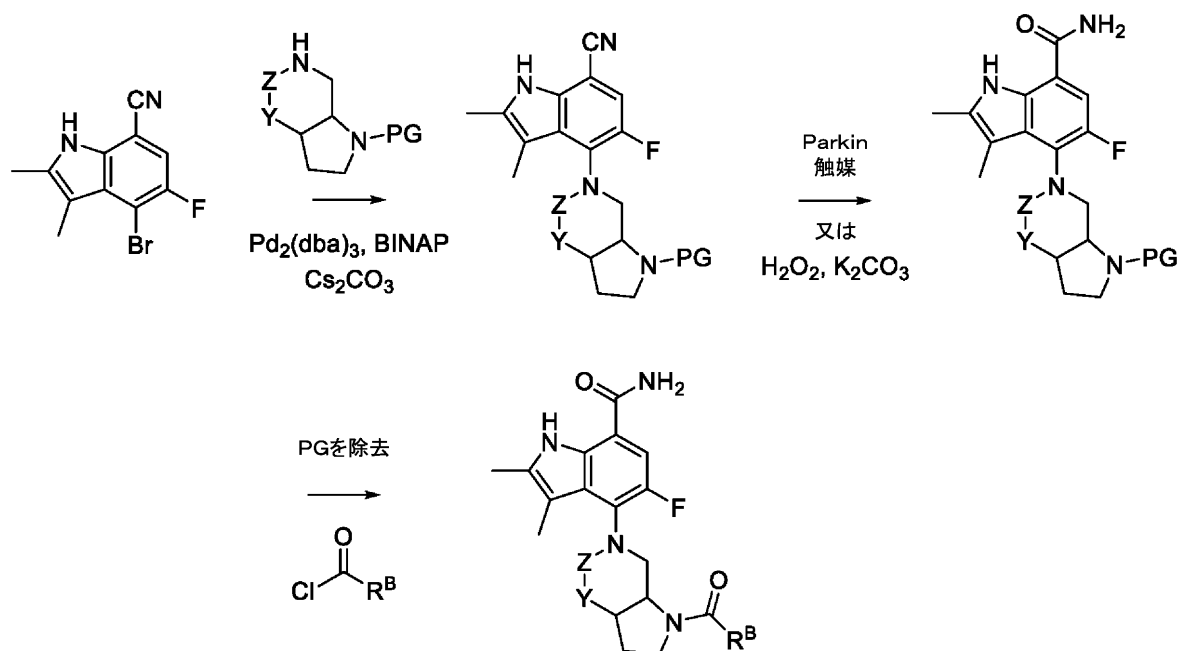
40

50

【化 7 7】

スキーム19: 式(III)の化合物の調製

R^{III1} はMeであり、 R^6 はHであり、 R^8 はHであり、aは0であり、 R^5 及び R^7 は一緒になって5員環を形成する



10

20

【0285】

インドールプロミド (R^{III1} はMeであり、 R^{III2} はHである)を、スキーム19に示すように、二環式アミン (R^6 はHであり、 R^8 はHであり、aは0であり、 R^5 及び R^7 は一緒になって保護されたNを含む5員環を形成する)とカップリングさせ、続いて、必要に応じてカルボキサミドを脱保護する。N-クロロスクシンイミドで処理することにより R^{III1} クロロを導入する。最後に、第2のアミン基を脱保護し、 R^B 酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

【0286】

30

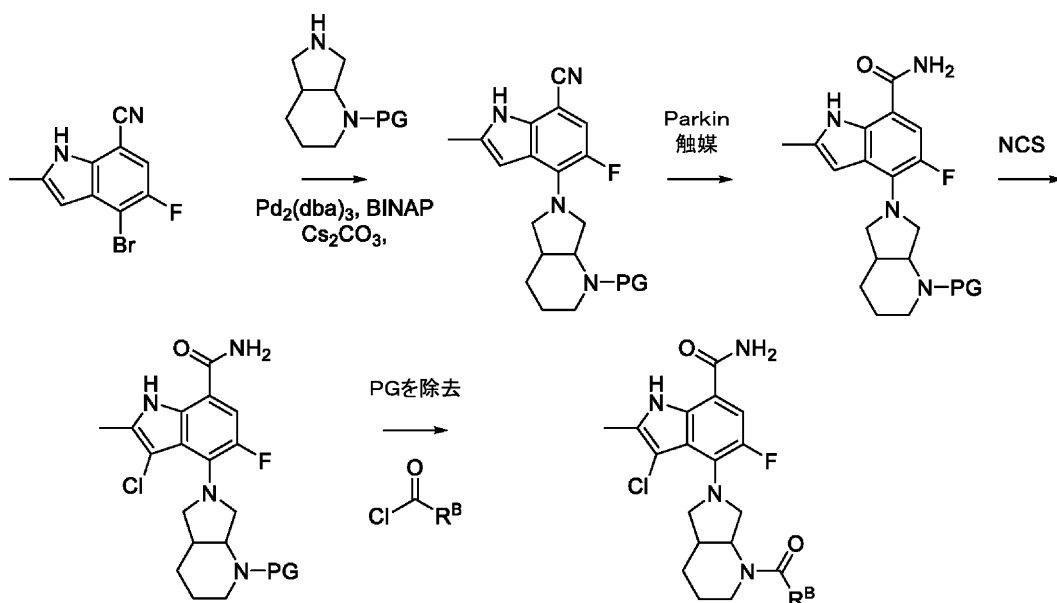
40

50

【化 7 8】

スキーム20: 式(III)の化合物の調製

Zは結合であり、YはCHR⁴であり、R⁴はHであり、R⁶はHであり、R⁸はHであり、aは0であり、R⁵及びR⁷は一緒になって6員環を形成する



10

20

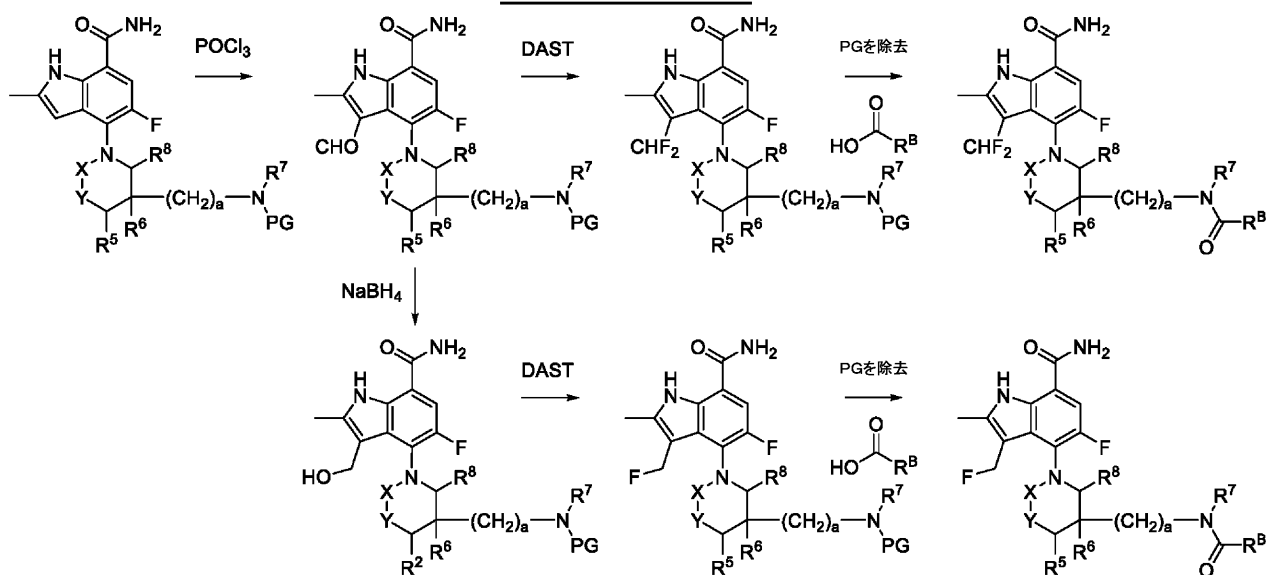
【0287】

インドールプロミド (R^{III1}及びR^{III2}は両方ともHである) を、スキーム20に示すように、1-PG-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン (PGは好適な保護基であり、Zは結合であり、YはCHR⁴であり、R⁴はHであり、R⁶はHであり、R⁸はHであり、aは0であり、R⁵及びR⁷は一緒になって保護されたNを含む6員環を形成する) とカップリングさせ、続いて、必要に応じてカルボキサミドを脱保護する。N-クロロスクシンイミドで処理することによりR^{III1}クロロを導入する。最後に、第2のアミン基を脱保護し、R^B酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

30

【0288】

【化 7 9】

スキーム21: R^{III1}の導入

40

50

【0289】

R^{1111} がHであり、スキーム21に示すと通りの式(III)の化合物を、

オキシ塩化リンと反応させて3-ホルミル化合物を得て、次いでこれをジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、(Et_2NSF_3 ; DAST)で処理して、 R^{1111} を $-CHF_2$ として得るか、又は

オキシ塩化リンと反応させて3-ホルミル化合物を得て、これを還元してヒドロキシメチルにし、次いでジエチルアミノ硫黄トリフルオリド、(Et_2NSF_3 ; DAST)で処理して、 R^{1111} を $-CH_2F$ として得る。

【0290】

次いで、第2のアミン基を脱保護し、 R^B 酸塩化物と反応させて、所望の最終化合物を得る。

10

【実施例】

【0291】

以下の実施例は、例示目的のみのために提供され、本願で提供される特許請求の範囲を限定するものではない。本発明の好ましい実施形態が本明細書に示され説明されてきたが、そのような実施形態が例としてのみ提供されているということは、当業者には明らかであろう。当業者は、本発明から逸脱することなく、多数の変形、変更、及び置換を思いつくであろう。本明細書に記載の本発明の実施形態の様々な代替物が、本発明を実施する際に用いられ得るということを理解されたい。後述の請求項は、本発明の範囲を定義し、これらの請求項の範囲内の方法及び構造、並びにそれらの均等物をそれによってカバーすることが意図される。

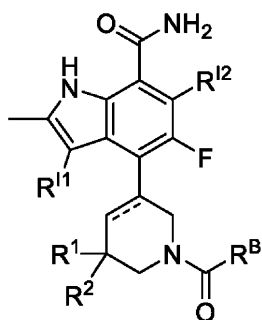
20

【0292】

式(I)の化合物の調製

【0293】

【化80】



30

【0294】

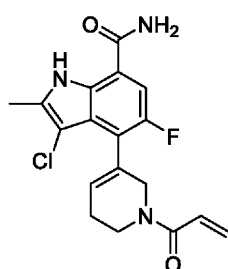
実施例1

4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(化合物1)の合成

【0295】

40

【化81】

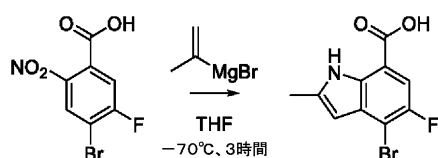


工程1: 4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸

50

【0296】

【化82】



THF (200 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (17 g、64.4 mmol) の攪拌溶液に、プロパー-1-エン-2-イルマグネシウムブロミド (451 mL、225 mmol、THF 中 0.5 M) を窒素下 -70°C で滴下した。添加後、反応混合物を -70°C で3時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (500 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2×500 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色固体の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (17.5 g) を得た。固体を精製せずに持ち越した。

10

【0297】

ESI-MS $[M-H]^-$ ($C_{10}H_7BrFNO_2$) に対する計算値 269.96, 271.96 実測値: 270.25, 272.25.

【0298】

工程2: 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【0299】

【化83】



DMF (200 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (17.5 g、64.4 mmol)、塩酸アンモニア (5.17 g、96.6 mmol)、及び HATU (29.4 g、77.3 mmol) の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (25.0 g、193 mmol) を添加した。反応混合物を 25°C で16時間攪拌し、水 (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×300 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 50% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (3.8 g、22%) を得た。

30

【0300】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

40

【0301】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{10}H_8BrFN_2O$) に対する計算値 270.98, 272.98; 実測値: 270.90, 272.90.

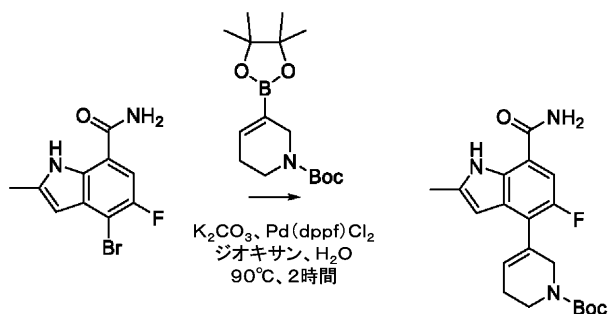
【0302】

工程3: 5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0303】

50

【化 8 4】



10

1, 4-ジオキサン (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の 4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (250 mg、0.922 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (314 mg、1.01 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (67 mg、0.092 mmol)、及び炭酸カリウム (382 mg、2.77 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下 90 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 50 % 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (330 mg、96 %) を得た。

20

【0304】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.58-3.46 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.21 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).

【0305】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₀H₂₄FN₃O₃) に対する計算値 374.18, 実測値: 374.15.

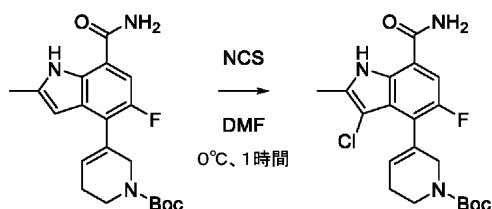
30

【0306】

工程 4: tert-ブチル 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸

【0307】

【化 8 5】



40

DMF (5 mL) 中の 5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.40 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (54 mg、0.40 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を 0 °C で 1 時間撹拌し、水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、水中のアセトニトリル (10 % から 60 %) で溶出させる逆相カラムクロマトグラフィーにより

50

精製して、黄色固体の 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(100mg、61%)を得た。

【0308】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 7.55 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.04-3.97 (m, 2H), 3.63-3.43 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.33-2.18 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

【0309】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClFN}_3\text{O}_3$) に対する計算値 352.14, 352.14; 実測値: 352.10, 352.10.

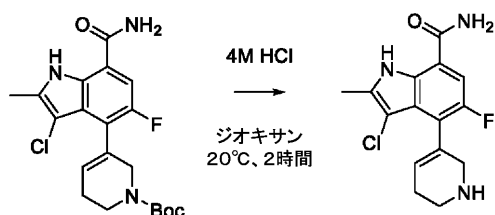
10

【0310】

工程5: 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0311】

【化86】



20

5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル(100mg、0.245mmol)及びジオキサン(3mL)中4M塩化水素の混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮し、飽和水性重炭酸ナトリウム(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×20mL)で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、緑色固体の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(70mg)を得た。

30

【0312】

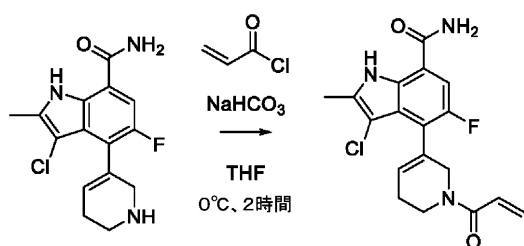
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClFN}_3\text{O}$) に対する計算値 308.09, 310.09; 実測値: 308.05, 310.05.

【0313】

工程6: 4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0314】

【化87】



40

4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド: テトラヒドロフラン(4.0mL)及び水(1.0mL)中の3-クロロ-5-フルオロ-2-メ

50

チル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド(70mg、0.23mmol)の混合物に、重炭酸ナトリウム(57mg、0.68mmol)及び塩化アクリロイル(20mg、0.23mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で2時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、水中のアセトニトリル(10%から35%)で溶出させる逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して、緑色固体の4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(42.3mg、51%)を得た。

10

【0315】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 11.37 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.68-7.50 (m, 2H), 6.93-6.69 (m, 1H), 6.13 (d, $J=17.4\text{Hz}$, 1H), 5.83-5.62 (m, 2H), 4.35-4.05 (m, 2H), 3.90-3.60 (m, 2H), 2.41-2.27 (m, 5H).

【0316】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 362.10, 364.10; 実測値: 362.05, 362.05.

20

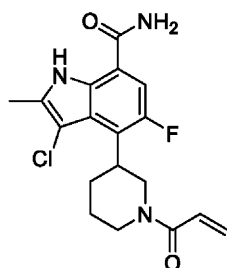
【0317】

実施例 2

4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(化合物2)の合成

【0318】

【化88】

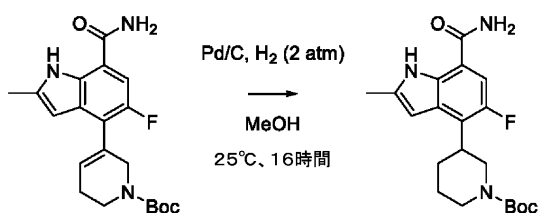


30

工程1: 3-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0319】

【化89】



40

メタノール(20mL)中の5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(本明細書の実施例1に記載のとおり調製; 390mg、1.04mmol)及びPd/C(10%、500mg)の混合物を水素下(2atm)25℃で16時間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を真空濃縮して、白色固体の3-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カ

50

ルボン酸 *tert*-ブチル (340 mg、87%) を得た。

【0320】

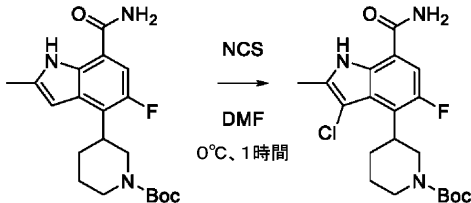
E S I - M S [M - H]⁻ (C₂₀H₂₆FN₃O₃) に対する計算値 374.20, 実測値: 374.15.

【0321】

工程2: 3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

【0322】

【化90】



10

3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル: DMF (10 mL) 中の 3-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (340 mg、0.91 mmol) の溶液に、NCS (133 mg、0.996 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (3 × 20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 50% 酢酸エチル) により精製して、白色固体の 3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (270 mg、73%) を得た。

20

【0323】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56–7.46 (m, 2H), 4.14–3.96 (m, 3H), 3.30–3.09 (m, 1H), 2.91–2.62 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.79–1.69 (m, 1H), 1.47–1.38 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

30

【0324】

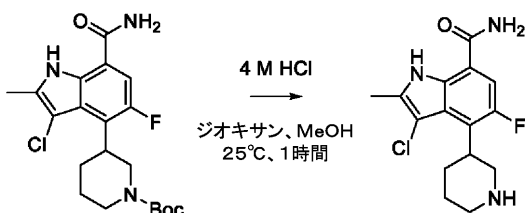
E S I - M S [M + H - *t*Bu] + (C₂₀H₂₅ClFN₃O₃) に対する計算値 354.16, 356.16; 実測値: 354.15, 356.15.

【0325】

工程3: 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1*H*-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0326】

【化91】



40

3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1*H*-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩: 3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオ

50

ロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(312mg、0.76mmol)及び塩化水素(ジオキサン中4M、6.0mL)の混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、白色固体の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(260mg)を得た。

【0327】

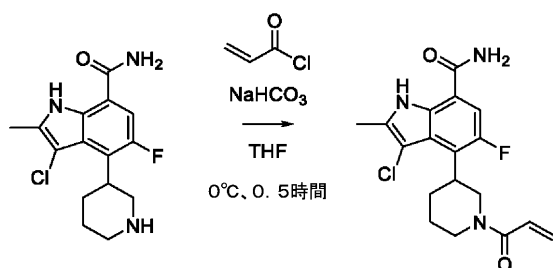
ESI-MS [M-H] - (C₁₅H₁₇ClFN₃O) に対する計算値308.10, 310.10; 実測値: 308.00, 310.00.

【0328】

工程4: 4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0329】

【化92】



水(2mL)及びTHF(8mL)中の4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド: 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(260mg、0.76mmol)の混合物に、重炭酸ナトリウム(382mg、4.55mmol)及び塩化アクリロイル(65mg、0.76mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で0.5時間攪拌し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(3×15mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: XSelect CSH Prep C18 OBD Column、5um、19×150mm; 移動相A: 水(10mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B: アセトニトリル; 流量: 25mL/分; 勾配: 10% Bから35% B、7分; 220nm; 保持時間=6.4分)により精製して、白色固体の4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(165mg、60%)を得た。

【0330】

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 11.40 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.16-6.07 (m, 1H), 5.66-5.60 (m, 1H), 4.57 (d, J=12.6Hz, 1H), 4.23-3.94 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 0.5H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.78-2.60 (m, 0.5H), 2.40 (s, 3H), 2.17-1.77 (m, 3H), 1.60-1.38 (m, 1H).

【0331】

ESI-MS [M+H] + (C₁₈H₁₉ClFN₃O₂) に対する計算値364.11, 366.11; 実測値: 364.10, 366.10.

【0332】

工程5: キラル分離(化合物2a及び2b)

【0333】

10

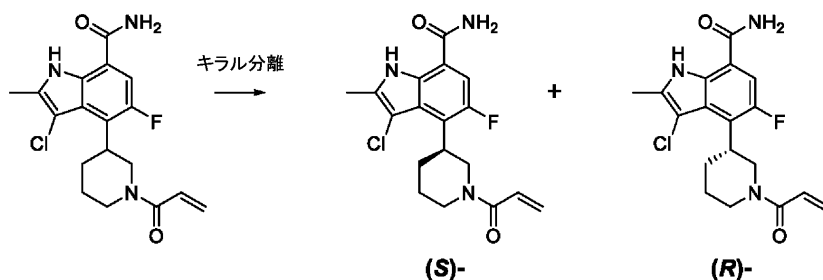
20

30

40

50

【化 9 3】



4-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドのエナンチオマーを、分取キラルHPLC（120mgの試料、カラム：CHIRALPAK IG、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン（0.5% 2M NH₃-MeOH）、移動相B：EtOH；流量：17mL／分；勾配：14分で50% Bから50% B；220／254nm）により分離させて、化合物2a（RT=7.106分）及び2b（RT=11.312分）を得た。

10

【0334】

化合物2a（保持時間=7.106分）48.6mgの白色固体を得た。

¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 11.39（s，1H），8.11（s，1H），7.64-7.50（m，2H），6.84-6.80（m，1H），6.11-6.07（m，1H），5.66-5.61（m，1H），4.57（d，J=12.8Hz，1H），4.26-3.91（m，2H），3.57-3.54（m，0.5H），3.12-3.18（m，1H），2.68-2.64（m，0.5H），2.40（s，3H），1.95-1.83（m，3H），1.70-1.50（m，1H）。

20

【0335】

ESI-MS [M+H]⁺（C₁₈H₁₉ClFN₃O₂）に対する計算値364.11，366.11；実測値：364.05，366.05。

【0336】

化合物2b（保持時間=11.312分）46.7mgの白色固体を得た。

¹H NMR（300MHz，DMSO-d₆）δ 11.40（s，1H），8.11（s，1H），7.63-7.46（m，2H），6.84-6.80（m，1H），6.11-5.95（m，1H），5.66-5.41（m，1H），4.57（d，J=12.7Hz，1H），4.23-3.95（m，2H），3.57-3.54（m，0.5H），3.12-3.01（m，1H），2.68-2.55（m，0.5H），2.40（s，3H），1.95-1.73（m，3H），1.70-1.50（m，1H）。

30

【0337】

ESI-MS [M+H]⁺（C₁₈H₁₉ClFN₃O₂）に対する計算値364.11，366.11；実測値：364.10，366.10。

40

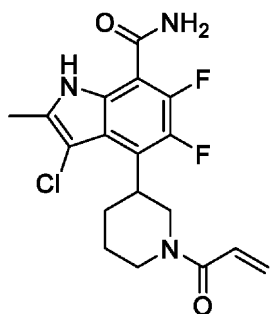
【0338】

実施例3

4-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-3-クロロ-5，6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（化合物3）の合成

【0339】

【化 9 4】



10

工程 1：1，4-ジブロモ-2，3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン

【0 3 4 0】

【化 9 5】



20

濃硫酸（200 mL）中の1，4-ジブロモ-2，3-ジフルオロベンゼン（25.0 g、91.95 mmol）の溶液に、硝酸カリウム（11.0 g、108.8 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷水（1 L）に注ぎ入れ、0℃で30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、減圧乾燥させて、黄色固体の1，4-ジブロモ-2，3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン（27.0 g、92%）を得た。

【0 3 4 1】

^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） δ 8.47（dd， $J=6.0$ ，2.4 Hz 1H）。

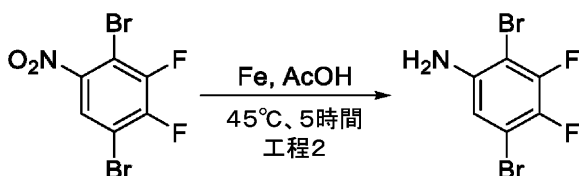
【0 3 4 2】

工程 2：2，5-ジブロモ-3，4-ジフルオロアニリン

30

【0 3 4 3】

【化 9 6】



40

酢酸（260 mL）中の1，4-ジブロモ-2，3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン（27.0 g、85.21 mmol）の溶液に、鉄粉（47.6 g、852.0 mmol）を添加した。反応混合物を45℃で5時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過した。濾液を氷水（500 mL）に注ぎ入れ、濾過した。濾過ケーキを水（300 mL）で洗浄し、減圧乾燥させて、黄色固体の2，5-ジブロモ-3，4-ジフルオロアニリン（23.0 g、収率94%）を得た。

【0 3 4 4】

^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） δ 6.88（dd， $J=6.0$ ，2.4 Hz 1H），5.74（br s，2H）。

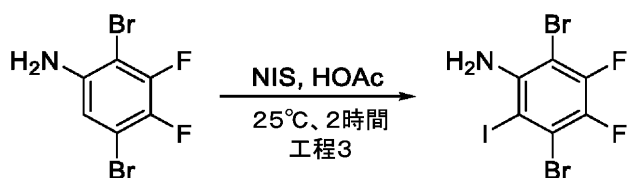
【0 3 4 5】

工程 3：2，5-ジブロモ-3，4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン

【0 3 4 6】

50

【化 9 7】



酢酸（250 mL）中の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロアニリン（23.0 g、80.17 mmol）の溶液に、N-ヨードスクシンイミド（19.84 g、88.18 mmol）を添加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷水（500 mL）に注ぎ入れ、濾過した。濾過ケーキを水（100 mL）で洗浄し、減圧乾燥させた。粗生成物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0から5%）で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固体の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン（30.0 g、90%）を得た。

10

【0347】

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 5.63（s, 2H）。

【0348】

ESI-MS $[M-H]^-$ （ $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{F}_2\text{IN}$ ）に対する計算値409.76, 411.75, 413.75 実測値：409.75, 411.75, 413.70。

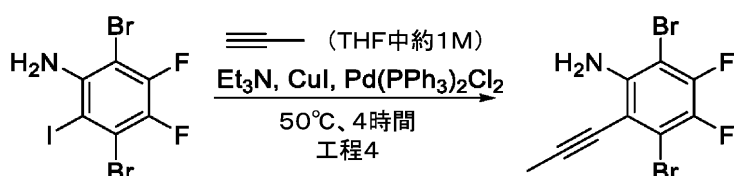
20

【0349】

工程4：2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-（プロパー-1-イン-1-イル）アニリン

【0350】

【化 9 8】



30

トリエチルアミン（365 mL）中の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン（30.0 g、72.68 mmol）、ヨウ化銅（II）（2.77 g、14.54 mmol）、及びPd（PPh₃）₂Cl₂（5.12 g、7.27 mmol）の混合物に、プロパー-1-イン（THF中1 M、364 mL）を窒素下で添加した。反応混合物を密封フラスコ中50℃で4時間攪拌した。冷却した反応混合物を水（300 mL）でクエンチし、酢酸エチル（300 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0から10%）で溶出させるシリカゲルへのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-（プロパー-1-イン-1-イル）アニリン（20.0 g、84%）を得た。

40

【0351】

ESI-MS $[M-H]^-$ （ $\text{C}_9\text{H}_5\text{Br}_2\text{F}_2\text{N}$ ）に対する計算値321.88, 323.87, 325.87 実測値：322.00, 324.00, 326.00。

【0352】

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 5.79（s, 2H）, 2.18（s, 3H）。

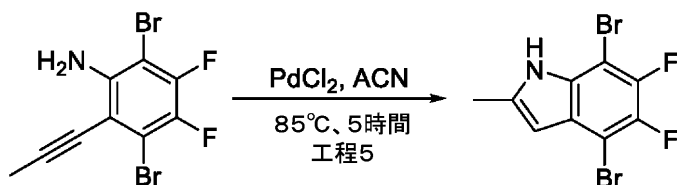
【0353】

工程5：4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール

【0354】

50

【化 9 9】



アセトニトリル（400 mL）中の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-(プロパー1-イン-1-イル)アニリン（20.0 g、61.55 mmol）及びPdCl₂（1.09 g、6.15 mmol）の混合物を脱気し、窒素で3回詰め戻し、85℃で5時間攪拌した。冷却した反応混合物を真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0から10%）で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール（17.0 g、85%）を得た。

10

【0355】

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.75（s, 1H）, 6.28（s, 1H）, 2.41（s, 3H）.

【0356】

ESI-MS [M-H]⁻（C₉H₅Br₂F₂N）に対する計算値321.88, 323.87, 325.87 実測値：321.80, 323.80, 325.80.

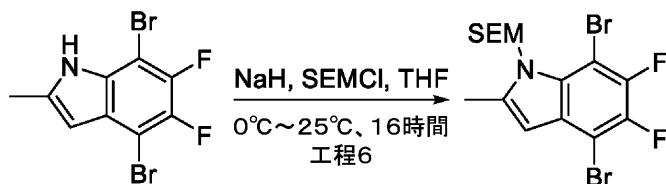
20

【0357】

工程6：4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール

【0358】

【化100】



30

THF（200 mL）中の4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール（10.0 g、30.77 mmol）中の攪拌溶液に、水素化ナトリウム（1.60 g、40.01 mmol、60%）を0℃で添加した。この温度で1時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（7.70 g、46.16 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水（200 mL）でクエンチし、酢酸エチル（150 mL×3）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0から10%）で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール（12.3 g、87%）を得た。

40

【0359】

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 6.42（s, 1H）, 5.78（s, 2H）, 3.55（t, J=7.8 Hz, 2H）, 2.47（s, 3H）, 0.83（t, J=8.1 Hz, 2H）, -0.08（s, 9H）.

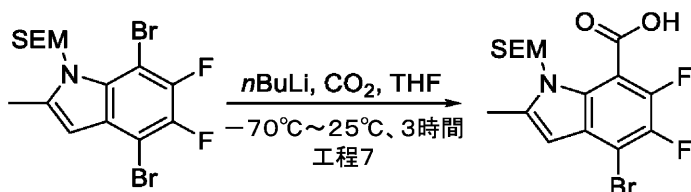
【0360】

工程7：4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸

【0361】

50

【化101】



THF (130 mL) 中の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール (12.3 g、27.03 mmol) の溶液に、*n*-ブチルリチウム (*n*-ヘキサン中 2.5 M、13 mL、32.5 mmol) を窒素下 -70°C で添加した。この温度で 0.5 時間、0°C で 0.5 時間攪拌した後、反応混合物を -70°C に冷却し、二酸化炭素で 30 分間バブリングした。25°C で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (100 mL) でクエンチし、ジクロロメチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、黄色油状の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (11.4 g、粗) を得た。

【0362】

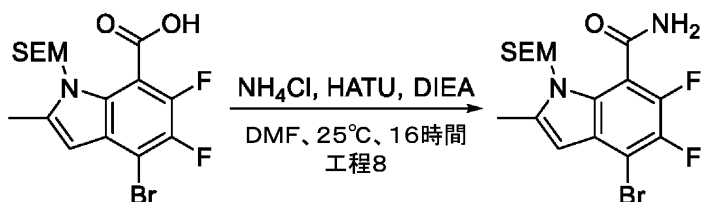
ESI-MS [M-H]⁻ (C₁₆H₂₀BrF₂NO₃Si) に対する計算値 418.04, 420.03 実測値: 417.95, 419.95。

【0363】

工程 8: 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0364】

【化102】



DMF (100 mL) 中の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボン酸 (11.4 g、27.12 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.18 g、40.68 mmol) の攪拌混合物に、HATU (12.38 g、32.55 mmol) 及び DIPEA (17.53 g、135.61 mmol) を 0°C で添加した。25°C で 16 時間攪拌した後、反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 から 50%) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (6.3 g、55%) を得た。

【0365】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.81 (t, J = 8.1 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)。

【0366】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₆H₂₁BrF₂N₂O₂Si) に対する計算値 419.05, 421.05 実測値: 419.20, 421.20。

【0367】

工程9：4-ブromo-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0368】

【化103】



10

混合物をTHF（60 mL）中の4-ブromo-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（6.3 g、15.02 mmol）、TBAF（THF中1 M、150 mL、150.2 mmol）、及びエタン-1,2-ジアミン（30 mL、450.6 mmol）の混合物を75°Cで40時間攪拌した。反応混合物を0°Cに冷却し、2 M塩酸でpH=4まで酸性化した。沈殿物を濾過により収集し、水（100 mL）で洗浄し、減圧乾燥させて、黄色固体の4-ブromo-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（3.5 g、80%）を得た。

【0369】

20

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₀H₇BrF₂N₂O) に対する計算値 288.97, 290.97 実測値: 288.95, 290.95.

【0370】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.40 (s, 3H).

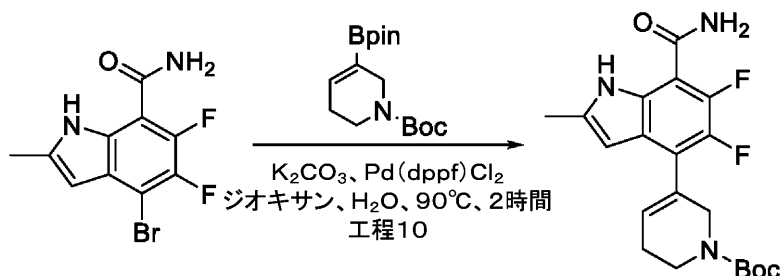
【0371】

工程10：5-（7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 tert-ブチル

30

【0372】

【化104】



40

ジオキサン（12 mL）及び水（3 mL）中の4-ブromo-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（600 mg、2.1 mmol）、5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（706 mg、2.3 mmol）、Pd(dppf)Cl₂・DCM（169 mg、0.21 mmol）、及び炭酸カリウム（860 mg、6.23 mmol）の混合物を脱気し、窒素で5回詰め戻し、90°Cで2時間攪拌した。冷却した反応混合物を水（60 mL）で希釈し、ジクロロメタン（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（60 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中の酢酸エチル（0から7%）で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固

50

体の 5-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (700 mg、86%) を得た。

【0373】

E SI-MS [M-H]-(C₂₀H₂₃F₂N₃O₃) に対する計算値 390.17
実測値: 390.05.

【0374】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.08-5.98 (m, 1H), 4.17-4.07 (m, 2H), 3.55 (t, J=5.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.35-2.27 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

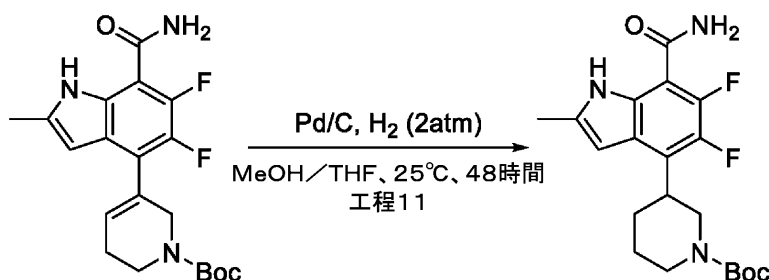
10

【0375】

工程 11: 3-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0376】

【化 105】



20

メタノール (60 mL) 及びテトラヒドロフラン (30 mL) 中の 5-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (450 mg、1.15 mmol) の攪拌溶液に、Pd/C (300 mg、10%) を添加した。反応混合物を水素 (2 atm) 下 25°C で 48 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中の酢酸エチル (0 から 7%) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 3-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、88%) を得た。

30

【0377】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.04-3.82 (m, 2H), 3.31-3.04 (m, 2H), 3.01-2.63 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.14-1.99 (m, 1H), 1.90-1.68 (m, 2H), 1.59-1.44 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

【0378】

E SI-MS [M+H-tBu]⁺(C₂₀H₂₅F₂N₃O₃) に対する計算値 338.19 実測値: 338.10.

40

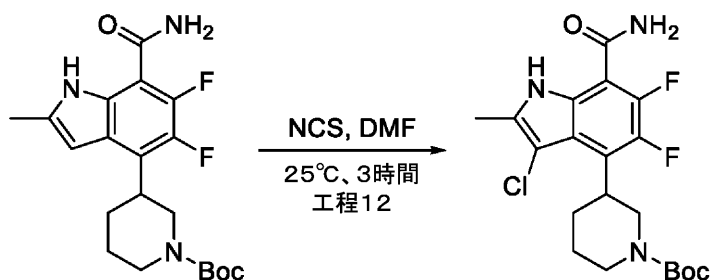
【0379】

工程 12: 3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0380】

50

【化106】



DMF (10 mL) 中の 3-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、1.02 mmol) の攪拌溶液に、NCS (136 mg、1.02 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 25°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (0 から 8 %) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg、80 %) を得た。

【0381】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.45 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 4.13–4.04 (m, 2H), 3.27–3.06 (m, 2H), 2.90–2.65 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.98–1.88 (m, 2H), 1.80–1.71 (m, 1H), 1.57–1.42 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

【0382】

ESI-MS $[\text{M} + \text{H} - \text{tBu}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$) に対する計算値 372.15, 374.14 実測値: 372.10, 374.10。

【0383】

工程13: 3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0384】

【化107】



メタノール (1 mL) 中の 3-(7-カルバモイル-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (350 mg、0.82 mmol) の攪拌溶液に、塩化水素 (ジオキサン中 4 M、5 mL) を添加した。反応混合物を 25°C で 1 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、黄色固体の 3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(ピペリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (280 mg、94 %) を得た。

【0385】

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$) に対する計算値 328.0

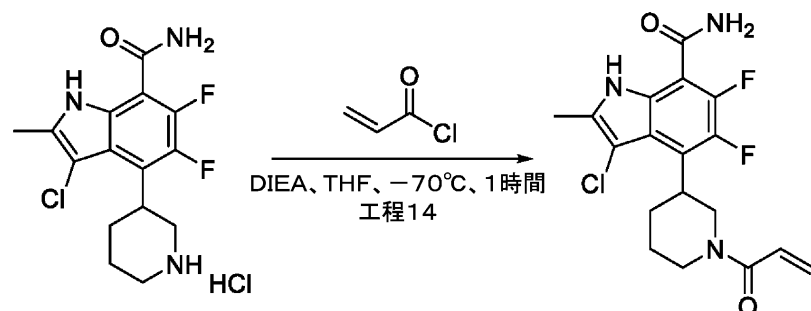
9, 330.09 実測値: 328.15, 330.15.

【0386】

工程14: 4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0387】

【化108】



10

THF (4 mL) 中の3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(3-ピペリジル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (280 mg、0.76 mmol) の攪拌溶液に、DIEA (294 mg、2.28 mmol) 及び塩化アクリロイル (98 mg、0.76 mmol) を-70°Cで添加した。反応混合物を1時間-70°Cで攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取HPLCにより、次の条件: カラム: XBridge Prep OBD C18 Column、30×150 mm 5 μm; 移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で30% Bから52% B; 220 nm; Rt: 6.32分で精製して、灰白色固体の4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (123.7 mg、42%) を得た。

20

【0388】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.96–6.70 (m, 1H), 6.20–6.03 (m, 1H), 5.81–5.57 (m, 1H), 4.74–4.45 (m, 1H), 4.28–3.94 (m, 2H), 3.60–3.45 (m, 0.5H), 3.19–3.00 (m, 1H), 2.77–2.63 (m, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.13–1.91 (m, 2H), 1.89–1.77 (m, 1H), 1.64–1.40 (m, 1H).

30

【0389】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₈H₁₈ClF₂N₃O₂) に対する計算値 382.11, 384.11 実測値: 382.25, 384.25.

【0390】

40

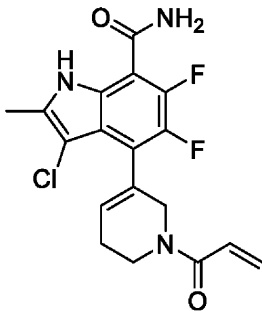
実施例4

4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物4) の合成

【0391】

50

【化 1 0 9】

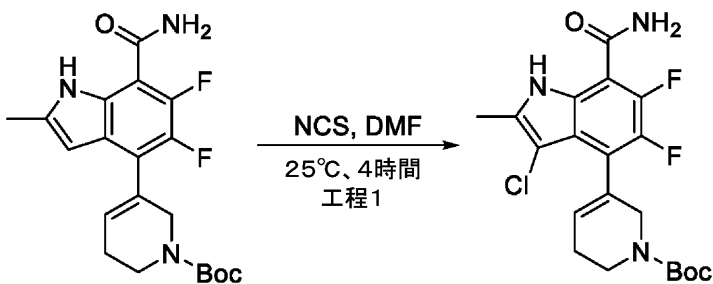


10

工程 1：5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0 3 9 2】

【化 1 1 0】



20

5-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、0.38 mmol) の攪拌溶液に、NCS (52 mg、0.38 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (0 から 10%) で溶出させる酸化アルミニウムでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (140 mg、85%) を得た。

30

【0 3 9 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.16–3.91 (m, 2H), 3.60–3.46 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.31–2.24 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)。

【0 3 9 4】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$) に対する計算値 426.13, 426.13 実測値: 426.15, 428.15。

40

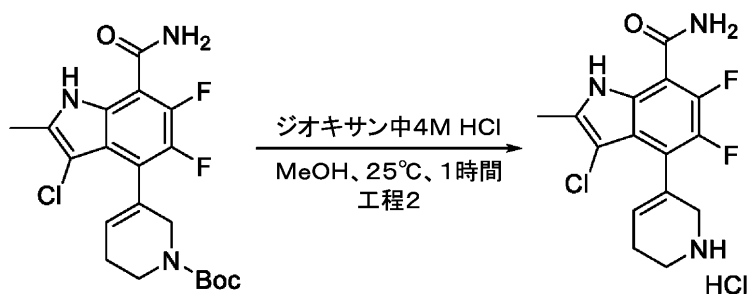
【0 3 9 5】

工程 2：3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0 3 9 6】

50

【化 1 1 1】



10

メタノール（1 mL）中の 5-（7-カルバモイル-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）-3, 6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸 *tert*-ブチル（140 mg、0.33 mmol）の攪拌溶液に、塩化水素（ジオキサン中 4 M、2 mL）を添加した。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。混合物を真空濃縮して、黄色固体の 3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-4-（1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（125 mg、粗）を得た。

【0397】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{14}ClF_2N_3O$) に対する計算値 326.08, 328.08, 実測値: 326.10, 328.10.

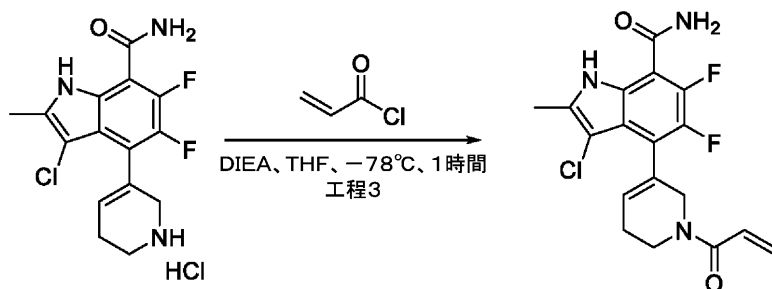
20

【0398】

工程 3: 4-（1-アクリロイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル）-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0399】

【化 1 1 2】



30

THF（4 mL）中の 3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-4-（1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（125 mg、0.34 mmol）の攪拌溶液に、DIEA（140 mg、1.08 mmol）及び塩化アクリロイル（33 mg、0.36 mmol）を -78℃で添加した。反応混合物を 1 時間 -78℃で攪拌した。反応混合物を水（20 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取 HPLC により、次の条件：カラム：Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 μm；移動相 A：水（10 mmol/L $\text{NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相 B：アセトニトリル；流量：60 mL/分；勾配：7 分で 33% B から 53% B；220 nm；Rt：5.53 分で精製して、灰白色固体の 4-（1-アクリロイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル）-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（66.3 mg、48%）を得た。

40

【0400】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.95–6.68 (m, 1H), 6.19–6.08 (m, 1H), 5.95–5.84 (m, 1H), 5.75–5.61 (m, 1H), 4.40–4.09 (m, 2H), 3.93–3.57 (m, 2H), 2.44–2.16 (m, 5H).

【0401】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_2$) に対する計算値 380.09, 382.09 実測値: 380.05, 382.05.

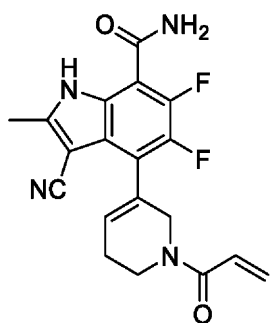
【0402】

実施例 5

4-(1-アクリロイル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-シアノ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 5) の合成

【0403】

【化113】



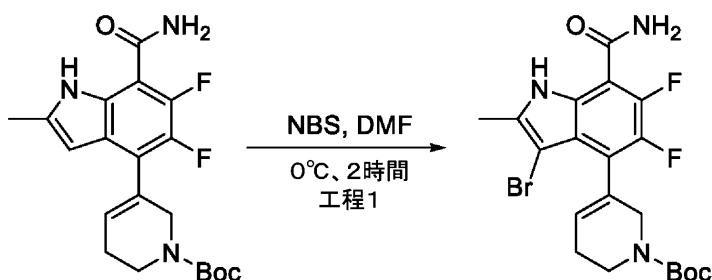
10

20

工程 1: 5-(3-ブromo-7-カルバモイル-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0404】

【化114】



30

DMF (15 mL) 中の 5-(7-カルバモイル-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、1.53 mmol) の攪拌溶液に、N-ブromosuccinimide (273 mg、1.53 mmol) を 0°C で添加した。0°C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (60 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 から 33%) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 5-(3-ブromo-7-カルバモイル-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (530 mg、73%) を得た。

40

【0405】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.94

50

(s, 1H), 7.89 (s, 1H), 5.90–5.82 (m, 1H), 4.15–3.86 (m, 2H), 3.72–3.44 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.32–2.24 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0406】

ESI-MS $[M+H-Boc]^+$ ($C_{20}H_{22}BrF_2N_3O_3$) に対する計算値 370.08, 372.08 実測値: 370.10, 372.10.

【0407】

工程2: 5-(7-カルバモイル-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0408】

【化115】



DMF (15 mL) 中の 5-(3-ブロモ-7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (530 mg、1.13 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (130 mg、0.112 mmol)、及び Zn(CN)₂ (132 mg、1.13 mmol) の混合物を脱気し、窒素で5回詰め戻した。反応混合物を120℃で2時間加熱した。冷却した反応混合物を水(60 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル(0から43%)で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 5-(7-カルバモイル-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (220 mg、46%) を得た。

【0409】

ESI-MS $[M+H-Boc]^+$ ($C_{21}H_{22}F_2N_4O_3$) に対する計算値 317.17 実測値: 317.15.

【0410】

工程3: 3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0411】

【化116】



10

20

30

40

50

MeOH (2 mL) 中の 5-(7-カルバモイル-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 tert-ブチル (220 mg、0.528 mmol) の攪拌溶液に、ジオキサン (5.00 mL) 中 4 M 塩化水素を添加した。反応混合物を 25 °C で 1 時間攪拌した。得られた混合物を真空濃縮して、褐色固体の 3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (182 mg、粗) を得た。

【0412】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{14}F_2N_4O$) に対する計算値 317.11 実測値: 317.15.

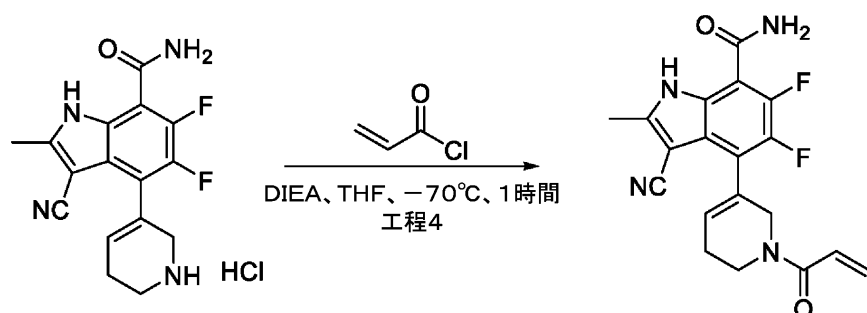
10

【0413】

工程 4: 4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0414】

【化117】



20

THF (6 mL) 中の 3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (160 mg、0.453 mmol) の溶液に、DIEA (293 mg、2.27 mmol) 及び塩化アクリロイル (41 mg、0.453 mmol) を -70 °C で添加した。反応混合物を -70 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (40 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取 HPLC により、次の条件: カラム: XBridge Prep OBD C18 Column、30×150 mm 5 µm; 移動相 A: 水 (50 mmol/L NH_4HCO_3)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 12 分で 5% B から 95% B; 254 nm; RT: 4.33 分で精製して、白色固体の 4-(1-アクリロイル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-3-シアノ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (88 mg、52%) を得た。

30

【0415】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.19 (s, 1H), 8.16–7.94 (m, 2H), 6.98–6.70 (m, 1H), 6.17–6.01 (m, 2H), 5.80–5.63 (m, 1H), 4.41–4.20 (m, 2H), 3.88–3.67 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.44–2.28 (m, 2H).

40

【0416】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{19}H_{16}F_2N_4O_2$) に対する計算値 371.12 実測値: 371.05.

【0417】

実施例 6

(S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

50

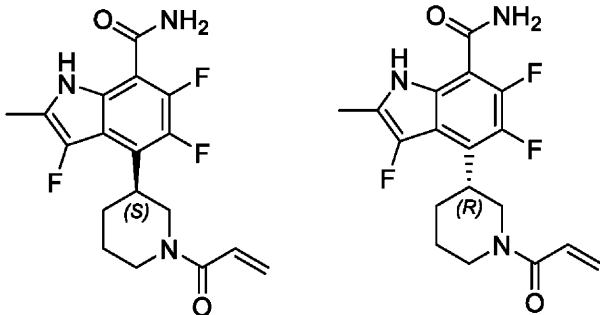
及び

(R) - 4 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 3, 5, 6 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド

(化合物 6 a 及び 6 b) の合成

【0418】

【化118】



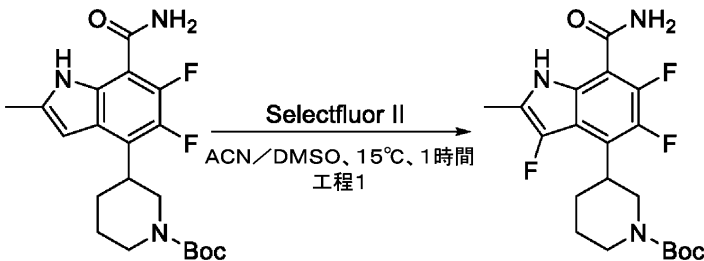
10

工程 1 : 3 - (7 - カルバモイル - 3, 5, 6 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

【0419】

【化119】

20



アセトニトリル (8 mL) 及び DMSO (2 mL) 中の 3 - (7 - カルバモイル - 5, 6 - ジフルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (500 mg、1.27 mmol) の攪拌溶液に、selectfluor II (407 mg、1.27 mmol) を分割して 15 °C で添加した。反応混合物を 15 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 から 53 %) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 3 - (7 - カルバモイル - 3, 5, 6 - トリフルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) イペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (300 mg、粗) を得た。

30

【0420】

ESI - MS $[M + H - tBu]^+$ ($C_{20}H_{24}F_3N_3O_3$) に対する計算値 356.18 実測値 : 356.10.

40

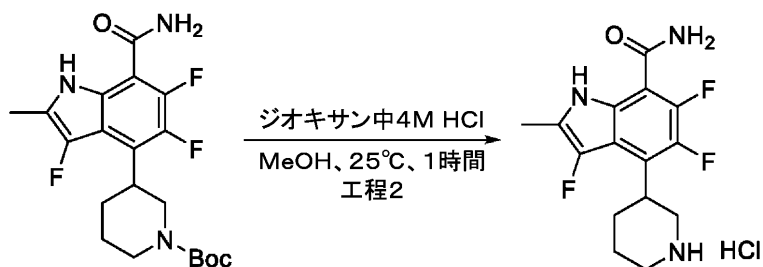
【0421】

工程 2 : 3, 5, 6 - トリフルオロ - 2 - メチル - 4 - (ピペリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 7 - カルボキサミド塩酸塩

【0422】

50

【化 1 2 0】



メタノール（1 mL）中の 3-（7-カルバモイル-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）ピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル（300 mg、粗）の攪拌溶液に、塩化水素（ジオキサン中 4 M、4 mL）を添加した。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の 3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-4-（3-ピペリジル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（220 mg、粗）を得た。

10

【0 4 2 3】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{16}F_3N_3O$) に対する計算値 312.12 実測値：312.10.

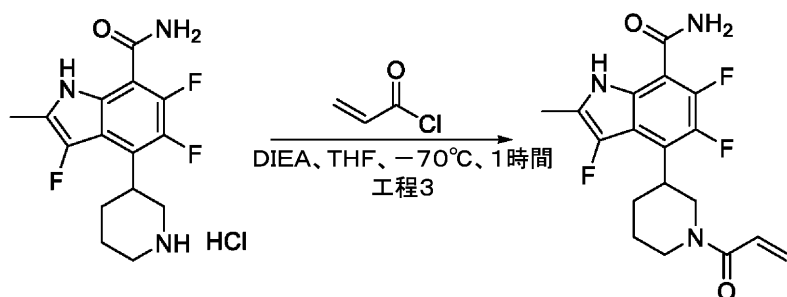
【0 4 2 4】

工程 3：4-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【0 4 2 5】

【化 1 2 1】



30

THF（6 mL）中の 3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-4-（3-ピペリジル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（200 mg、粗）攪拌溶液に、DIEA（223 mg、1.73 mmol）及び塩化アクリロイル（52 mg、0.58 mmol）を -70℃で添加した。反応混合物を -70℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を水（20 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取 HPLC により、次の条件：カラム：Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 μm；移動相 A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ ）、移動相 B：アセトニトリル；流量：60 mL/分；勾配：7 分で 32% B から 53% B；220 nm；RT：5.43 分で精製して、灰白色固体の 4-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（107 mg、3 工程で 23%）を得た。

40

【0 4 2 6】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.96–6.71 (m, 1H), 6.19–6.03 (m, 1H), 5.78–5.52 (m, 1H), 4.54 (t, $J=12.4$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.49 (t, $J=12.4$ Hz, 0.5H), 3.31–3.22 (m, 1H), 3.16–2.97 (m, 1H),

50

2.64 (t, $J=13.4$ Hz, 0.5H), 2.31 (s, 3H), 2.12–1.97 (m, 1H), 1.96–1.87 (m, 1H), 1.86–1.76 (m, 1H), 1.56–1.36 (m, 1H).

【0427】

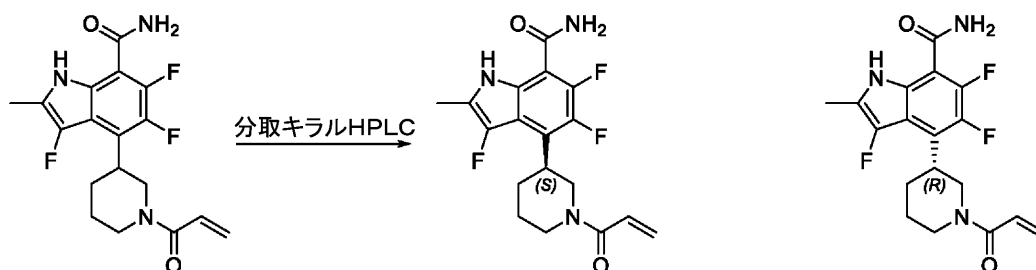
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$) に対する計算値 366.14
実測値: 366.15.

【0428】

工程4: (S)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド及び (R)-4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0429】

【化122】



4-(1-アクリロイルピペリジン-3-イル)-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (90mg) を、分取キラルHPLCにより、次の条件: カラム: CHIRALPAK IG、 2×25 cm、 $5 \mu m$; 移動相A: ヘキサン (0.5% 2M NH_3 -MeOH) - HPLC、移動相B: EtOH - HPLC; 流量: 20 mL/分; 勾配: 26分で50% Bから50% B; 220/254 nmで精製した。

【0430】

保持時間: 12.231分

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.00–6.72 (m, 1H), 6.22–6.05 (m, 1H), 5.79–5.58 (m, 1H), 4.67–4.47 (m, 1H), 4.17 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.50 (t, $J=12.6$ Hz, 0.5H), 3.31–3.22 (m, 1H), 3.18–2.98 (m, 1H), 2.66 (t, $J=12.6$ Hz, 0.5H), 2.33 (s, 3H), 2.17–1.79 (m, 3H), 1.62–1.41 (m, 1H).

【0431】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$) に対する計算値 366.14
実測値: 366.15.

保持時間: 20.421分

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 6.97–6.63 (m, 1H), 6.24–6.01 (m, 1H), 5.80–5.55 (m, 1H), 4.66–4.45 (m, 1H), 4.17 (d, $J=13.2$ Hz, 1H), 3.51 (t, $J=12.6$ Hz, 0.5H), 3.30–3.21 (m, 1H), 3.19–2.97 (m, 1H), 2.66 (t, $J=12.6$ Hz, 0.5H), 2.33 (s, 3H), 2.16–1.77 (m, 3H), 1.65–1.41 (m, 1H).

【0432】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{18}H_{18}F_3N_3O_2$) に対する計算値 366.14
実測値: 366.15.

【0433】

白色固体の（S）-4-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（32.6mg 36%）；白色固体の（R）-4-（1-アクリロイルピペリジン-3-イル）-3,5,6-トリフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（32.2mg、36%）

【0434】

実施例7～19

化合物7～19の合成

以下の表5に示す化合物7～19を、先行するスキーム及び実施例に記載したものと類似の方法に従い、相応して適切な出発材料を用いることにより調製した。

【0435】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表 5 : 化合物 7 ~ 1 9

化合物番号	構造	$^1\text{H NMR}$	LC-MS: m/z (M+H)
7		(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.48-11.33(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.65-7.47(m, 2H), 4.63-4.43(m, 1H), 4.46-4.29(m, 2H), 4.22-3.93(m, 1H), 3.71-3.57(m, 0.5H), 3.31-3.12(m, 1H), 2.83-2.71(m, 0.5H), 2.44-2.37(m, 3H), 2.17-1.78(m, 3H), 1.64-1.36(m, 1H).	362.00, 364.00
8		(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.50-11.35(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.62-7.50(m, 2H), 4.63-4.46(m, 1H), 4.47-4.29(m, 2H), 4.23-3.92(m, 1H), 3.69-3.55(m, 0.5H), 3.30-3.11(m, 1H), 2.82-2.69(m, 0.5H), 2.43-2.37(m, 3H), 2.17-1.74(m, 3H), 1.64-1.36(m, 1H).	362.30, 364.30
9		(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.44(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79-7.40(m, 2H), 7.12-6.73(m, 1H), 6.32-5.99(m, 1H), 5.87-5.48(m, 1H), 4.90-4.38(m, 2.5H), 4.27-3.99(m, 1.5H), 3.62-3.42(m, 0.5H), 3.29-3.02(m, 1H), 2.95-2.77(m, 0.5H), 2.47-2.35(m, 4H), 2.35-2.07(m, 1H).	382.30
10		(300MHz, DMSO- d_6) δ 12.18(s, 1H), 8.11-7.94(m, 2H), 6.95-6.75(m, 1H), 6.19-6.03(m, 1H), 5.75-5.59(m, 1H), 4.59(t, J=9.0Hz, 1H), 4.33-4.04(m, 1H), 3.70-3.49(m, 1.5H), 3.27-3.09(m, 1H), 2.80-2.65(m, 0.5H), 2.55(s, 3H), 2.02(s, 2H), 1.93-1.78(m, 1H), 1.52(s, 1H).	373.10
11		(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.28(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.27-6.69(m, 1), 6.97-6.68(m, 1H), 6.51(s, 1H), 6.11(t, J=14.4Hz, 1H), 5.82-5.53(m, 1H), 4.65-4.37(m, 1H), 4.25-3.91(m, 1H), 3.63(t, J=12.3Hz, 0.5H), 3.27-3.05(m, 2H), 2.76(t, J=12.0Hz, 0.5H), 2.41(s, 3H), 2.29-2.04(m, 1H), 1.95-1.74(m, 2H), 1.65-1.42(m, 1H).	379.15

10

20

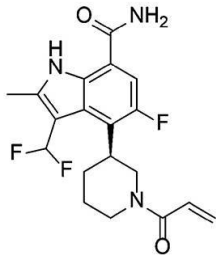
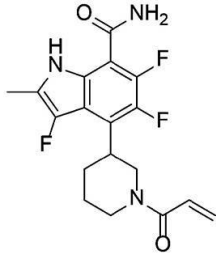
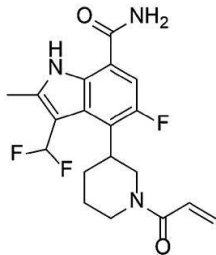
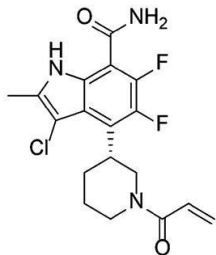
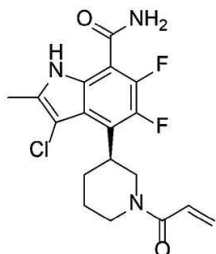
30

40

【0436】

【表 5 - 2】

(表 5 の続き)

化合物番号	構造	¹ HNMR	LC-MS:m/z (M+H)
12		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.25-6.98 (m, 1H), 6.97-6.67 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (t, J=14.7Hz, 1H), 5.80-5.55 (m, 1H), 4.68-4.36 (m, 1H), 4.28-3.97 (m, 1H), 3.63 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 3.28-3.00 (m, 2H), 2.76 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.30-2.06 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.64-1.42 (m, 1H).	379.15
13		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.02-7.73 (m, 2H), 6.96-6.71 (m, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.78-5.52 (m, 1H), 4.54 (t, J=12.4Hz, 1H), 4.15 (d, J=13.2Hz, 1H), 3.49 (t, J=12.4Hz, 0.5H), 3.16-2.97 (m, 1H), 2.64 (t, J=13.4Hz, 0.5H), 2.31 (s, 3H), 2.12-1.97 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.56-1.36 (m, 1H).	366.15
14		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.19-6.69 (m, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.20-6.03 (m, 1H), 5.80-5.52 (m, 1H), 4.69-4.37 (m, 1H), 4.22-3.96 (m, 1H), 3.63 (t, J=12.0Hz, 0.5H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.76 (t, J=12.0Hz, 1H, 0.5H), 2.41 (s, 3H), 2.24-2.08 (m, 1H), 1.94-1.74 (m, 2H), 1.62-1.45 (m, 1H).	380.15
15		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.06-7.71 (m, 2H), 6.99-6.65 (m, 1H), 6.18-5.96 (m, 1H), 5.74-5.57 (m, 1H), 4.71-4.46 (m, 1H), 4.31-3.96 (m, 2H), 3.52 (t, J=11.4Hz, 0.5H), 3.13 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.69 (t, J=12.4Hz, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.16-1.89 (m, 2H), 1.88-1.75 (m, 1H), 1.62-1.38 (m, 1H).	382.10, 384.10
16		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.07-7.74 (m, 2H), 6.96-6.73 (m, 1H), 6.21-6.01 (m, 1H), 5.77-5.58 (m, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.30-3.96 (m, 2H), 3.53 (t, J=11.5Hz, 0.5H), 3.13 (t, J=12.4Hz, 1H), 2.69 (t, J=12.4Hz, 0.5H), 2.35 (s, 3H), 2.14-1.91 (m, 2H), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.59-1.35 (m, 1H).	382.05, 384.05

10

20

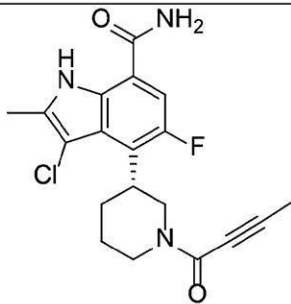
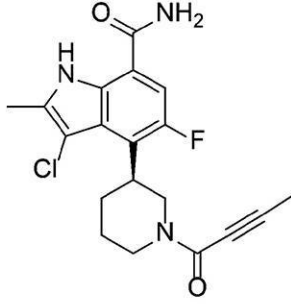
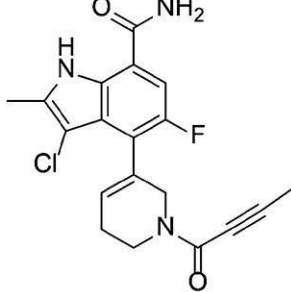
30

40

【0437】

【表 5 - 3】

(表 5 の続き)

化合物番号	構造	^1H NMR	LC-MS: m/z ($M+H$)
17		(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.69-7.41 (m, 2H), 4.54-4.25 (m, 2H), 4.19-3.84 (m, 1H), 3.67-3.47 (m, 0.5H), 3.26-3.00 (m, 1H), 2.71 (t, $J=12.6\text{Hz}$, 0.5H), 2.39 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 3H), 2.13-1.76 (m, 6H), 1.63-1.27 (m, 1H).	376.10, 378.10
18		(300MHz, DMSO- d_6) δ 11.41 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66-7.46 (m, 2H), 4.54-4.29 (m, 2H), 4.26-3.88 (m, 1H), 3.59 (t, $J=11.4\text{Hz}$, 1H, 0.5H), 3.30-3.01 (m, 1H), 2.71 (t, $J=10.8\text{Hz}$, 0.5H), 2.40 (d, $J=3.9\text{Hz}$, 3H), 2.14-1.74 (m, 6H), 1.65-1.33 (m, 1H).	376.10, 378.10
19		(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.47-11.30 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.70-7.42 (m, 2H), 5.89-5.71 (m, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.13 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.69 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 2.40-2.15 (m, 5H), 2.07 (s, 2H), 1.96 (s, 1H).	374.10, 376.10

10

20

30

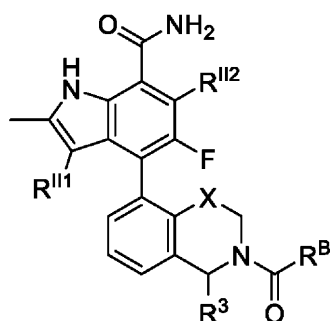
40

【0438】

式 (II) の化合物の調製

【0439】

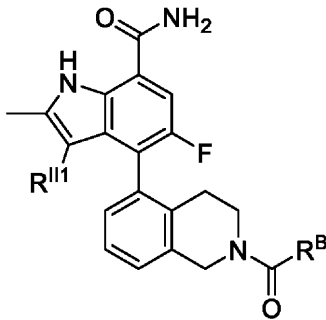
【化123】



×がCH₂であり、R³がHであり、R^{II2}がHである式 (II) の化合物の調製
【0440】

50

【化 1 2 4】



10

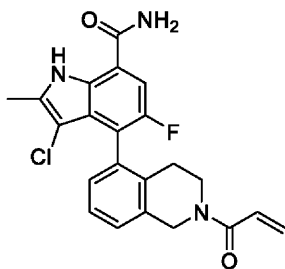
【0 4 4 1】

実施例 2 0

4-（2-アクリロイル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（化合物 20 a）の合成

【0 4 4 2】

【化 1 2 5】



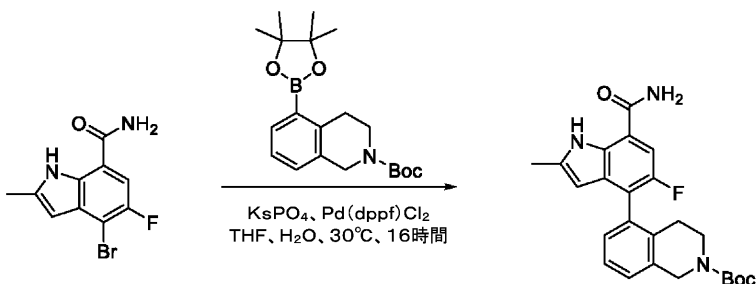
20

工程 1：5-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸 tert-ブチル

【0 4 4 3】

【化 1 2 6】

30



テトラヒドロフラン（16 mL）及び水（4.0 mL）中の 4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（2.0 g、7.38 mmol）、tert-ブチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸（2.70 g、7.38 mmol）、リン酸カリウム（4.70 g、22.1 mmol）、及び Pd（dppf）Cl₂（540 mg、0.738 mmol）の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下 30 °C で 16 時間攪拌し、次いで水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3 × 50 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中 45 % 酢酸エチル）により精製して、黄色固体の 5-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）-3, 4-ジ

40

50

ヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸tert-ブチル (2.50 g、80%) を得た。

【0444】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.60–7.47 (m, 2H), 7.32–7.23 (m, 2H), 7.16–7.13 (m, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.64–4.49 (m, 2H), 3.55–3.43 (m, 2H), 2.39–2.30 (m, 5H), 1.05 (s, 9H) .

【0445】

ESI-MS [M+H] + ($\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_3$) に対する計算値 424.20, 実測値: 424.15.

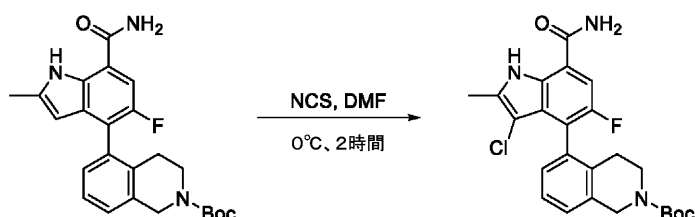
10

【0446】

工程2: 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸tert-ブチル

【0447】

【化127】



20

N, N-ジメチルホルムアミド (30.0 mL) 中の 5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸tert-ブチル (3.0 g、7.08 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (1.00 g、7.79 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (80 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 60 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (60 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 45% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸tert-ブチル (2.30 g、71%) を得た。

30

【0448】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.42 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70–7.56 (m, 2H), 7.28–7.20 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.49–3.34 (m, 2H), 2.40–2.22 (m, 5H), 1.38 (s, 9H) .

40

【0449】

ESI-MS [M+H-Boc] + ($\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClFN}_3\text{O}_3$) に対する計算値 358.16, 360.16; 実測値: 358.05, 360.05

【0450】

工程3: 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0451】

50

【化 1 2 8】



5-（7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）-3,4-ジヒドロイソキノリン-2（1H）-カルボン酸 *tert*-ブチル（2.30g、5.02mmol）及びジオキサン（20mL）中4.0M塩化水素の混合物を20℃で2時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を飽和水性重炭酸ナトリウム（150mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100mL）で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色固体の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（1.70g）を得た。

10

【0452】

ESI-MS $[M+H]^+$ （ $C_{19}H_{17}ClFN_3O$ ）に対する計算値358.16, 360.16；実測値：358.10, 360.10。

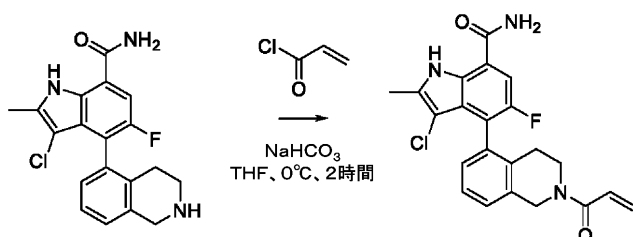
【0453】

工程4：4-（2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（化合物20a）

20

【0454】

【化 1 2 9】



30

テトラヒドロフラン（16mL）及び水（4.0mL）中の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-（1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（1.70g、4.75mmol）の混合物に、重炭酸ナトリウム（1.20g、14.3mmol）及び塩化アクリロイル（430mg、4.75mmol）を0℃で添加した。反応混合物を0℃で2時間撹拌した。反応混合物を水（50mL）で希釈し、酢酸エチル（3×50mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（50mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中75%酢酸エチル）により精製して、白色固体の4-（2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（1.20g、51%）を得た。

40

【0455】

^1H NMR（300MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.45（s, 1H）, 8.19（s, 1H）, 7.73-7.56（m, 2H）, 7.38-7.22（m, 2H）, 7.17-7.08（m, 1H）, 6.98-6.75（m, 1H）, 6.17-6.11（m, 1H）, 5.78-5.62（m, 1H）, 4.87（s, 0.8H）, 4.76（s, 1.2H）, 3.77-3.56（m, 2H）, 2.43-2.35（m, 5H）。

50

【0456】

ESI-MS $[M+H]^+$ + ($C_{22}H_{19}ClFN_3O_2$) に対する計算値 412.11, 414.11; 実測値: 412.05, 414.05.

【0457】

工程5:

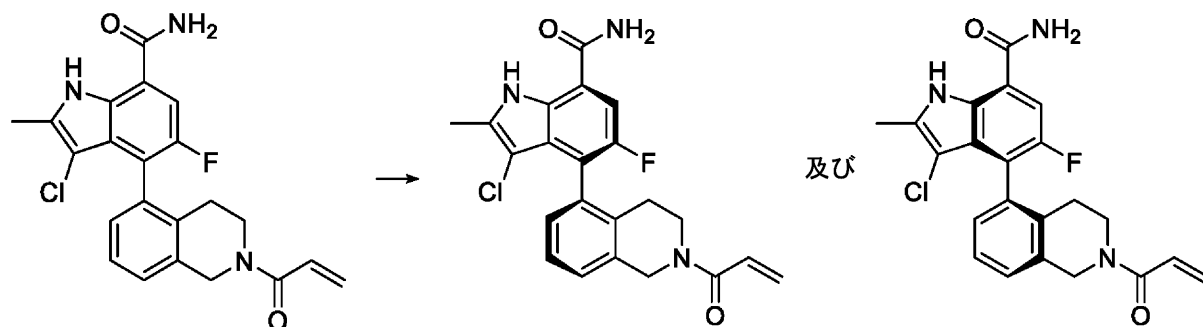
異性体 (R) - 4 - (2 - アクリロイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (化合物 20b) 及び

(S) - 4 - (2 - アクリロイル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 5 - イル) - 3 - クロロ - 5 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (化合物 20c) の分離:

10

【0458】

【化130】



化合物20b(R)

化合物20c(S)

20

2つのアトロプ異性体を分取キラルHPLCにより分離させた (試料量 = 1.2 g、カラム: CHIRALPAK IC (2 × 25 cm、5 μm); 移動相 A: ヘキサン (0.5% 2M NH₃-MeOH)、移動相 B: EtOH; 流量: 2.0 mL/分; 勾配: 30% B、アイソクラティック、16分; 220/254 nm)。

【0459】

化合物 20b: 保持時間 = 9.807 分 (530 mg)

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67–7.63 (m, 2H), 7.32–7.25 (m, 2H), 7.13–7.11 (m, 1H), 6.98–6.75 (m, 1H), 6.17–6.11 (m, 1H), 5.75–5.65 (m, 1H), 4.87 (s, 0.8H), 4.76 (s, 1.2H), 3.78–3.59 (m, 2H), 2.41–2.35 (m, 5H).

【0460】

ESI-MS $[M+H]^+$ + ($C_{22}H_{19}ClFN_3O_2$) に対する計算値 412.11, 414.11; 実測値: 412.10, 414.10.

【0461】

化合物 20c: 保持時間 = 12.634 分 (515 mg)

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68–7.64 (m, 2H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.13–7.11 (m, 1H), 6.94–6.75 (m, 1H), 6.17–6.11 (m, 1H), 5.75–5.65 (m, 1H), 4.87 (s, 0.8H), 4.76 (s, 1.2H), 3.76–3.59 (m, 2H), 2.41–2.35 (m, 5H).

【0462】

ESI-MS $[M+H]^+$ + ($C_{22}H_{19}ClFN_3O_2$) に対する計算値 412.11, 414.11; 実測値: 412.10, 414.10.

50

【 0 4 6 3 】

化合物 2 0 d ~ 2 0 i

以下の列挙する化合物 2 0 d ~ 2 0 i を、先行するスキーム及び実施例に記載したものと類似の方法に従い、相応して適切な出発材料を用いることにより調製した（N A = 該当なし）。

【 0 4 6 4 】

【表 6 - 1】

表 6 : 化合物 2 0 D ~ 2 0 I

化合物番号	構造	¹ H NMR	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺
20d		NA	396. 10
20e		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10. 93(s, 1H), 8. 15(s, 1H), 7. 64-7. 58(m, 2H), 7. 31-7. 19(m, 3H), 6. 97-6. 80(m, 1H), 6. 17-6. 12(m, 1H), 5. 75-5. 67(m, 1H), 4. 87-4. 71(m, 2H), 3. 76-3. 57(m, 2H), 2. 54-2. 47(m, 2H), 2. 33(s, 3H)	396. 10
20f		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10. 93(s, 1H), 8. 16(s, 1H), 7. 64-7. 58(m, 2H), 7. 31-7. 19(m, 3H), 6. 97-6. 80(m, 1H), 6. 17-6. 12(m, 1H), 5. 75-5. 67(m, 1H), 4. 87-4. 71(m, 2H), 3. 76-3. 55(m, 2H), 2. 54-2. 46(m, 2H), 2. 32(s, 3H)	396. 10

【 0 4 6 5 】

10

20

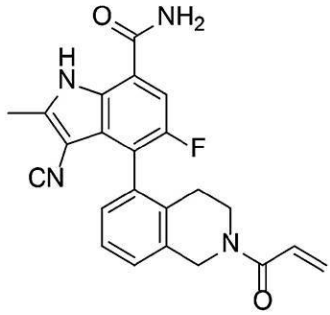
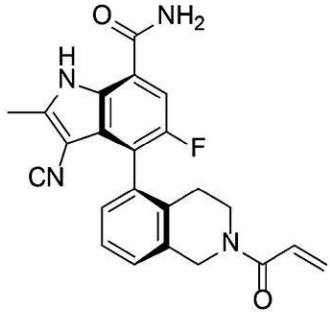
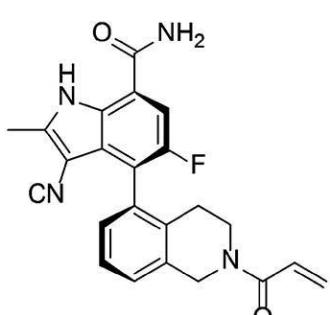
30

40

50

【表 6 - 2】

(表 6 の続き)

化合物番号	構造	¹ H NMR	ESI-MS: m/z [M+H] ⁺
20g		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.83-7.69(m, 2H), 7.41-7.25(m, 2H), 7.22-7.12(m, 1H), 6.97-6.75(m, 1H), 6.15(dd, J=16.5, 2.1Hz, 1H), 5.75-5.60(m, 1H), 4.96-4.61(m, 2H), 3.83-3.51(m, 2H), 2.54(s, 3H), 2.46-2.27(m, 2H).	403.15
20h		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.86-7.70(m, 2H), 7.40-7.26(m, 2H), 7.18-7.11(m, 1H), 6.97-6.75(m, 1H), 6.15(dd, J=16.5, 2.4Hz, 1H), 5.80-5.64(m, 1H), 4.96-4.60(m, 2H), 3.84-3.51(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.47-2.30(m, 2H).	403.15, 405.15
20i		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.14(s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.85-7.70(m, 2H), 7.37-7.26(m, 2H), 7.22-7.11(m, 1H), 6.97-6.75(m, 1H), 6.15(dd, J=16.5, 2.4Hz, 1H), 5.79-5.63(m, 1H), 4.97-4.62(m, 2H), 3.83-3.53(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.46-2.38(m, 2H).	403.10, 405.10

10

20

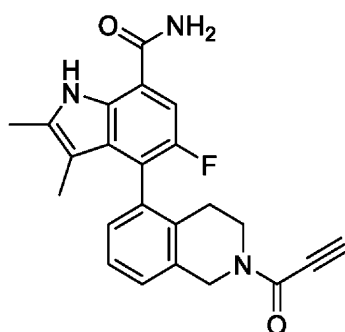
30

【0466】

化合物 20j : 5-フルオロ-2,3-ジメチル-4-(2-プロピオロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0467】

【化131】



40

化合物 1j を、類似の手順に従い、塩化アクリロイルの代わりに塩化プロピオロイルを使用して調製した。

【0468】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.84 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60–7.45 (m, 2H), 7.38–7.28 (m, 2H), 7.17–7.10 (m, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81–4.70 (m, 1H), 4.68–4.50 (m, 1H), 4.00–3.51 (m, 2H), 2.47–2.32 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.46–1.35 (m, 3H).

【0469】

ESI-MS $[M+H]^+ m/z = 390.15$

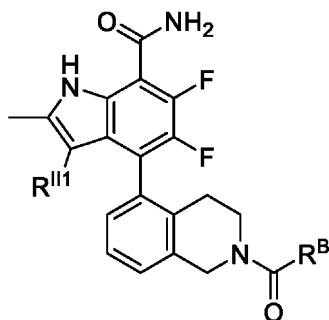
【0470】

×が CH_2 であり、 R^3 がHであり、 $\text{R}^{\text{II}2}$ がFである式(I I)の化合物の調製

【0471】

10

【化132】



20

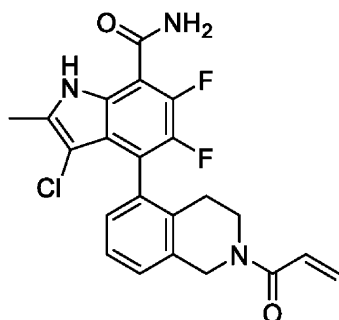
【0472】

実施例 21

4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 21a) の調製

【0473】

【化133】



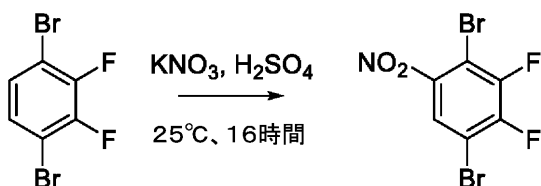
30

工程 1: 1,4-ジブロモ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン

【0474】

40

【化134】



濃硫酸 (200 mL) 中の 1,4-ジブロモ-2,3-ジフルオロベンゼン (25.0 g、91.95 mmol) の溶液に、硝酸カリウム (11.0 g、108.8 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水 (1 L)

50

に注ぎ入れ、0℃で30分間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、濾過ケーキを水で洗浄し、減圧乾燥させて、黄色固体の1,4-ジブロモ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(27.0g、92%)を得た。

【0475】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 (dd, $J=6.0, 2.4$ Hz, 1H) .

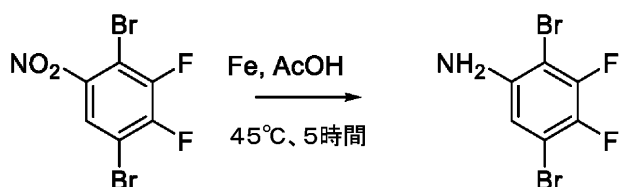
【0476】

工程2: 2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロアニリン

【0477】

【化135】

10



酢酸(260mL)中の1,4-ジブロモ-2,3-ジフルオロ-5-ニトロベンゼン(27.0g、85.21mmol)の溶液に、鉄粉(47.6g、852.0mmol)を添加した。反応混合物を45℃で5時間攪拌した。冷却した反応混合物を濾過した。濾液を氷水(500mL)に注ぎ入れ、濾過した。濾過ケーキを水(300mL)で洗浄し、減圧乾燥させて、黄色固体の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロアニリン(23.0g、収率94%)を得た。

20

【0478】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 6.88 (dd, $J=6.0, 2.4$ Hz, 1H), 5.74 (brs, 2H) .

【0479】

工程3: 2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン

【0480】

【化136】

30



酢酸(250mL)中の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロアニリン(23.0g、80.17mmol)の溶液に、N-ヨードスクシンイミド(19.84g、88.18mmol)を添加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を氷水(500mL)に注ぎ入れ、濾過した。濾過ケーキを水(100mL)で洗浄し、減圧乾燥させた。粗生成物を、石油エーテル中の酢酸エチル(0から5%)で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、灰白色固体の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン(30.0g、90%)を得た。

40

【0481】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 5.63 (s, 2H) .

【0482】

ESI-MS $[\text{M}-\text{H}]^-$ ($\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_2\text{F}_2\text{IN}$) に対する計算値409.76, 411.75, 413.75 実測値: 409.75, 411.75, 413.70 .

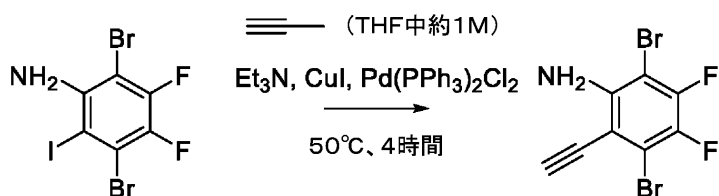
【0483】

工程4: 2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-(プロパー-1-イン-1-イル)アニリン

50

【0484】

【化137】



トリエチルアミン（365 mL）中の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-ヨードアニリン（30.0 g、72.68 mmol）、ヨウ化銅（I）（2.77 g、14.54 mmol）、及びPd(PPh₃)₂Cl₂（5.12 g、7.27 mmol）の混合物に、プロパー-1-イン（THF中1 M、364 mL）を窒素下で添加した。反応混合物を密封フラスコ中50°Cで4時間撹拌した。冷却した反応混合物を水（300 mL）でクエンチし、酢酸エチル（300 mL×3）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0から10%）で溶出させるシリカゲルへのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-(プロパー-1-イン-1-イル)アニリン（20.0 g、84%）を得た。

10

【0485】

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 5.79（s, 2H）, 2.18（s, 3H）。

20

【0486】

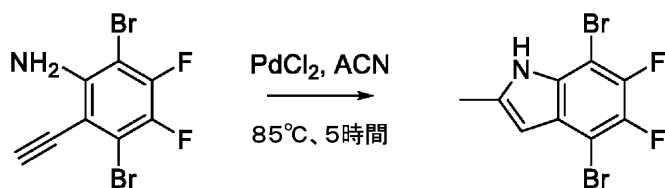
ESI-MS [M-H]⁻（C₉H₅Br₂F₂N）に対する計算値321.88, 323.87, 325.87 実測値：322.00, 324.00, 326.00。

【0487】

工程5：4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール

【0488】

【化138】



30

アセトニトリル（400 mL）中の2,5-ジブロモ-3,4-ジフルオロ-6-(プロパー-1-イン-1-イル)アニリン（20.0 g、61.55 mmol）及びPdCl₂（1.09 g、6.15 mmol）の混合物を脱気し、窒素で3回詰め戻し、85°Cで5時間撹拌した。冷却した反応混合物を真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0から10%）で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール（17.0 g、85%）を得た。

40

【0489】

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.75（s, 1H）, 6.28（s, 1H）, 2.41（s, 3H）。

【0490】

ESI-MS [M-H]⁻（C₉H₅Br₂F₂N）に対する計算値321.88, 323.87, 325.87 実測値：321.80, 323.80, 325.80。

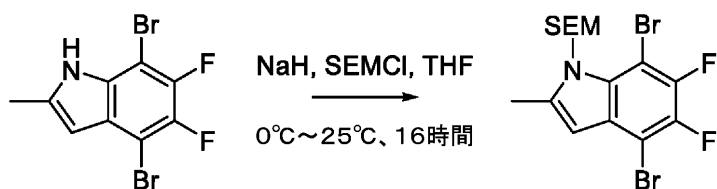
【0491】

工程6：4,7-ジブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール

50

【0492】

【化139】



THF (200 mL) 中の 4, 7-ジブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール (10.0 g、30.77 mmol) 中の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (1.60 g、40.01 mmol、60%) を 0°C で添加した。この温度で 1 時間攪拌した後、2-(トリメチルシリル) エトキシメチルクロリド (7.70 g、46.16 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) でクエンチし、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 から 10%) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色油状の 4, 7-ジブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル-1H-インドール (12.3 g、87%) を得た。

【0493】

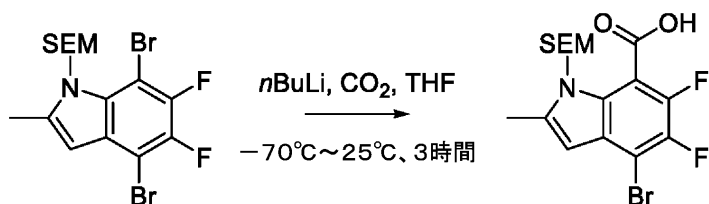
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.42 (s, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.55 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 0.83 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), -0.08 (s, 9H)。

【0494】

工程 7: 4-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル-1H-インドール-7-カルボン酸

【0495】

【化140】



THF (130 mL) 中の 4, 7-ジブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル-1H-インドール (12.3 g、27.03 mmol) の溶液に、*n*-ブチルリチウム (*n*-ヘキサン中 2.5 M、13 mL、32.5 mmol) を窒素下 -70°C で添加した。この温度で 0.5 時間、0°C で 0.5 時間攪拌した後、反応混合物を -70°C に冷却し、二酸化炭素で 30 分間バブリングした。25°C で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (100 mL) でクエンチし、ジクロロメチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、黄色油状の 4-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (11.4 g、粗) を得た。

【0496】

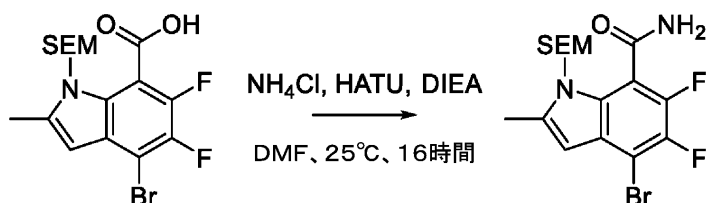
ESI-MS $[M-H]^-$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{BrF}_2\text{NO}_3\text{Si}$) に対する計算値 418.04, 420.03 実測値: 417.95, 419.95。

【0497】

工程 8: 4-ブロモ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0498】

【化141】



DMF (100 mL) 中の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)インドール-7-カルボン酸 (11.4 g、27.12 mmol) 及び塩化アンモニウム (2.18 g、40.68 mmol) の攪拌混合物に、HATU (12.38 g、32.55 mmol) 及び DIEA (17.53 g、135.61 mmol) を 0°C で添加した。25°C で 16 時間攪拌した後、反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL × 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 から 50 %) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (6.3 g、55 %) を得た。

10

【0499】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.42 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.81 (t, $J=8.1$ Hz, 2H), -0.06 (s, 9H)。

20

【0500】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{BrF}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}$) に対する計算値 419.05, 421.05 実測値: 419.20, 421.20。

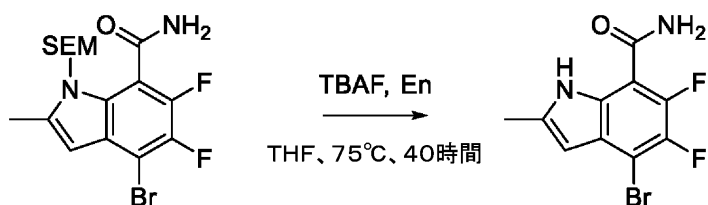
【0501】

工程 9: 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

30

【0502】

【化142】



混合物を THF (60 mL) 中の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (6.3 g、15.02 mmol)、TBAF (THF 中 1 M、150 mL、150.2 mmol)、及びエタン-1,2-ジアミン (30 mL、450.6 mmol) の混合物を 75°C で 40 時間攪拌した。反応混合物を 0°C に冷却し、2 M 塩酸で pH = 4 まで酸性化した。沈殿物を濾過により収集し、水 (100 mL) で洗浄し、減圧乾燥させて、黄色固体の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (3.5 g、80 %) を得た。

40

【0503】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.38 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 2.40 (s, 3H)。

【0504】

50

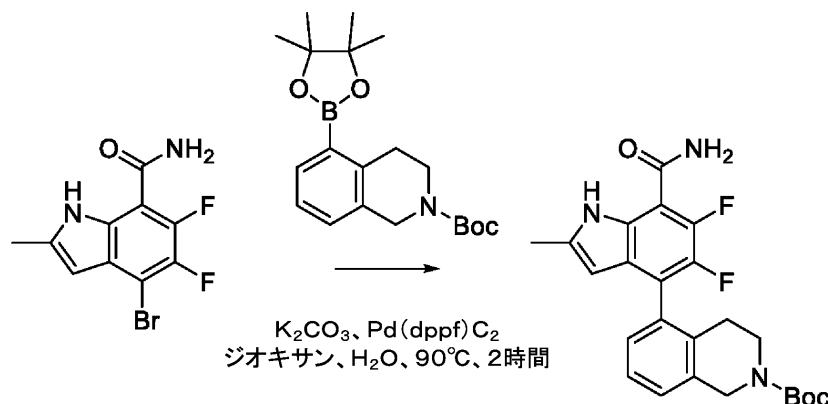
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{10}H_7BrF_2N_2O$) に対する計算値 288.97, 290.97 実測値: 288.95, 290.95.

【0505】

工程10: 5-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0506】

【化143】



10

20

ジオキサン (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の 4-ブロモ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (250 mg、0.864 mmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (373 mg、1.04 mmol)、炭酸カリウム (359 mg、2.59 mmol)、及び $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ (71 mg、0.086 mmol) の混合物を脱気し、窒素で5回詰め戻し、 $90^\circ C$ で2時間撹拌した。冷却した反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 から 38 %) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体の 5-(7-カルバモイル-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル (340 mg、89 %) を得た。

30

【0507】

^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.11 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.40–7.22 (m, 2H), 7.17 (dd, $J=6.9, 2.1$ Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.70–4.44 (m, 2H), 3.91 (s, 1H), 3.56–3.44 (m, 1H), 3.40–3.35 (m, 1H), 2.43–2.38 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

40

【0508】

ESI-MS $[M+H-tBu]^+$ ($C_{24}H_{25}F_2N_3O_3$) に対する計算値 386.19 実測値: 386.15.

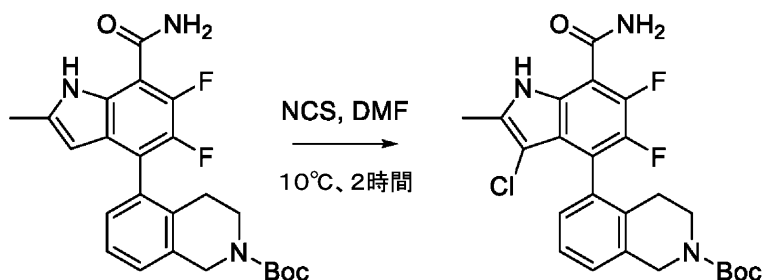
【0509】

工程11: 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0510】

50

【化 1 4 4】



DMF (5 mL) 中の 5-(7-カルバモイル-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチル (250 mg、0.566 mmol) の溶液に、NCS (91 mg、0.679 mmol) を 0°C で添加した。10°C で 2 時間攪拌した後、反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取 TLC (石油エーテル中 30% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、74%) を得た。

【0511】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.01–7.95 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 2H), 7.17–7.11 (m, 1H), 4.66–4.52 (m, 2H), 3.52–3.43 (m, 2H), 2.45–2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【0512】

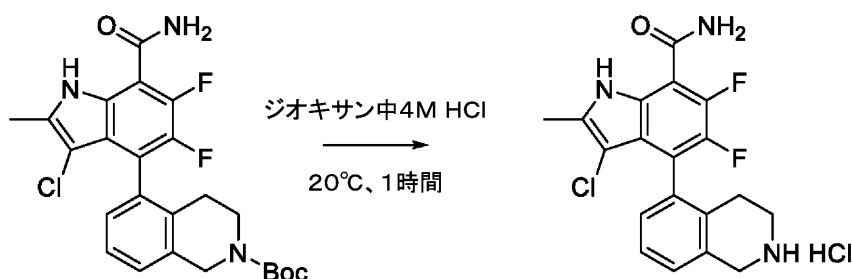
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}-\text{tBu}]^+$ ($\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_3$) に対する計算値 420.15, 422.15 実測値: 420.05, 422.05。

【0513】

工程 12: 3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0514】

【化 1 4 5】



5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチル (240 mg、0.504 mmol) 及び塩化水素 (ジオキサン中 4M、5 mL) の混合物を 2 時間 20°C で攪拌した。混合物を真空濃縮して、褐色固体の 3-クロロ-5, 6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg、粗) を得た。

【0515】

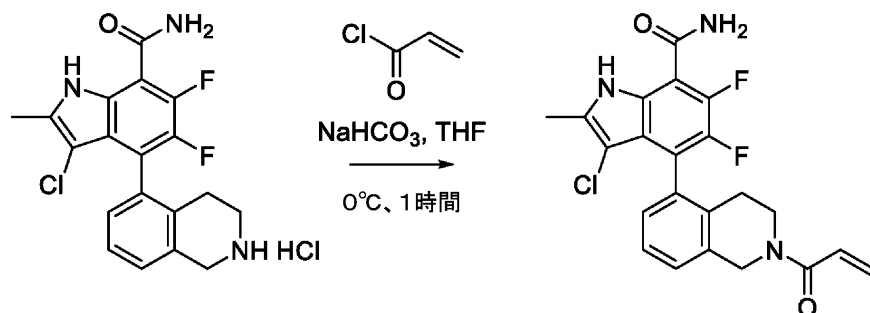
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}$) に対する計算値 376.09, 378.09 実測値: 376.05, 378.05。

【0516】

工程 13：4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0517】

【化146】



10

テトラヒドロフラン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-4-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (200 mg、0.485 mmol) の混合物に、重炭酸ナトリウム (204 mg、2.43 mmol) 及び塩化アクリロイル (44 mg、0.485 mmol) を 0°C で添加した。1 時間 0°C で攪拌した後、反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取 HPLC、次の条件：カラム：XBridge Prep OBD C18 Column、30×150 mm 5 µm；移動相 A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B：アセトニトリル；流量：60 mL/分；勾配：7 分で 30% B から 60% B；220 nm；Rt：6.32 分で精製して、白色固体の 4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (80 mg、38%) を得た。

20

【0518】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.35–7.29 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 1H), 6.97–6.77 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.74–5.66 (m, 1H), 4.89–4.75 (m, 2H), 3.78–3.60 (m, 2H), 2.46–2.34 (m, 2H), 2.31 (s, 3H)。

30

【0519】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₂H₁₈ClF₂N₃O₂) に対する計算値 430.11, 432.11 実測値：430.05, 432.05。

【0520】

工程 14：異性体の分離：

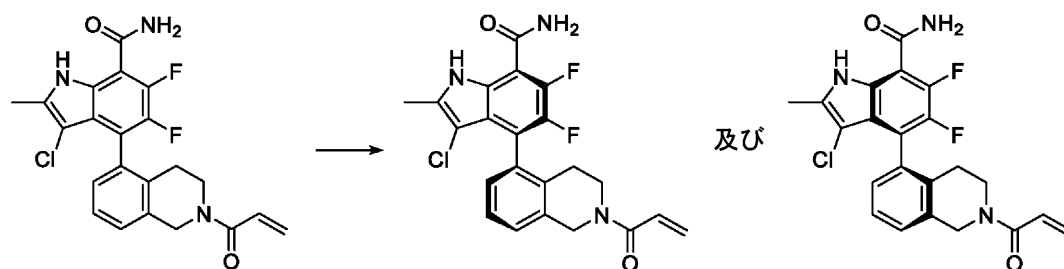
40

(R)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 21b) 及び (S)-4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 21c)：

【0521】

50

【化 1 4 7】



化合物21b(R)

化合物21c(S)

10

【0 5 2 2】

4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドの2つのアトロプ異性体を、分取キラルHPLCにより、本明細書に記載の手順に従って分離させた：

【0 5 2 3】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.05–7.96 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 1H), 6.98–6.75 (m, 1H), 6.20–6.10 (m, 1H), 5.75–5.65 (m, 1H), 4.95–4.67 (m, 2H), 3.81–3.57 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). LC-MS: m/z = 430.05, 432.05 [M+H] $^+$.

20

【0 5 2 4】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.02–7.97 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 2H), 7.18–7.13 (m, 1H), 6.98–6.76 (m, 1H), 6.15 (dd, J = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 5.75–5.66 (m, 1H), 4.88–4.77 (m, 2H), 3.77–3.62 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H). LC-MS: m/z = 430.05, 432.05 [M+H] $^+$.

30

【0 5 2 5】

化合物 21 d ~ 21 e

化合物 21 d 及び 21 e を、先行するスキーム及び実施例に記載したものと類似の方法に従い、相応して適切な出発材料を用いることにより調製した。

【0 5 2 6】

40

50

【表 7】

表 7：化合物 2 1 D 及び 2 1 E

化合物番号	構造	¹ H NMR	LC-MS:m/z [M+H]
21d		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02(s, 1H), 8.07-7.84(m, 2H), 7.39-7.28(m, 2H), 7.27-7.17(m, 1H), 7.01-6.75(m, 1H), 6.24-6.09(m, 1H), 5.81-5.62(m, 1H), 4.96-4.70(m, 2H), 3.81-3.53(m, 2H), 2.69-2.51(m, 2H), 2.27(s, 3H).	414.10
21e		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.26(s, 1H), 8.09(d, J=6.0Hz, 2H), 7.43-7.30(m, 2H), 7.23-7.16(m, 1H), 6.99-6.74(m, 1H), 6.15(dd, J=16.5, 2.1Hz, 1H), 5.77-5.66(m, 1H), 4.96-4.64(m, 2H), 3.88-3.56(m, 2H), 2.50-2.38(m, 5H).	421.35

10

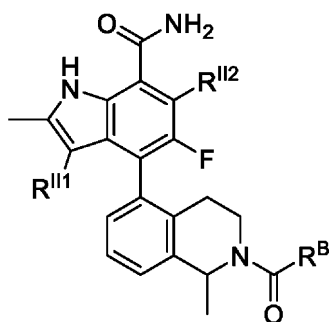
20

【0527】

×がCH₂であり、R³がMEである式(II)の化合物の調製

【0528】

【化148】



30

【0529】

実施例 22

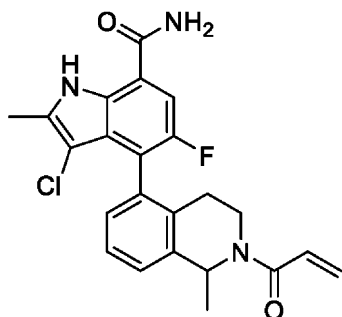
4-(2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(化合物22a)の合成

40

【0530】

50

【化 1 4 9】

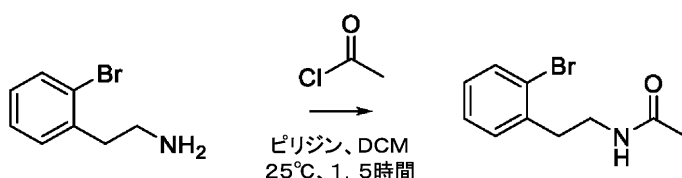


10

工程 1：N-（2-ブロモフェニル）アセトアミド

【0 5 3 1】

【化 1 5 0】



20

DCM（25 mL）及びピリジン（50 mL）中の2-（2-ブロモフェニル）エタン-1-アミン（5.0 g、25.0 mmol）の攪拌溶液に、塩化アセチル（1.96 g、24.99 mmol）を0℃で滴下した。添加後、反応混合物を1.5時間25℃で攪拌した。反応混合物を水（50 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水（30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。濃縮物を、シリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン中5%メタノール）により精製して、黄色油状のN-（2-ブロモフェニル）アセトアミド（4.8 g、79%）を得た。

【0 5 3 2】

^1H NMR（300 MHz，DMSO- d_6 ） δ 7.96（s，1H），7.59（d， $J=6.0$ Hz，1H），7.35–7.28（m，2H），7.19–7.13（m，1H），3.31–3.20（m，2H），2.84–2.80（m，2H），1.78（s，3H）。

30

【0 5 3 3】

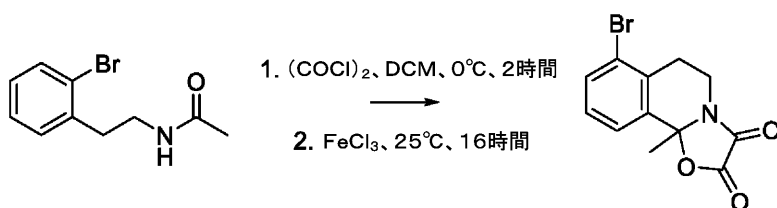
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}$ ）に対する計算値242.01，244.01；実測値：242.10，244.10。

【0 5 3 4】

工程 2：7-ブロモ-10b-メチル-6，10b-ジヒドロ-5H-オキサゾロ[2，3-a]イソキノリン-2，3-ジオン

【0 5 3 5】

【化 1 5 1】



40

DCM（70 mL）中のN-（2-ブロモフェニル）アセトアミド（5.0 g、20.7 mmol）の溶液に、塩化オキサリル（4.72 g、37.2 mmol）を0℃で滴

50

下した。混合物を、0℃で2時間、その後25℃で3時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、FeCl₃ (4.02 g、24.8 mmol) を分割して添加した。反応混合物を25℃に温まらせ、16時間攪拌した。反応混合物を12 M水性アンモニア (50 mL) で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色固体の7-ブロモ-10b-メチル-6, 10b-ジヒドロ-5H-オキサゾロ [2, 3-a] イソキノリン-2, 3-ジオン (6.0 g) を得て、これを精製せずに使用した。

【0536】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₂H₁₀BrNO₃) に対する計算値 295.98, 297.98; 実測値: 296.05, 298.05.

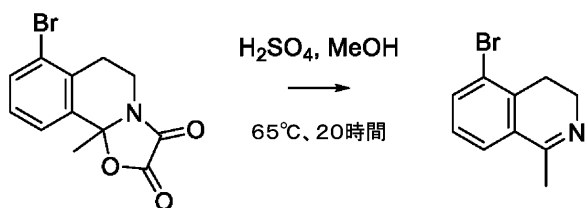
10

【0537】

工程3: 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン

【0538】

【化152】



20

メタノール (150 mL) 中の7-ブロモ-10b-メチル-6, 10b-ジヒドロ-5H-オキサゾロ [2, 3-a] イソキノリン-2, 3-ジオン (6.0 g、20.3 mmol) の溶液に、濃硫酸 (1.99 g、20.3 mmol) を添加した。反応混合物を65℃で20時間加熱した。反応混合物を、12 M水性アンモニアを用いて0℃で希釈した。メタノールを減圧下で除去した。残留物を水 (30 mL) で希釈し、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色油状の5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン (3.9 g、86%) を得た。

【0539】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32–7.28 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 2H), 2.71–2.67 (m, 2H), 2.31–2.30 (m, 3H).

30

【0540】

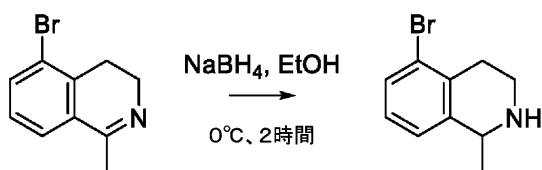
ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₂H₁₀BrNO₃) に対する計算値 224.00, 226.00; 実測値: 224.10, 226.10.

【0541】

工程4: 5-ブロモ-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン

【0542】

【化153】



40

エタノール (100 mL) 中の5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン (3.9 g、17.4 mmol) の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (658 mg、17.4 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、水 (100 mL

50

)で希釈し、DCM (3×100 mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン (100 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色固体の5-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2.75 g、70%)を得た。

【0543】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.18 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.12–7.01 (mf, 1 H), 3.93–3.87 (m, 1 H), 3.30 (brs, 1 H), 3.15–3.11 (m, 1 H), 2.88–2.76 (m, 1 H), 2.61–2.57 (m, 2 H), 1.33 (d, $J=6.6$ Hz, 3 H).

【0544】

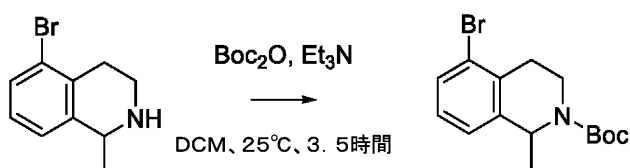
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrN}$) に対する計算値 226.02, 228.02; 実測値: 226.15, 228.11.

【0545】

工程5: 5-ブロモ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0546】

【化154】



DCM (75 mL) 中の5-ブロモ-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (2.75 g、12.2 mmol) 及びトリエチルアミン (3.69 g、36.5 mmol) の溶液に、二炭酸ジ-tert-ブチル (2.65 g、12.2 mmol) を添加した。反応混合物を3時間25°Cで攪拌し、水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中7%酢酸エチル) により精製して、白色固体の5-ブロモ-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチル (3.1 g、78%) を得た。

【0547】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.48 (d, $J=7.8$ Hz, 1 H), 7.28 (d, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.21–7.10 (m, 1 H), 5.24–4.96 (m, 1 H), 4.13–3.97 (m, 1 H), 3.27–3.06 (m, 1 H), 2.86–2.73 (m, 1 H), 2.69–2.57 (m, 1 H), 1.46–1.37 (m, 12 H).

【0548】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}-\text{Boc}]^+$ ($\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrNO}_2$) に対する計算値 226.07, 228.07; 実測値: 226.05, 228.05.

【0549】

工程6: 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 tert-ブチル

【0550】

10

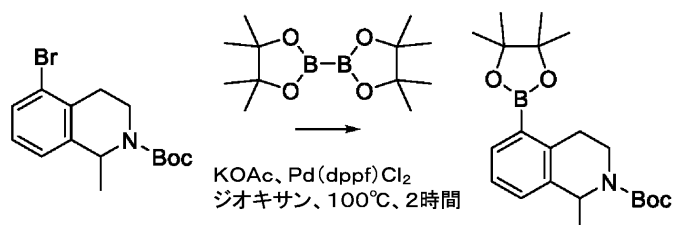
20

30

40

50

【化 1 5 5】



1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H)-カルボン酸 (3.5 g、10.7 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) (3.27 g、12.9 mmol)、Pd (dppf) Cl₂・DCM (876 mg、1.07 mmol)、及び酢酸カリウム (3.16 g、32.2 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下 100°C で 2 時間加熱した。冷却した反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 60% 酢酸エチル) により精製して、黄色油状の 1-メチル-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル (4.0 g、89%) を得た。

【0551】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.52 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.21–7.14 (m, 1H), 5.12–4.96 (m, 1H), 3.97–3.81 (m, 1H), 3.29–3.03 (m, 2H), 2.93–2.88 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.29 (s, 12H).

【0552】

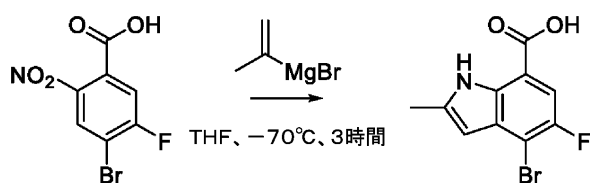
ESI-MS [M + H - Boc]⁺ (C₂₁H₃₂BN₂O₄) に対する計算値 274.24, 実測値: 274.25.

【0553】

工程 7: 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸

【0554】

【化 1 5 6】



THF (200 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (17 g、64.4 mmol) の攪拌溶液に、プロパー-1-エン-2-イルマグネシウムブロミド (451 mL、225 mmol、THF 中 0.5 M) を窒素下 -70°C で滴下した。添加後、反応混合物を -70°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (500 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色固体の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (17.5 g) を得た。固体を精製せずに持ち越した。

【0555】

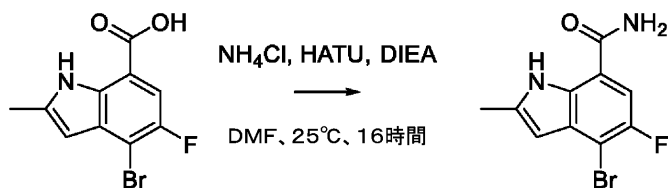
ESI-MS [M - H]⁻ (C₁₀H₇BrFNO₂) に対する計算値 269.96, 271.96; 実測値: 270.25, 272.25.

【0556】

工程8：4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0557】

【化157】



10

DMF (200 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (17.5 g、64.4 mmol)、塩酸アンモニア (5.17 g、96.6 mmol)、及びHATU (29.4 g、77.3 mmol) の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (25.0 g、193 mmol) を添加した。反応混合物を25°Cで16時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×300 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中50%酢酸エチル) により精製して、黄色固体の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (3.8 g、22%) を得た。

20

【0558】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63–7.53 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (s, 3H)。

【0559】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrFN}_2\text{O}$) に対する計算値 270.98, 272.98; 実測値: 270.90, 272.90。

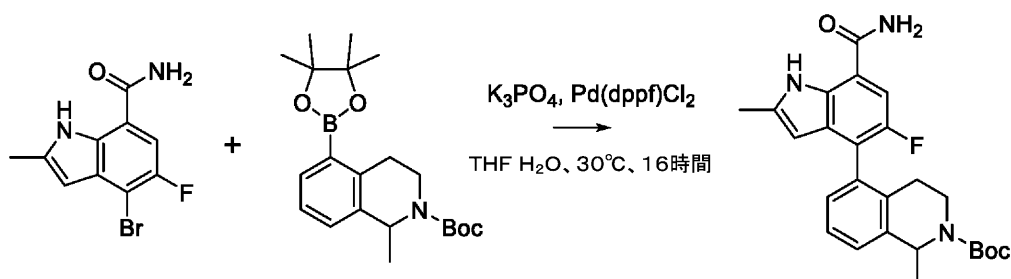
【0560】

工程9：5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-1-メチル-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボン酸 tert-ブチル

30

【0561】

【化158】



40

THF (12 mL) 及び水 (3 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (400 mg、1.47 mmol)、1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン-2-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、1.47 mmol)、リン酸カリウム (938 mg、4.42 mmol)、及びPd(dppf)Cl₂ (108 mg、0.147 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下30°Cで16時間攪拌し、水 (60 mL) でクエンチし、酢酸エ

50

チル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。濃縮物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 55% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 5- (7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) -1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、78%) を得た。

【0562】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 7.62–7.52 (m, 2H), 7.36–7.26 (m, 3H), 7.17–7.11 (m, 1H), 5.78–5.76 (m, 1H), 5.18–5.13 (m, 1H), 3.92–3.61 (m, 1H), 3.19–2.98 (m, 1H), 2.43–2.40 (m, 1H), 2.39–2.33 (m, 3H), 2.30–2.24 (m, 1H), 1.43 (s, 12H) .

10

【0563】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{25}H_{28}FN_3O_3$) に対する計算値 438.21, 実測値: 438.30.

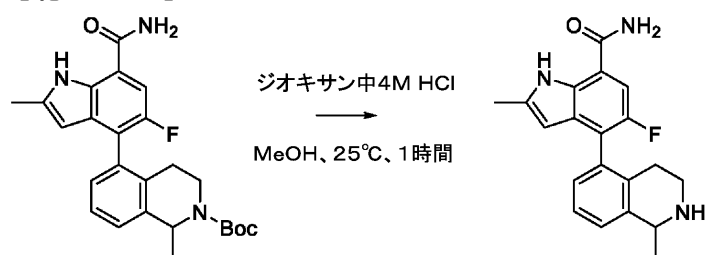
【0564】

工程 10: 5-フルオロ-2-メチル-4- (1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル) -1H-インドール-7-カルボキサミド

【0565】

20

【化 159】



5- (7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) -1-メチル-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -カルボン酸 tert-ブチル (500 mg、1.14 mmol) 及び塩化水素 (ジオキサン中 4M、10 mL) の混合物を 25°C で 1 時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を飽和水性重炭酸ナトリウム (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、黄色固体の 5-フルオロ-2-メチル-4- (1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル) -1H-インドール-7-カルボキサミド (370 mg、89%) を得た。

30

【0566】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{20}FN_3O$) に対する計算値 338.16, 実測値: 338.15.

40

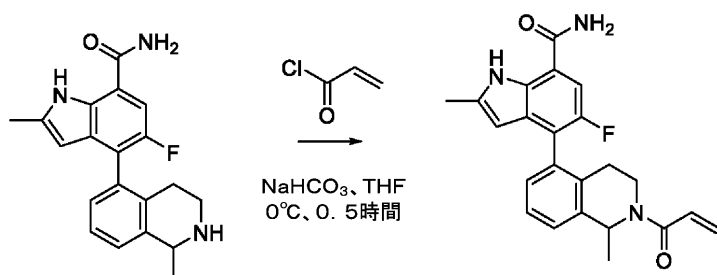
【0567】

工程 11: 4- (2-アクリロイル-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル) -5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0568】

50

【化 1 6 0】



THF (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の 5-フルオロ-2-メチル-4-(1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (370 mg、1.10 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (276 mg、3.29 mmol) の攪拌混合物に、塩化アクリロイル (99 mg、1.10 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 75 から 100% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 4-(2-アクリロイル-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (290 mg、67%) を得た。

【0569】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09–11.00 (m, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63–7.49 (m, 2H), 7.43–7.28 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 1H), 7.03–6.71 (m, 1H), 6.25–6.08 (m, 1H), 5.83–5.55 (m, 3H), 4.36–3.85 (m, 1H), 3.54–3.36 (m, 1H), 2.76–2.53 (m, 1H), 2.46–2.23 (m, 4H), 1.56–1.47 (m, 3H).

【0570】

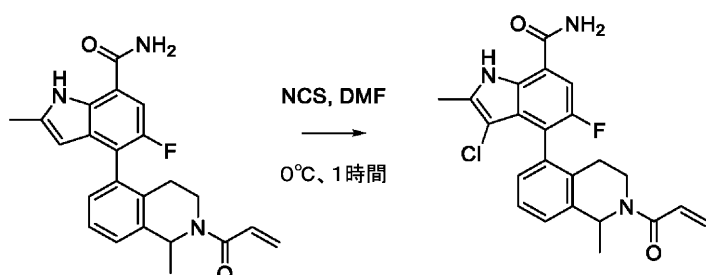
ESI-MS $[M+H]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 392.17, 実測値: 392.15.

【0571】

工程 12: 4-(2-アクリロイル-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0572】

【化 1 6 1】



DMF (5.0 mL) 中の 4-(2-アクリロイル-1-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (230 mg、0.59 mmol) の攪拌溶液に、1-クロロピロリジン-2, 5-ジオン (78 mg、0.59 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾

燥させ、真空濃縮した。濃縮物を分取HPLC（カラム：XBridge Prep OBD C18 Column、19×250mm、5μm；移動相A：水（10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O）、移動相B：アセトニトリル；流量：25mL/分；勾配：7分で40% Bから60% B；220nm；RT：6.00分）により精製して、白色固体の4-（2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（110mg、44%）を得た。

【0573】

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 11.55-11.40（m, 1H）, 8.19（s, 1H）, 7.72-7.59（m, 2H）, 7.38-7.24（m, 2H）, 7.15-7.07（m, 1H）, 7.01-6.73（m, 1H）, 6.18-6.11（m, 1H）, 5.77-5.36（m, 2H）, 4.31-3.93（m, 1H）, 3.48-3.05（m, 1H）, 2.44-2.18（m, 5H）, 1.54-1.43（m, 3H）。

10

【0574】

ESI-MS [M+H]⁺（C₂₃H₂₁ClFN₃O₂）に対する計算値426.13, 実測値：426.25。

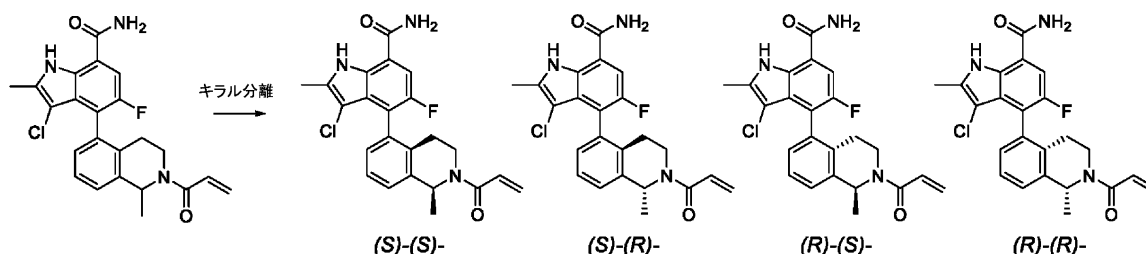
【0575】

工程13：異性体の分離

20

【0576】

【化162】



4-（2-アクリロイル-1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（100mg）を、分取キラルHPLCにより4つの異性体に分離させた。粗物質を、CHIRALPAK IG（2×25cm、5μm）；移動相A：ヘキサン（0.5% 2M NH₃-MeOH）、移動相B：EtOH；流量：20mL/分；勾配：25% B、アイソクラティック、24分；220/254nmをとおして泳動させて、4つの化合物を得た。保持時間は次のとおりであった。

30

【0577】

化合物22b：保持時間=11.342分（16.4mg）

¹H NMR（400MHz, メタノール-d₄）δ 7.55（d, J=10.4Hz, 1H）, 7.38-7.28（m, 2H）, 7.19-7.10（m, 1H）, 6.96-6.73（m, 1H）, 6.34-6.24（m, 1H）, 5.83-5.68（m, 1.6H）, 5.42-5.37（m, 0.4H）, 4.42-3.96（m, 1H）, 3.61-3.54（m, 0.6H）, 3.28-3.21（m, 0.4H）, 2.70-2.35（m, 2H）, 2.38（s, 3H）, 1.66（d, J=6.8Hz, 1H）, 1.58（d, J=6.8Hz, 2H）。

40

【0578】

ESI-MS [M+H]⁺（C₂₃H₂₁ClFN₃O₂）に対する計算値426.13, 実測値：426.05。

【0579】

化合物22c：保持時間=18.98分（19.5mg）

50

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.51 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 6.96–6.73 (m, 1H), 6.29–6.20 (m, 1H), 5.82–5.35 (m, 2H), 4.36–3.92 (m, 1H), 3.59–3.52 (m, 0.6H), 3.25–3.18 (m, 0.4H), 2.65–2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=6.8$ Hz, 2H) .

【0580】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 426.13, 実測値: 426.05.

10

【0581】

化合物 22d

その後、14.331分で溶出した物質に、CHIRAL ART Cellulose-SC (2×25 cm, 5 μm) ; 移動相 A: ヘキサン (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 25% B、アイソクラティック、18分; 220/254 nm によるクロマトグラフィーを行った。保持時間 = 10.855分 (14.9 mg) .

【0582】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.51 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.30–7.29 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 6.96–6.72 (m, 1H), 6.29–6.19 (m, 1H), 5.81–5.66 (m, 1.6H), 5.39–5.34 (m, 0.4H), 4.35–3.92 (m, 1H), 3.59–3.52 (m, 0.6H), 3.24–3.18 (m, 0.4H), 2.55–2.47 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=6.8$ Hz, 2H) .

20

【0583】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 426.13, 実測値: 426.05.

【0584】

化合物 22e

その後、15.677分で溶出した物質に、CHIRAL ART Cellulose-SC (2×25 cm, 5 μm) ; 移動相 A: ヘキサン (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相 B: EtOH; 流量: 20 mL/分; 勾配: 25% B、アイソクラティック、18分; 220/254 nm によるクロマトグラフィーを行った。保持時間 = 14.665分 (19.0 mg) .

30

【0585】

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.51 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 7.31–7.28 (m, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 6.96–6.72 (m, 1H), 6.29–6.18 (m, 1H), 5.82–5.65 (m, 1.6H), 5.39–5.32 (m, 0.4H), 4.36–3.90 (m, 1H), 3.60–3.50 (m, 0.6H), 3.24–3.18 (m, 0.4H), 2.55–2.47 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.62 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 1.54 (d, $J=6.8$ Hz, 2H) .

40

【0586】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 426.13, 実測値: 426.05.

【0587】

化合物 22f ~ 22i

表 8 に列挙する化合物を、先行するスキーム及び実施例に記載したものと類似の方法に従い、相応して適切な出発材料を用いることにより調製した。

50

【 0 5 8 8 】

【 表 8 】

表 8 : 化合物 2 2 F ~ 2 2 I

化合物番号	構造	¹ H NMR	LC-MS: m/z [M+H]
22f			
22g			
22h			
22i		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.16-10.94(m, 1H), 8.11(s, 1H), 7.67-7.44 (m, 2H), 7.41-7.26(m, 2H), 7.23-7.08(m, 1H), 7.02-6.70(m, 1H), 6.25- 6.07(m, 1H), 5.83-5.34 (m, 3H), 4.38-3.82(m, 1H), 3.53-2.92(m, 1H), 2.70-2.23(m, 5H), 1.61- 1.37(m, 3H).	392.15

【 0 5 8 9 】

×がCH₂であり、R³がシクロプロピルである式(II)の化合物の調製

【 0 5 9 0 】

10

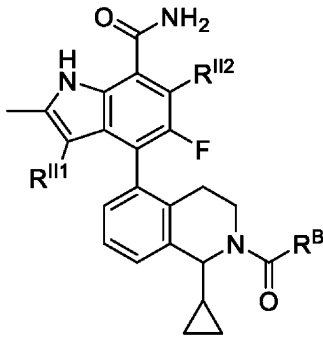
20

30

40

50

【化 1 6 3】



10

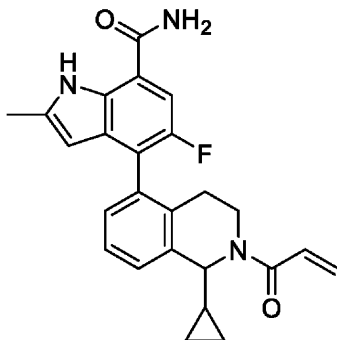
【 0 5 9 1】

実施例 2 3

4-(2-アクリロイル-1-シクロプロピル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(化合物 2 3)の合成

【 0 5 9 2】

【化 1 6 4】



20

化合物 2 3 を、本明細書に記載の類似の手順に従って調製した。

【 0 5 9 3】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18–10.92 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.63–7.49 (m, 2H), 7.48–7.37 (m, 1H), 7.36–7.27 (m, 1H), 7.23–7.11 (m, 1H), 7.04–6.68 (m, 1H), 6.23–6.04 (m, 1H), 5.85–5.58 (m, 2H), 5.02–4.67 (m, 1H), 4.41–3.85 (m, 1H), 3.75–3.15 (m, 1H), 2.70–2.28 (m, 5H), 1.48–1.19 (m, 1H), 0.99–0.32 (m, 4H).

30

【 0 5 9 4】

LC-MS: $m/z = 418.15$ [$M+H$] $^+$.

【 0 5 9 5】

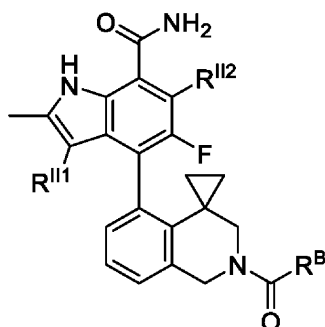
$\times$ が $-C R^{\times 1} R^{\times 2}-$ であり、 $R^{\times 1}$ 及び $R^{\times 2}$ が、それらが結合している C 原子と一緒に、 C_{3-6} 員炭素環式環を形成する、式 (II) の化合物の調製

40

【 0 5 9 6】

50

【化 1 6 5】



10

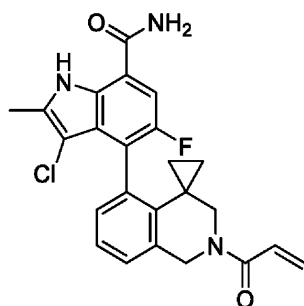
【 0 5 9 7】

実施例 2 4

4- (2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] -5'-イル) -3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 2 4 a) の合成

【 0 5 9 8】

【化 1 6 6】



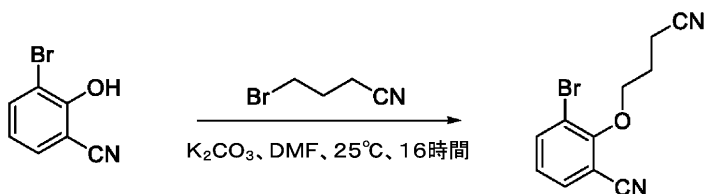
20

工程 1 : 3-ブromo-2-(3-シアノプロポキシ) ベンゾニトリル

【 0 5 9 9】

【化 1 6 7】

30



DMF (100 mL) 中の 3-ブromo-2-ヒドロキシベンゾニトリル (10 g、50.5 mmol)、4-ブromobutanニトリル (11.2 g、75.8 mmol)、及び炭酸カリウム (10.5 g、75.8 mmol) の混合物を、25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (120 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 40% 酢酸エチル) により精製して、無色油状の 3-ブromo-2-(3-シアノプロポキシ) ベンゾニトリル (12.0 g、89%) を得た。

40

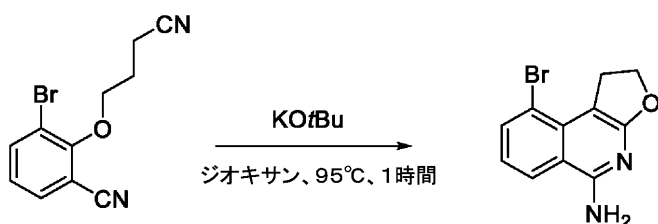
【 0 6 0 0】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.28-6.98 (m, 1H), 4.22 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.20-2.06 (m, 2H).

【 0 6 0 1】

50

工程 2 : 9-ブロモ-1, 2-ジヒドロフロ[2, 3-c] イソキノリン-5-アミン
 【0602】
 【化168】



10

ジオキサン (30 mL) 中の 3-ブロモ-2-(3-シアノプロポキシ) ベンゾニトリル (1.0 g、3.77 mmol) 及び 2-メチルプロパン-2-オレイン酸カリウム (847 mg、7.54 mmol) の混合物を 95°C で 1 時間撹拌した。反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 50% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 9-ブロモ-1, 2-ジヒドロフロ[2, 3-c] イソキノリン-5-アミン (300 mg、30%) を得た。

【0603】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.09 (s, 2 H), 7.06–6.95 (m, 1 H), 4.50 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H), 3.73 (t, $J=6.6$ Hz, 2 H).

20

【0604】

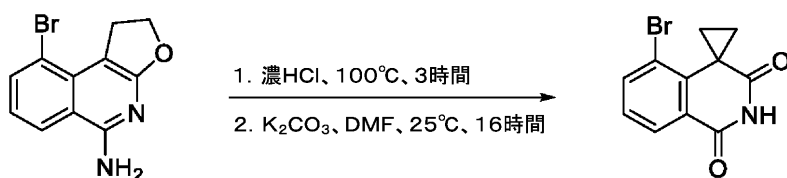
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{11}H_9BrN_2O$) に対する計算値 265.11, 267.11; 実測値: 265.10, 267.10.

【0605】

工程 3 : 5'-ブロモ-1'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-1', 3'-(2'H)-ジオン

【0606】

【化169】



30

濃塩酸 (100 mL) 中の 5'-ブロモ-1'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-1', 3'-(2'H)-ジオン及び 9-ブロモ-1, 2-ジヒドロフロ[2, 3-c] イソキノリン-5-アミン (1.80 g、6.78 mmol) の混合物を 100°C で 3 時間撹拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×150 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を DMF (25 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (1.90 g、13.9 mmol) を添加した。反応混合物を 25°C で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×40 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 60% 酢酸エチル) により精製して、白色固体の 5'-ブロモ-1'-H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-1', 3'-(2'H)-ジオン (1.0 g、55%) を得た。

40

【0607】

50

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11–7.01 (m, 1H), 1.93–1.81 (m, 2H), 0.86–0.77 (m, 2H).

【0608】

ESI-MS [M-H] – ($\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrNO}_2$) に対する計算値 263.97, 265.97; 実測値: 264.00, 266.00.

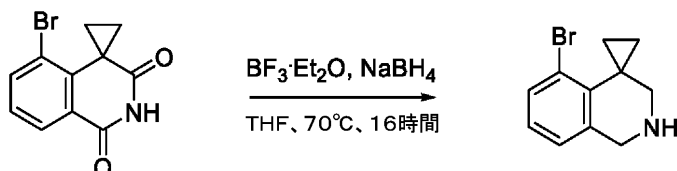
【0609】

工程4: 5'-ブromo-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]

【0610】

10

【化170】



THF (30 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (600 mg、15.8 mmol) の混合物に、 $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (3.00 g、21.1 mmol) を 0°C で添加した。この温度で1時間攪拌した後、THF (50 mL) 中の5'-ブromo-1'H-スピロ [シクロ 20
プロパン-1, 4'-イソキノリン] – 1', 3' (2'H) – ジオン (1.40 g、5.26 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を 70°C で16時間加熱した。反応混合物を水 (60 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中80%酢酸エチル) により精製して、白色固体の5'-ブromo-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] (480 mg、38%) を得た。

【0611】

ESI-MS [M+H] + ($\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$) に対する計算値 238.02, 240.02; 実測値: 238.10, 240.10.

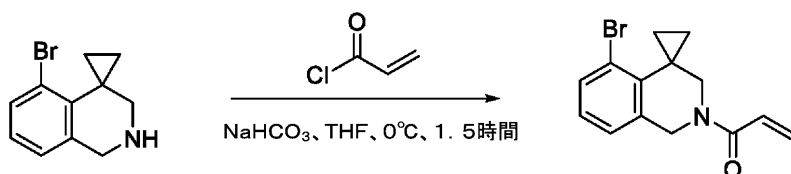
30

【0612】

工程5: 1 – (5'-ブromo-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] – 2' (3'H) – イル) プロパー-2-エン-1-オン

【0613】

【化171】



40

水 (2.0 mL) 及び THF (8.0 mL) 中の5'-ブromo-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] (480 mg、2.02 mmol) の攪拌混合物に、重炭酸ナトリウム (850 mg、10.1 mmol) 及び塩化アクリロイル (180 mg、2.02 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で1.5時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中40%酢酸エチル) により精製して、黄色固体の1 – (5'-ブromo-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] – 2' (3'H) – イル) プロパー-2-エン-1 50

ーオン (350 mg、59%) を得た。

【0614】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.39–7.31 (m, 1 H), 7.18–7.10 (m, 1 H), 7.00–6.59 (m, 1 H), 6.19–6.13 (m, 1 H), 5.76–5.67 (m, 1 H), 4.87 (s, 0.8 H), 4.78 (s, 1.2 H), 3.49 (s, 1.2 H), 3.33 (s, 0.8 H), 1.58–1.54 (m, 2 H), 1.08–1.02 (m, 2 H) .

【0615】

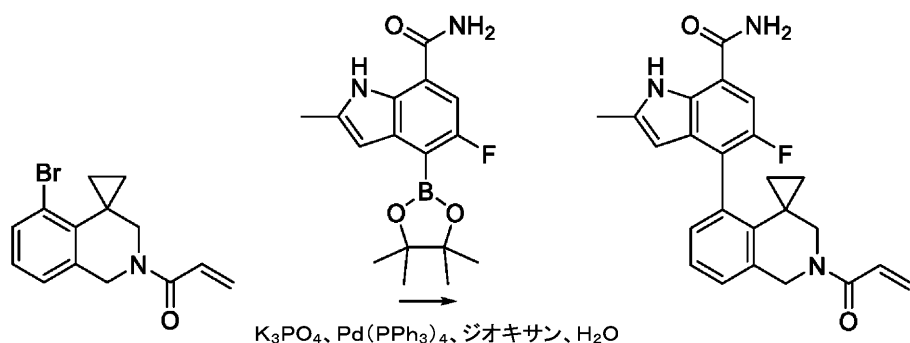
ESI-MS $[M+H]^+$ (C₁₄H₁₄BrNO) に対する計算値 292.03, 294.03; 実測値: 292.00, 294.00. 10

【0616】

工程6: 4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物5b)

【0617】

【化172】



20

水 (2.5 mL) 及びジオキサソラン (10 mL) 中の5-フルオロ-2-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (350 mg、1.10 mmol)、1-(5'-ブromo-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'(3'H)-イル)プロパン-2-エン-1-オン (230 mg、0.787 mmol)、及びリン酸カリウム (500 mg、2.36 mmol)、及びPd(PPh₃)₄ (90 mg、0.078 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下80℃で16時間加熱した。冷却した反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中80%酢酸エチル) により精製して、緑色固体の4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (170 mg、56%) を得た。 30 40

【0618】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.06 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.65–7.48 (m, 2 H), 7.46–7.36 (m, 1 H), 7.35–7.29 (m, 1 H), 7.19–7.10 (m, 1 H), 7.06–6.96 (m, 0.5 H), 6.67–6.58 (m, 0.5 H), 6.22–6.10 (m, 1 H), 5.82–5.60 (m, 2 H), 5.09–4.96 (m, 1 H), 4.85–4.55 (m, 1 H), 3.65–3.42 (m, 1 H), 3.37–3.13 (m, 1 H), 2.38 (s, 3 H), 0.72–0.59 (m, 2 H), 0.32–0.14 (m, 2 H) .

50

【0619】

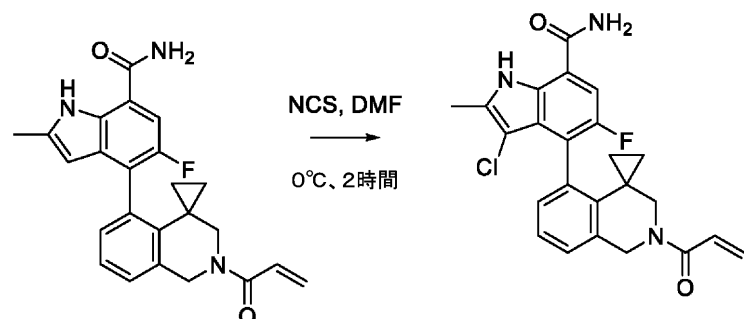
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{22}FN_3O_2$) に対する計算値 404.17, 実測値: 404.30.

【0620】

工程7: 4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物5a)

【0621】

【化173】



10

DMF (6.0 mL) 中の 4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (170 mg, 0.421 mmol) の溶液に、NCS (56.0 mg, 0.421 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×15 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (3×20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$), 移動相 B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7 分で 38% B から 58% B; 220 nm; 保持時間 = 5.32 分) により精製して、白色固体の 4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (32.6 mg, 17%) を得た。

【0622】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68–7.56 (m, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.24–7.21 (m, 1H), 7.05–6.54 (m, 2H), 6.14–6.08 (m, 1H), 5.69–5.60 (m, 1H), 4.98–4.65 (m, 2H), 3.42–3.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 0.67–0.53 (m, 2H), 0.36–0.22 (m, 2H).

40

【0623】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{24}H_{21}ClN_3O_2$) に対する計算値 438.13, 実測値: 438.15.

【0624】

工程8: 異性体の分離

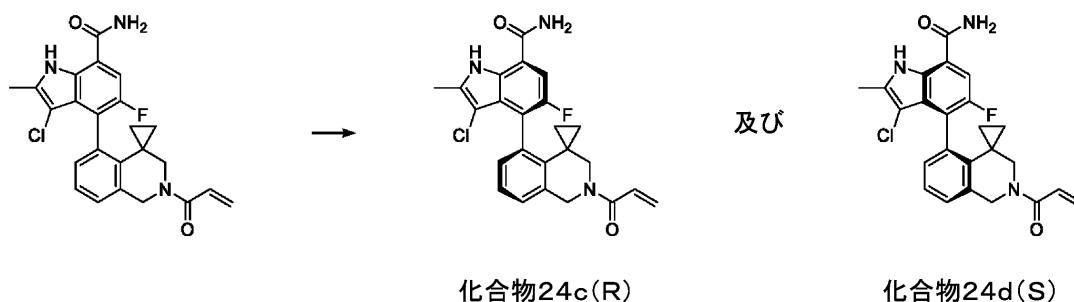
(R)-4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物24c) 及び (S)-4-(2'-アクリロイル-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-5'-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-

50

ーカルボキサミド（化合物 24d）：

【0625】

【化174】



10

【0626】

2つのアトロプ異性体を分取キラルHPLCにより分離させた（試料量＝24mg、カラム：CHIRALPAK IE、2×25cm、5μm；移動相A：MTBE（0.5% 2M NH₃-MeOH）、移動相B：EtOH；流量：20mL／分；勾配：5% B、12分；220／254nm）：

【0627】

化合物 24c：保持時間＝8.078分（7.9mg）

¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 7.50（d，J＝10.0Hz，1H），7.36－7.34（m，1H），7.27－7.25（m，1H），7.09－7.07（m，1H），6.99－6.55（m，1H），6.26－6.23（m，1H），5.83－5.72（m，1H），5.03－4.78（m，2H），3.59－3.37（m，2H），2.38（s，3H），0.68－0.58（m，2H），0.48－0.40（m，2H）。

20

【0628】

ESI-MS [M+H]⁺（C₂₄H₂₁ClN₃O₂）に対する計算値438.13，実測値：438.10

【0629】

化合物 24d：保持時間＝9.991分（7.6mg）

¹H NMR（400MHz，メタノール-d₄）δ 7.50（d，J＝10.0Hz，1H），7.36－7.34（m，1H），7.30－7.25（m，1H），7.09－7.07（m，1H），6.98－6.56（m，1H），6.26－6.23（m，1H），5.77－5.72（m，1H），5.02－4.78（m，2H），3.56－3.41（m，2H），2.38（s，3H），0.66－0.58（m，2H），0.47－0.41（m，2H）。

30

【0630】

ESI-MS [M+H]⁺（C₂₄H₂₁ClN₃O₂）に対する計算値438.13，実測値：438.10。

【0631】

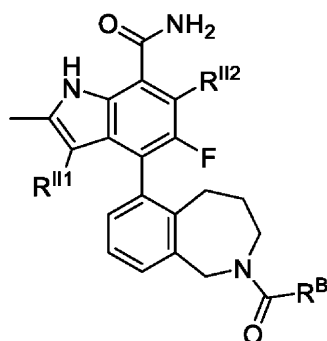
×が－CH₂CH₂－である式（II）の化合物の調製

40

【0632】

50

【化 1 7 5】



10

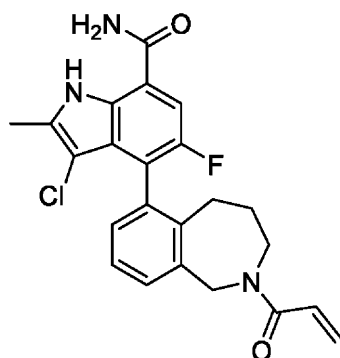
【0 6 3 3】

実施例 2 5

4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 25a) の合成

【0 6 3 4】

【化 1 7 6】



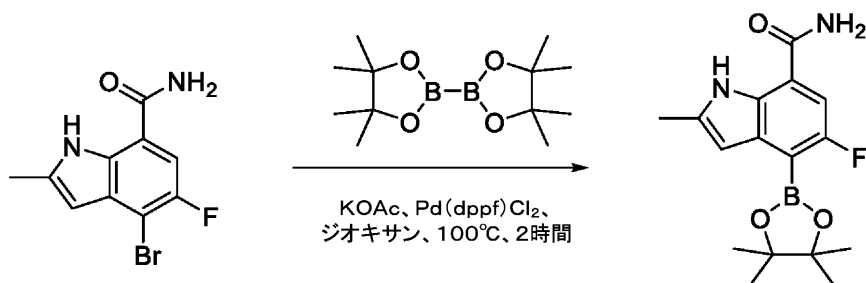
20

工程 1: 5-フルオロ-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド

30

【0 6 3 5】

【化 1 7 7】



40

ジオキサン (16 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (実施例 1 に記載のとおり調製、1.30 g、4.80 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) (1.34 g、5.28 mmol)、酢酸カリウム (941 mg、9.59 mmol)、及び Pd(dppf)Cl₂・DCM (196 mg、0.24 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を、窒素下で 2 時間、100℃で加熱した。冷却した反応混合物を真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 30% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 5-フルオロ-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボ

50

ロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (660 mg) を得た。

【0636】

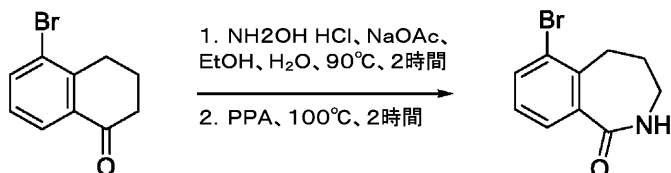
E S I - M S $[M+H]^+$ ($C_{16}H_{20}BFN_2O_3$) に対する計算値 319.16, 実測値: 319.25.

【0637】

工程2: 6-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン-1-オン

【0638】

【化178】



10

エタノール (100 mL) 及び水 (40 mL) 中の5-ブロモテトラリン-1-オン (5.2 g、23.10 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.41 g、34.7 mmol)、及び酢酸ナトリウム (2.84 g、34.7 mmol) の混合物を窒素下 90 °C で 2 時間加熱した。冷却した反応混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をポリリン酸 (100 mL) に溶解させ、2 時間 100 °C で攪拌した。冷却した反応混合物を水性水酸化ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチル (4 × 150 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 10 % 酢酸エチル) により精製して、褐色固体の 6-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン (2.7 g、48 %) を得た。

20

【0639】

E S I - M S $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{10}BrNO$) に対する計算値 239.99, 241.99; 実測値: 240.00, 242.00.

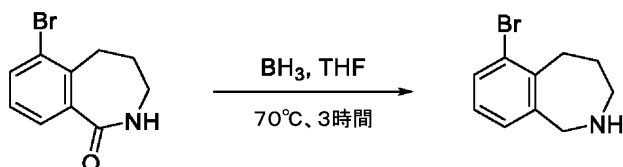
30

【0640】

工程3: 6-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン

【0641】

【化179】



40

THF (54 mL) 中の 6-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-1-オン (2.7 g、11.3 mmol) の溶液に、ボラン (THF 中 1 M、112 mL、112 mmol) を添加した。反応混合物を 3 時間 70 °C で加熱した。冷却した反応混合物をメタノール (100 mL) で希釈し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 12 % 酢酸エチル) により精製して、無色油状の 6-ブロモ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ [c] アゼピン (2.4 g、94 %) を得た。

【0642】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.96 (dd, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 2.97-

50

2.90 (m, 2H), 2.89–2.82 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 2H), 1.59–1.49 (m, 2H).

【0643】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{10}H_{12}BrN$) に対する計算値 226.02, 228.02; 実測値: 226.15, 228.15.

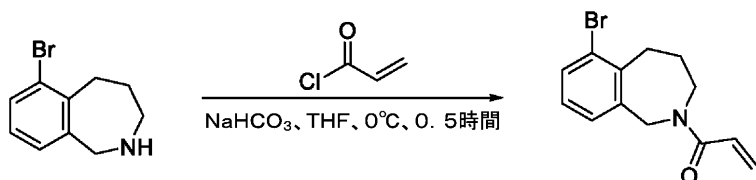
【0644】

工程4: 1-(6-ブromo-1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ベンゾ[c]アゼピン-2-イル)プロパー-2-エン-1-オン

【0645】

【化180】

10



THF (8 mL) 及び水 (2 mL) 中の 6-ブromo-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン (1.6 g、7.08 mmol) の混合物に、重炭酸ナトリウム (1.78 g、21.2 mmol) 及び塩化アクリロイル (769 mg、8.49 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0.5 時間 0°C で攪拌した。水 (20 mL) を添加した。混合物酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 15% 酢酸エチル) により精製して、白色固体の 1-(6-ブromo-4,5-ジヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-2(3H)-イル)プロパー-2-エン-1-オン (1.6 g、80%) を得た。

20

【0646】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (dd, $J=7.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.27–7.11 (m, 2H), 6.25–6.13 (m, 1H), 6.07–5.92 (m, 1H), 5.58 (dd, $J=10.2, 2.4$ Hz, 1H), 4.58–4.46 (m, 1H), 3.27–3.14 (m, 1H), 2.79–2.55 (m, 2H), 1.99–1.85 (m, 1H), 1.82–1.63 (m, 2H), 1.45–1.14 (m, 1H).

30

【0647】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{13}H_{14}BrNO$) に対する計算値 280.03, 282.03; 実測値: 280.10, 282.10.

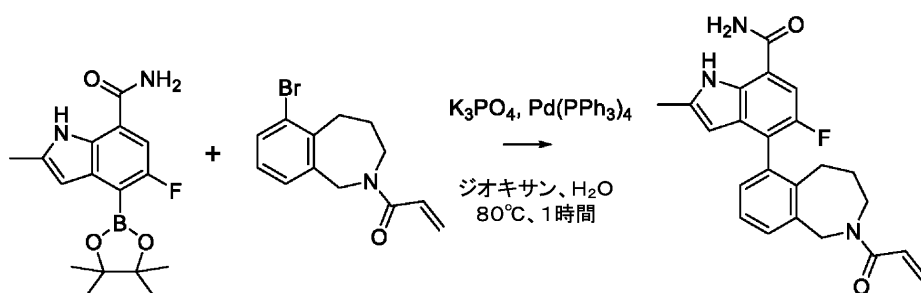
【0648】

工程5: 4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 25b)

【0649】

【化181】

40



50

ジオキササン（8 mL）及び水（2 mL）中の1-（6-ブロモ-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-2-イル）プロパ-2-エン-1-オン（581 mg、2.07 mmol）、5-フルオロ-2-メチル-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（660 mg、2.07 mmol）、リン酸カリウム（1.32 g、6.22 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（240 mg、0.21 mmol）の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を、窒素下80℃で16時間加熱した。反応混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（40 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0から70%酢酸エチル）により精製して、白色固体の5-フルオロ-2-メチル-4-（2-プロパ-2-エノイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-6-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（500 mg、61%）を得た。

10

20

【0650】

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.08（s, 1H）, 8.12（s, 1H）, 7.65–7.48（m, 2H）, 7.42–7.36（m, 1H）, 7.29–7.18（m, 2H）, 6.25–6.15（m, 1H）, 6.14–6.00（m, 1H）, 5.88–5.68（m, 1H）, 5.67–5.59（m, 1H）, 4.69–4.52（m, 1H）, 2.82–2.66（m, 1H）, 2.45–2.25（m, 5H）, 1.89–1.55（m, 3H）, 1.48–1.08（m, 1H）。

【0651】

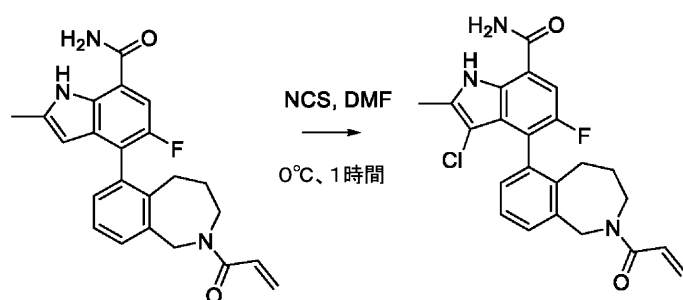
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FN}_3\text{O}_2$ ）に対する計算値392.17, 実測値：392.30。

【0652】

工程6：4-（2-アクリロイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-1H-インドール-7-カルボキサミド（化合物25a）

【0653】

【化182】



30

N, N-ジメチルホルムアミド（5.0 mL）中の5-フルオロ-2-メチル-4-（2-プロパ-2-エノイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ-2-ベンズアゼピン-6-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド（150 mg、0.38 mmol）の攪拌溶液に、N-クロロスクシンイミド（51 mg、0.38 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×25 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、分取HPLCにより、次の条件：カラム：Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 μm；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相B：アセトニトリル；流量：60 mL/分；勾配：7分で40% Bから60% B；220 nm；RT：5.45分）で精製して、アトロプ異性体の混合物の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-（2-プロパ-2-エノイル-1, 3, 4, 5-テトラヒドロ

40

50

ー2ーベンズアゼピンー6ーイル)ー1Hーインドールー7ーカルボキサミド(80mg、49%)を得た。

【0654】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.70–7.57 (m, 2H), 7.43–7.29 (m, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 6.28–5.96 (m, 2H), 5.68–5.57 (m, 1H), 4.66–4.52 (m, 1H), 2.80–2.65 (m, 1H), 2.45–2.25 (m, 5H), 1.77–1.51 (m, 3H), 1.33–1.10 (m, 1H)。

【0655】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 426.13, 428.13; 実測値: 426.25, 428.25。

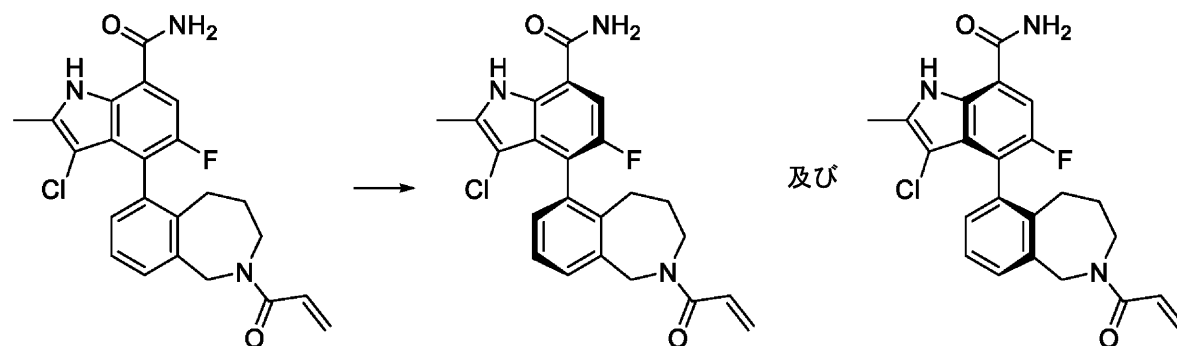
【0656】

工程7: 異性体の分離

(R)ー3ークロロー5ーフルオロー2ーメチルー4ー(2ープロパー2ーエノイルー1, 3, 4, 5ーテトラヒドロー2ーベンズアゼピンー6ーイル)ー1Hーインドールー7ーカルボキサミド(化合物25c)及び(S)ー3ークロロー5ーフルオロー2ーメチルー4ー(2ープロパー2ーエノイルー1, 3, 4, 5ーテトラヒドロー2ーベンズアゼピンー6ーイル)ー1Hーインドールー7ーカルボキサミド(化合物25d):

【0657】

【化183】



化合物25c(R)

化合物25d(S)

【0658】

2つのアトロプ異性体を、キラルHPLC(試料量=45mg、CHIRAL ART Cellulose-SB、 $2\times 25\text{cm}$ 、 $5\mu\text{m}$; 移動相A: MTBE (0.5% 2M NH_3 -MeOH)、移動相B: IPA; 流量: $20\text{mL}/\text{分}$; 勾配: 5% B、14分; $220/254\text{nm}$)により分離させた。

【0659】

化合物25c: 保持時間=8.502分(19.1mg)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70–7.54 (m, 2H), 7.40–7.29 (m, 1H), 7.29–7.16 (m, 2H), 6.26–5.98 (m, 2H), 5.67–5.55 (m, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 2.80–2.65 (m, 1H), 2.45–2.25 (m, 5H), 1.81–1.62 (m, 3H), 1.32–1.14 (m, 1H)。

【0660】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$) に対する計算値 426.13, 428.13; 実測値: 426.10, 428.10。

【0661】

10

20

30

40

50

化合物 25 d : 保持時間 = 11.588 分 (19.3 mg)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H), 7.38–7.29 (m, 1H), 7.27–7.17 (m, 2H), 6.26–6.00 (m, 2H), 5.67–5.56 (m, 1H), 4.64–4.53 (m, 1H), 2.80–2.65 (m, 1H), 2.43–2.30 (m, 5H), 1.77–1.65 (m, 3H), 1.33–1.15 (m, 1H).

【0662】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁ClFN₃O₂) に対する計算値 426.13, 428.13; 実測値: 426.05, 428.05.

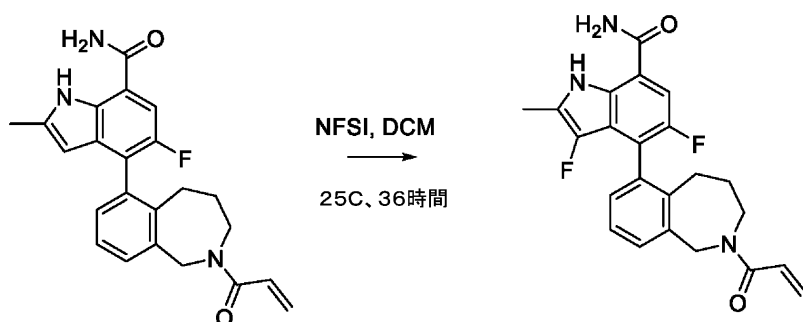
10

【0663】

4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 25 e) の合成

【0664】

【化184】



20

ジクロロメタン (10 mL) 中の 4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (80 mg、0.20 mmol) の攪拌溶液に、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (126 mg、0.51 mmol) を添加した。反応混合物を 36 時間 25 °C で攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、ジクロロメタン (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30 × 250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃ · H₂O)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 40% B から 50% B、8 分; 254 nm; 保持時間 = 7.95) により精製して、白色固体の 4-(2-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[c]アゼピン-6-イル)-3,5-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (8.0 mg、9%) を得た。

30

【0665】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.87 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.65–7.43 (m, 2H), 7.37–7.12 (m, 3H), 6.20–6.05 (m, 1H), 6.03–5.80 (m, 1H), 5.59–5.52 (m, 1H), 4.60–4.45 (m, 1H), 2.75–2.58 (m, 1H), 2.42–2.28 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.75–1.52 (m, 3H), 1.30–1.05 (m, 1H).

40

【0666】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₁F₂N₃O₂) に対する計算値 410.16, 実測値: 410.30.

【0667】

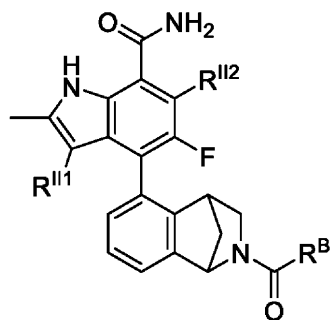
× が -C(R^{x1})₂- であり、R^{x1} が H であり、R^{x2} 及び R^{x3} が一緒になってアル

50

キレン架橋を形成する、式 (I I) の化合物の調製

【0668】

【化185】



10

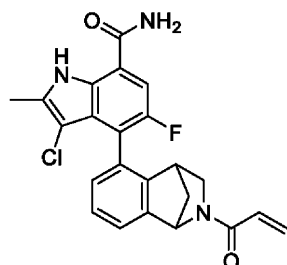
【0669】

実施例 26

4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 26) の合成

【0670】

【化186】

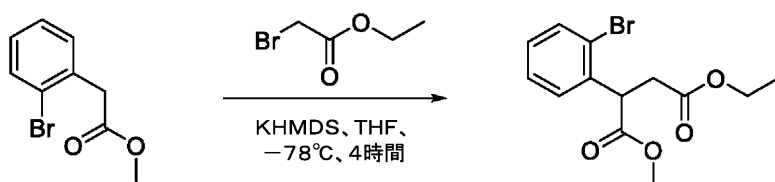


20

工程 1: 2-(2-ブロモフェニル)コハク酸 4-エチル 1-メチル

【0671】

【化187】



30

THF (120 mL) 中の 2-(2-ブロモフェニル)酢酸メチル (10.0 g、43.7 mmol) の攪拌溶液に、ビス(トリメチルシリル)アミドカリウム (1.0 M、65.5 mL、65.5 mmol) を窒素下 -78°C で滴下した。この温度で 1 時間攪拌した後、2-ブロモ酢酸 (50.00 g、299 mmol) を滴下した。反応混合物を、1 時間 -78°C、次いで -40°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 30% 酢酸エチル) により精製して、白色固体の 2-(2-ブロモフェニル)コハク酸 4-エチル 1-メチル (11.9 g、86%) を得た。

40

【0672】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63–7.59 (m, 1H), 7.38–7.28 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 1H), 4.52–4.4

50

5 (m, 1 H), 4.03–4.00 (m, 2 H), 3.59 (s, 3 H), 3.03–2.99 (m, 1 H), 2.69–2.66 (m, 1 H), 1.12 (t, J = 6.8 Hz, 3 H).

【0673】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₃H₁₅BrO₄) に対する計算値 315.02, 317.02; 実測値: 314.95, 316.95.

【0674】

工程2: 2-(2-ブロモフェニル)コハク酸

【0675】

【化188】

10



水 (150 mL) 中の 2-(2-ブロモフェニル)コハク酸 4-エチル 1-メチル (11.9 g、37.8 mmol) の攪拌混合物に、水酸化カリウム (21.2 g、378 mmol) を添加した。反応混合物を 20 時間加熱還流させた。冷却した反応混合物の pH を、1 M 水性 HCl で 3~4 に調整した。固体を濾過により収集し、減圧乾燥させて、白色固体の 2-(2-ブロモフェニル)コハク酸 (9.80 g) を得た。

20

【0676】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.49 (br s, 2 H), 7.63 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1 H), 7.40–7.13 (m, 3 H), 4.35–4.30 (m, 1 H), 2.89–2.85 (m, 1 H), 2.59–2.50 (m, 1 H).

【0677】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₀H₉BrO₄) に対する計算値 272.97, 274.97; 実測値: 272.85, 274.85.

【0678】

30

工程3: 3-(2-ブロモフェニル)ジヒドロフラン-2,5-ジオン

【0679】

【化189】



塩化アセチル (84.0 g) 中の 2-(2-ブロモフェニル)コハク酸 (9.80 g、粗) 及び二塩化硫黄 (4.30 g、35.9 mmol) の混合物を還流下で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の 3-(2-ブロモフェニル)ジヒドロフラン-2,5-ジオン (9.0 g) を得た。

40

【0680】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.67 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.48–7.36 (m, 1 H), 7.34–7.24 (m, 1 H), 5.00–4.87 (m, 1 H), 3.51–3.35 (m, 1 H), 3.21–3.09 (m, 1 H).

【0681】

ESI-MS [M-H]⁻ (C₁₀H₇BrO₃) に対する計算値 252.96, 25

50

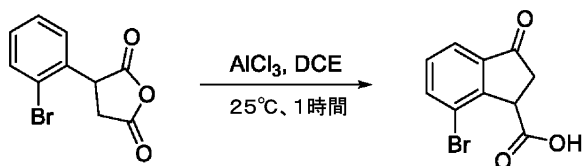
4.96; 実測値: 252.85, 254.85.

【0682】

工程4: 7-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸

【0683】

【化190】



10

1,2-ジクロロエタン (125 mL) 中の 3-(2-ブロモフェニル)ジヒドロフラン-2,5-ジオン (9.0 g) の溶液に、1,2-ジクロロエタン (32 mL) 中の塩化アルミニウム (11.0 g、82.5 mmol) の溶液を 0℃で滴下した。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、黄色固体の 7-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸 (8.30 g) を得た。

【0684】

20

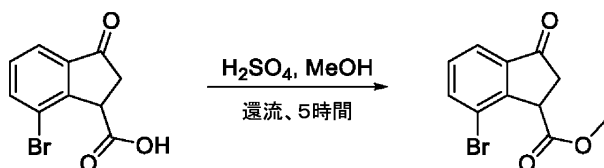
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12.81 (br s, 1H), 7.96 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 1H), 4.18–4.09 (m, 1H), 3.23–3.10 (m, 1H), 2.72–2.67 (m, 1H).

【0685】

工程5: 7-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸メチル

【0686】

【化191】



30

メタノール (130 mL) 中の 7-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸 (8.00 g、31.4 mmol) の溶液に、濃硫酸 (4.0 mL) を添加した。反応混合物を 5 時間加熱還流させた。反応混合物を真空濃縮した。残留物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 20% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 7-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸メチル (7.30 g、86%) を得た。

【0687】

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.99 (d, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.64–7.49 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.17 (dd, J = 19.1, 8.7 Hz, 1H), 2.79 (dd, J = 19.1, 2.9 Hz, 1H).

【0688】

50

E S I - M S [M + H + A C N] + (C ₁₁ H ₉ B r O ₃) に対する計算値 3 0 9 . 9 7 , 3 1 1 . 9 7 ; 実測値 : 3 0 9 . 9 5 , 3 1 1 . 9 5 .

【 0 6 8 9 】

工程 6 : (Z) - 7 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシイミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸メチル

【 0 6 9 0 】

【 化 1 9 2 】



10

M e O H (5 0 m L) 中の 7 - ブロモ - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸メチル (7 . 3 0 g 、 2 7 . 1 m m o l) の溶液に、ヒドロキシシルアミン塩酸塩 (2 . 6 0 g 、 3 6 . 8 m m o l) を添加した。反応混合物を還流下で 3 時間攪拌した。冷却した反応混合物を水 (1 5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (2 × 1 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、黄色固体の (Z) - 7 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシイミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸メチル (7 . 5 g) を得た。

20

【 0 6 9 1 】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 1 . 3 2 (s , 1 H) , 7 . 6 6 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 1 (m , 1 H) , 4 . 2 1 (d d , J = 9 . 6 , 3 . 3 H z , 1 H) , 3 . 6 5 (s , 3 H) , 3 . 2 3 (d d , J = 1 8 . 9 , 9 . 6 H z , 1 H) , 2 . 8 8 (d d , J = 1 8 . 9 , 3 . 3 H z , 1 H) .

【 0 6 9 2 】

E S I - M S [M + H] + (C ₁₁ H ₁₀ B r N O ₃) に対する計算値 2 8 3 . 9 8 , 2 8 5 . 9 8 ; 実測値 : 2 8 4 . 0 0 , 2 8 6 . 0 0 .

【 0 6 9 3 】

工程 7 : 3 - アミノ - 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸メチル

【 0 6 9 4 】

【 化 1 9 3 】



40

酢酸 (3 0 m L) 中の (Z) - 7 - ブロモ - 3 - (ヒドロキシイミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸メチル (1 . 0 g 、 3 . 5 2 m m o l) の溶液に、亜鉛粉 (2 . 3 0 g 、 3 5 . 2 m m o l) 及び塩化アンモニウム (1 . 8 8 g 、 3 5 . 2 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 6 時間 3 0 ° C で攪拌した。反応混合物を飽和水性 N a H C O ₃ で塩基性化し、酢酸エチル (3 × 6 0 m L) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮させて、白色固体の 3 - アミノ - 7 - ブロモ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - カルボン酸メチル (7 0 0 m g) を得た。

【 0 6 9 5 】

E S I - M S [M + H] + (C ₁₁ H ₁₂ B r N O ₂) に対する計算値 2 7 0 . 0 1 ,

50

272.01; 実測値: 270.00, 272.00.

【0696】

工程8: 3-アミノ-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸

【0697】

【化194】



10

2M塩酸(300mL)中の3-アミノ-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸メチル(6.00g、22.2mmol)の混合物を5時間加熱還流させた。冷却した反応混合物のpHを飽和水性重炭酸ナトリウムで7に調整し、混合物を酢酸エチル(4×150mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(150mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、白色固体の3-アミノ-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸(5.50g)を得た。

【0698】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.69–7.62 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 1H), 4.92–4.74 (m, 1H), 3.99–3.94 (m, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.14–2.08 (m, 1H).

20

【0699】

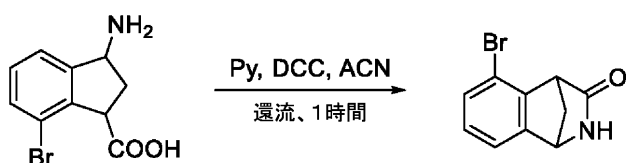
ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₀H₁₀BrNO₂) に対する計算値 255.99, 257.99; 実測値: 255.95, 257.95.

【0700】

工程9: 5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-3(2H)-オン

【0701】

【化195】



30

アセトニトリル(150mL)中の3-アミノ-7-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-カルボン酸(5.50g、粗)及びピリジン(9.30g、117mmol)の溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド(5.3g、25.8mmol)を添加した。反応混合物を1時間加熱還流させた。冷却した反応混合物を水(200mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×150mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0から50%酢酸エチル)により精製して、黄色固体の5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-3(2H)-オン(2.40g、43%)を得た。

40

【0702】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₀H₈BrNO) に対する計算値 237.98, 239.98; 実測値: 238.00, 240.00.

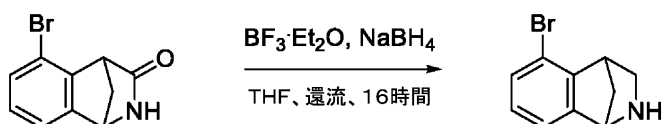
【0703】

工程10: 5-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン

50

【0704】

【化196】



THF (10 mL) 中の水素化ホウ素ナトリウム (596 mg、15.8 mmol) の溶液に、 $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2.98 g、21.0 mmol) を 0°C で添加した。この温度で1時間攪拌した後、THF (10 mL) 中の5-ブロモ-1,4-ジヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-3(2H)-オン (1.25 g、5.25 mmol) の溶液を滴下した。反応混合物を還流下で16時間攪拌した。冷却した反応混合物を水 (40 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、黄色固体の5-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン (1.00 g) を得た。

【0705】

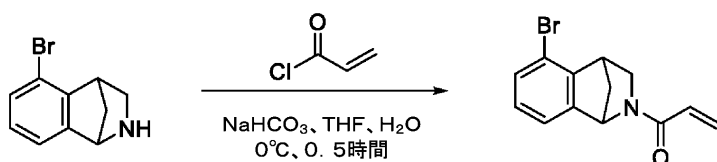
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrN}$) に対する計算値 224.00, 226.00; 実測値: 224.00, 226.00.

【0706】

工程11: 1-(5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン

【0707】

【化197】



水 (2 mL) 及び THF (8 mL) 中の5-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン (800 mg、3.57 mmol) の混合物に、重炭酸ナトリウム (1.50 g、17.9 mmol) 及び塩化アクリロイル (323 mg、3.57 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で0.5時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0から50%酢酸エチル) により精製して、白色固体の1-(5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-2(1H)-イル)プロパ-2-エン-1-オン (400 mg、40%) を得た。

【0708】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}$) に対する計算値 278.01, 280.01; 実測値: 277.95, 279.95.

【0709】

工程12: 4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0710】

10

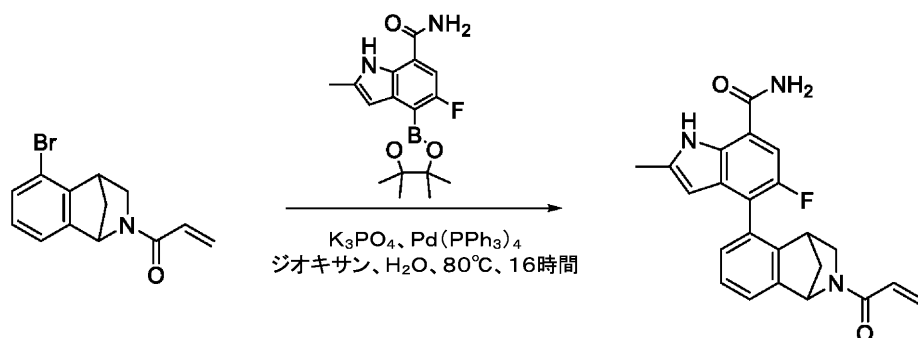
20

30

40

50

【化 1 9 8】



10

水 (3.0 mL) 及びジオキサン (12 mL) 中の 1-(5-ブロモ-3,4-ジヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-2(1H)-イル)プロパン-2-エン-1-オン (755 mg、2.37 mmol)、5-フルオロ-2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド (600 mg、2.16 mmol)、リン酸カリウム (1.37 g、6.47 mmol)、及び Pd(PPh₃)₄ (250 mg、0.216 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下 80°C で 16 時間加熱した。冷却した反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 から 10% メタノール) により精製して、緑色固体の 4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (440 mg、52%) を得た。

20

【0711】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67–7.21 (m, 5H), 7.08–6.24 (m, 1H), 6.17–5.43 (m, 4H), 3.94–3.45 (m, 2H), 3.03–2.60 (m, 1H), 2.46–2.34 (m, 3H), 2.05–1.92 (m, 2H).

【0712】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₀FN₃O₂) に対する計算値 390.15, 実測値: 390.30.

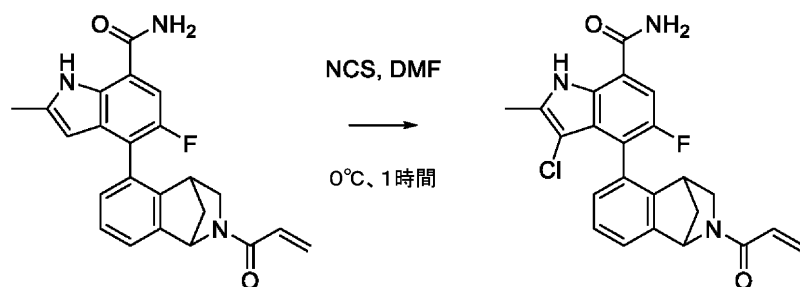
30

【0713】

工程 13: 4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 26)

【0714】

【化 1 9 9】



40

DMF (6 mL) 中の 4-(2-アクリロイル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,4-メタノイソキノリン-5-イル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (200 mg、0.51 mmol) の溶液に、NCS (83 mg、0

50

． 6 2 m m o l) を 0 ° C で 添 加 し た 。 反 応 混 合 物 を 0 ° C で 1 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 水 (1 5 m L) で ク エ ン チ し 、 酢 酸 エ チ ル (3 × 1 5 m L) で 抽 出 し た 。 合 わ せ た 抽 出 物 を ブ ラ イ ン (3 × 2 0 m L) で 洗 浄 し 、 無 水 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 さ せ 、 真 空 濃 縮 し た 。 残 留 物 を 分 取 H P L C (カ ラ ム : X s e l e c t C S H O B D C o l u m n 3 0 × 1 5 0 m m 5 μ m ; 移 動 相 A : 水 (1 0 m m o l / L N H ₄ H C O ₃ + 0 . 1 % N H ₃ . H ₂ O) 、 移 動 相 B : ア セ ト ニ ト リ ル ; 流 量 : 6 0 m L / 分 ; 勾 配 : 3 8 % B か ら 5 8 % B 、 7 分 ; 2 2 0 n m ; 保 持 時 間 = 5 . 3 2 分) に よ り 精 製 し て 、 白 色 固 体 の 4 - (2 - ア ク リ ロ イ ル - 1 , 2 , 3 , 4 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 1 , 4 - メ タ ノ イ ソ キ ノ リ ン - 5 - イ ル) - 3 - ク ロ ロ - 5 - フ ル オ ロ - 2 - メ チ ル - 1 H - イ ン ド ー ル - 7 - カ ル ボ キ サ ミ ド (9 1 m g 、 4 2 %) を 得 た 。

10

【 0 7 1 5 】

¹ H N M R (3 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 1 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 6 6 (m , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 2 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 6 . 2 0 (m , 3 H) , 6 . 1 8 - 6 . 0 1 (m , 1 H) , 5 . 7 5 - 5 . 4 7 (m , 2 H) , 3 . 7 9 - 3 . 4 0 (m , 1 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 0 (m , 1 H) , 2 . 8 1 - 2 . 7 6 (m , 1 H) , 2 . 4 0 - 2 . 3 1 (m , 3 H) , 1 . 9 6 - 1 . 8 8 (m , 2 H) .

【 0 7 1 6 】

E S I - M S [M + H] ⁺ (C ₂₃ H ₁₉ C l N ₃ O ₂) に 対 す る 計 算 値 4 2 4 . 1 1 , 実 測 値 : 4 2 4 . 1 0 .

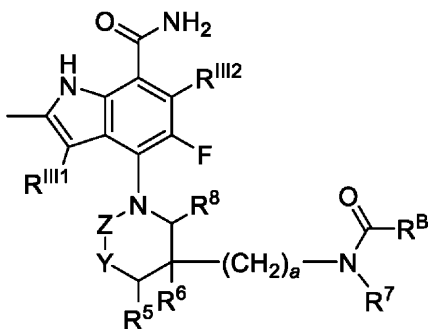
20

【 0 7 1 7 】

式 (I I I) の 化 合 物 の 調 製

【 0 7 1 8 】

【 化 2 0 0 】



30

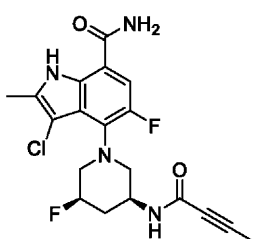
【 0 7 1 9 】

実 施 例 2 7

4 - ((3 S , 5 R) - 3 - (ブ テ - 2 - イ ナ ミ ド) - 5 - フ ル オ ロ ピ ペ リ ジ ン - 1 - イ ル) - 3 - ク ロ ロ - 5 - フ ル オ ロ - 2 - メ チ ル - 1 H - イ ン ド ー ル - 7 - カ ル ボ キ サ ミ ド (化 合 物 2 7) の 合 成

【 0 7 2 0 】

【 化 2 0 1 】



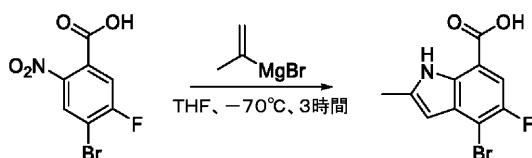
40

工 程 1 : 4 - ブ ロ モ - 5 - フ ル オ ロ - 2 - メ チ ル - 1 H - イ ン ド ー ル - 7 - カ ル ボ ン 酸

【 0 7 2 1 】

50

【化 2 0 2】



THF (200 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-ニトロ安息香酸 (17 g、64.4 mmol) の攪拌溶液に、プロパー-1-エン-2-イルマグネシウムブロミド (451 mL、225 mmol、THF 中 0.5 M) を窒素下 -70°C で滴下した。添加後、反応混合物を -70°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を飽和水性塩化アンモニウム (500 mL) でクエンチし、酢酸エチル (2 × 500 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (300 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮して、褐色固体の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (17.5 g) を得た。固体を精製せずに持ち越した。

10

【0 7 2 2】

ESI-MS [M-H]⁻ (C₁₀H₇BrFNO₂) に対する計算値 269.96, 271.96 実測値: 270.25, 272.25.

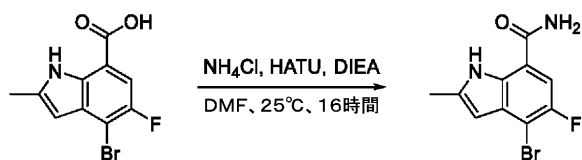
【0 7 2 3】

工程 2: 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

20

【0 7 2 4】

【化 2 0 3】



DMF (200 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボン酸 (17.5 g、64.4 mmol)、塩酸アンモニア (5.17 g、96.6 mmol)、及び HATU (29.4 g、77.3 mmol) の攪拌溶液に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (25.0 g、193 mmol) を添加した。反応混合物を 25°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (300 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 300 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、水 (200 mL)、ブライン (200 mL) で洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。濃縮物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 50% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (3.8 g、22%) を得た。

30

【0 7 2 5】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 6.19 (s, 1H), 2.42 (s, 3H).

40

【0 7 2 6】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₀H₈BrFN₂O) に対する計算値 270.98, 272.98 実測値: 270.90, 272.90.

【0 7 2 7】

工程 3: 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0 7 2 8】

50

【化204】



DCM (40 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (2.00 g、7.38 mmol) の混合物に、ピリジン (1.46 g、18.4 mmol) 及びオキシ塩化リン (1.70 g、11.1 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を2時間25℃で攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0から10%酢酸エチル) により精製して、白色固体の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (1.50 g、80%) を得た。

10

【0729】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (s, 1H), 7.63 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.34–6.31 (m, 1H), 2.42 (s, 3H)。

【0730】

ESI-MS [M-H]⁻ (C₁₀H₆BrFN₂) に対する計算値 250.97, 252.97; 実測値: 250.95, 252.95。

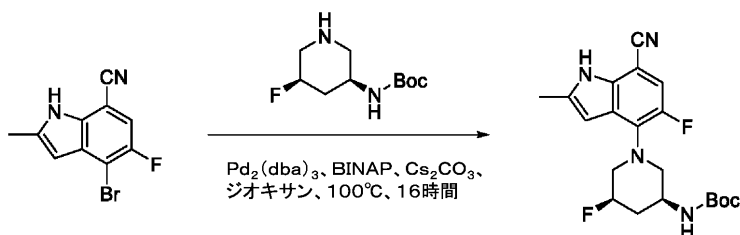
20

【0731】

工程4: ((3S, 5R)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0732】

【化205】



30

ジオキサン (10 mL) 中の4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (500 mg、1.74 mmol)、((3S, 5R)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (418 mg、1.91 mmol)、ベンジル [1-[2-[ベンジル (フェニル) ホスファニル]-1-ナフチル]-2-ナフチル]-フェニルホスファン (453 mg、696 μ mol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (360 mg、348 μ mol)、及び炭酸セシウム (1.70 g、5.22 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を、窒素下100℃で16時間加熱した。冷却した反応混合物を真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0から16%酢酸エチル) により精製して、黄色固体の((3S, 5R)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (380 mg) を得た。

40

【0733】

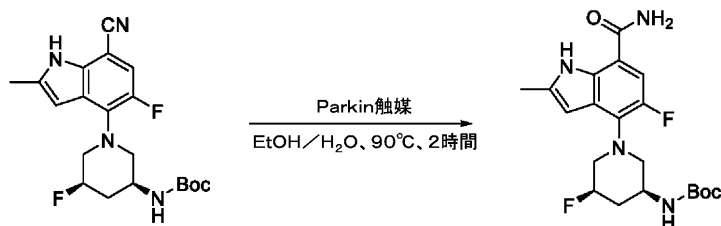
ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₀H₂₄F₂N₄O₂) に対する計算値 391.19, 実測値: 391.15。

【0734】

工程5: ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1

50

H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル
 【0735】
 【化206】



10

エタノール (16 mL) 及び水 (4 mL) 中の ((3S, 5R)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (350 mg、0.89 mmol) の混合物に、Parkin 触媒 (19 mg、0.045 mmol) を添加した。反応物を 2 時間 90 °C で攪拌した。冷却した反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 50 % 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フル

20

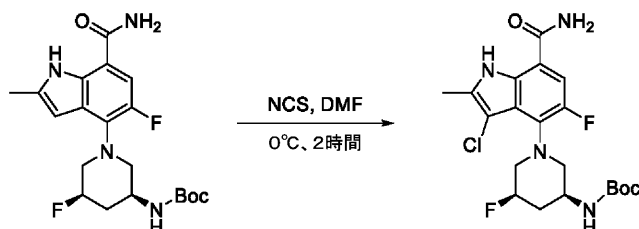
オロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (320 mg) を得た。
 【0736】
 ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₀H₂₆F₂N₄O₃) に対する計算値 409.20, 実測値: 409.10.

【0737】

工程 6: ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0738】

【化207】



30

((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル: N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (250 mg、0.61 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (82 mg、0.61 mmol) を 0 °C で添加した。反応混合物を 2 時間 0 °C で攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、(石油エーテル中 0 から 50 % 酢酸エチル) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (240 mg) を得た。

40

50

【0739】

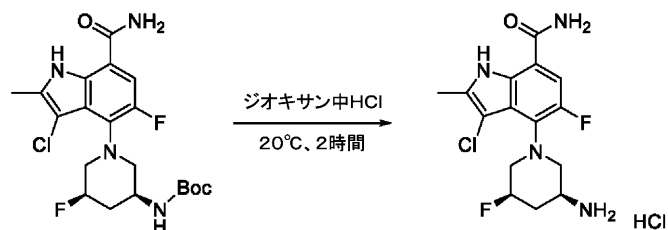
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{17}ClF_2N_4O$) に対する計算値 443.16, 445.16; 実測値: 443.15, 445.15

【0740】

工程7: 4-((3S, 5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0741】

【化208】



10

ジオキサン (10 mL) 中の ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (200 mg、0.45 mmol) 及び 4 M 塩化水素の混合物を 2 時間 20°C で攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、4-((3S, 5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (170 mg) を得た。

20

【0742】

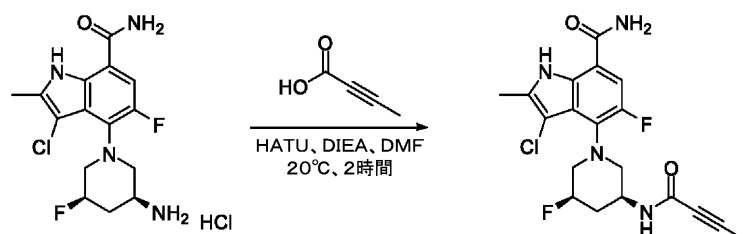
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{15}H_{17}ClF_2N_4O$) に対する計算値 343.11, 345.11; 実測値: 343.05, 345.05。

【0743】

工程8: 4-((3S, 5R)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0744】

【化209】



30

N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の 4-((3S, 5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (170 mg、0.49 mmol)、ブテ-2-イノ酸 (42 mg、0.49 mmol)、及び N, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (207 mg、0.55 mmol) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (321 mg、2.48 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間 20°C で攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: YMC-Actus Triart C18、30 × 250 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 8 分で 36% B から

40

50

47% B; 254nm; RT1: 7.5分により精製して、灰白色固体の4-((3S, 5R)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (14.4mg)を得た。

【0745】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61-7.42 (m, 2H), 5.15-4.85 (m, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.32-3.15 (m, 2H), 2.90-2.70 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 4H), 2.20-2.08 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.75-1.50 (m, 1H).

10

【0746】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₉H₁₉ClF₂N₄O₂) に対する計算値 409.12, 411.12; 実測値: 409.05, 411.05

【0747】

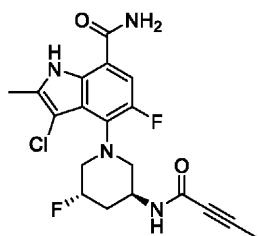
実施例 28

4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 28) の合成

【0748】

【化210】

20

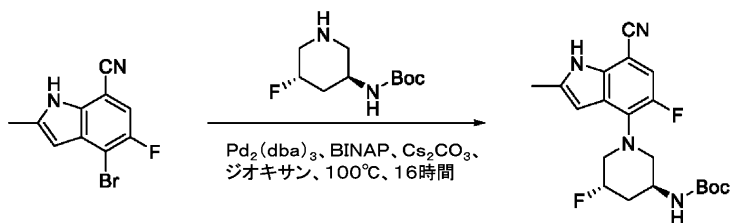


工程 1: ((3S, 5S)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

30

【0749】

【化211】



ジオキサン (10mL) 中の4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (500mg、1.74mmol)、((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (418mg、1.91mmol)、ベンジル-[1-[2-[ベンジル(フェニル)ホスファニル]-1-ナフチル]-2-ナフチル]-フェニルホスファン (453mg、0.696mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (360mg、0.348mmol)、及び炭酸セシウム (1.70g、5.22mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下100°Cで16時間加熱した。冷却した反応混合物を真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0から16%酢酸エチル)により精製して、黄色固体の((3S, 5S)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)

40

50

カルバミン酸 *tert*-ブチル (320 mg) を得た。

【0750】

E S I - M S [M+H]⁺ (C₂₀H₂₄F₂N₄O₂) に対する計算値 391.19、
実測値：391.10。

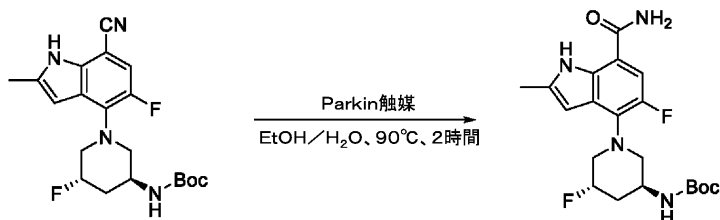
【0751】

工程2：((3*S*, 5*S*)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル

【0752】

【化212】

10



水 (4 mL) 及びエタノール (16 mL) 中の ((3*S*, 5*S*)-1-(7-シアノー
5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-
3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (320 mg、0.82 mmol) の混合物に
、Parkin 触媒 (18 mg、0.041 mmol) を添加した。反応混合物を2時間
90℃で加熱した。冷却した反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×3
0 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウム
で乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エ
ーテル中0から50%酢酸エチル) により精製して、黄色固体の ((3*S*, 5*S*)-1-
(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1*H*-インドール-4-イル)-5-
フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチル (350 mg) を得た。

20

【0753】

E S I - M S [M+H]⁺ (C₂₀H₂₆F₂N₄O₃) に対する計算値 409.20、
実測値：409.10。

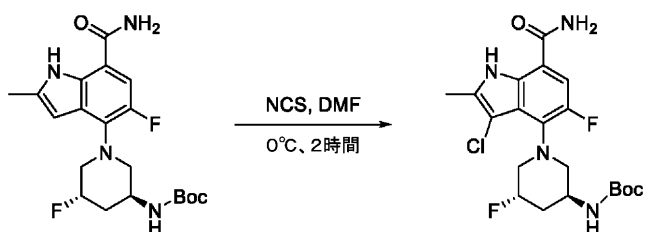
30

【0754】

工程3：((3*S*, 5*S*)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-
メチル-1*H*-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバ
ミン酸 *tert*-ブチル

【0755】

【化213】



40

DMF (6 mL) 中の ((3*S*, 5*S*)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-
メチル-1*H*-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバ
ミン酸 *tert*-ブチル (250 mg、0.61 mmol) の溶液に、N-クロロスクシ
ンイミド (82 mg、0.61 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を2時間0℃で
攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出し
た。合わせた抽出物をブライン (5 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃
縮した。残留物を、(石油エーテル中0から50%酢酸エチル) で溶出させるシリカゲル

50

でのカラムクロマトグラフィーにより精製して、((3S, 5S)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(250mg)を得た。

【0756】

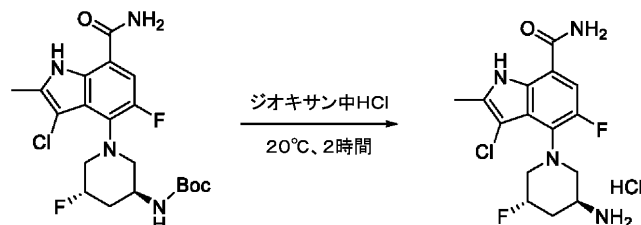
ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₀H₂₅ClF₂N₄O₃) に対する計算値 443.16, 445.16; 実測値: 443.15, 445.15.

【0757】

工程4: 4-((3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0758】

【化214】



ジオキサン(10mL)中の((3S, 5S)-1-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(250mg、粗)及び4M塩化水素の混合物を2時間20℃で攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、4-((3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(200mg)を得た。

【0759】

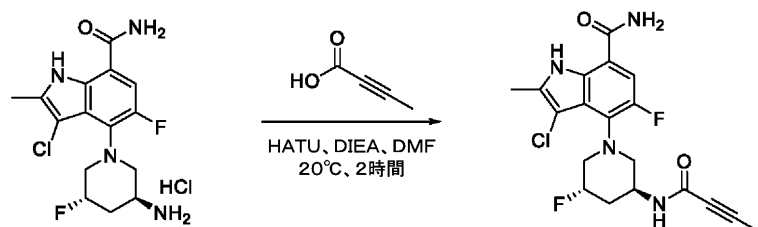
ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₅H₁₇ClF₂N₄O) に対する計算値 343.11, 345.11; 実測値: 343.10, 345.10

【0760】

工程5: 4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0761】

【化215】



N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の4-((3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(200mg、0.527mmol)、ブテ-2-イノ酸(44mg、0.527mmol)、及びN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート(221mg、0.58mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(341mg、2.64mmol)を添加した。混合物を2時間20℃で攪拌した。反応混合物を水(30mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×30mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム: XBridge Prep OBD C18 Column、1

10

20

30

40

50

9 × 250 mm、5 μm；移動相 A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O）、移動相 B：アセトニトリル；流量：25 mL/分；勾配：7 分で 38% B から 58% B；220 nm；RT：5.12 分により精製して、白色固体の 4-((3S, 5S)-3-ブテ-2-イナミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (34.9 mg、16%) を得た。

【0762】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.28 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62–7.44 (m, 2H), 5.12–4.88 (m, 1H), 4.62–4.40 (m, 1H), 3.51–3.35 (m, 1H), 3.32–3.15 (m, 2H), 2.90–2.70 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.21–2.03 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.78–1.44 (m, 1H).

10

【0763】

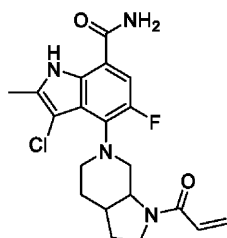
実施例 29

4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 29) の合成

【0764】

【化 216】

20

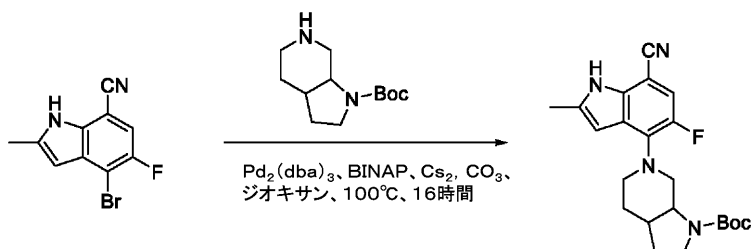


工程 1：6-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

【0765】

【化 217】



40

ジオキサン (15 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (500 mg、1.74 mmol)、オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (シス-エナンチオマー混合物、433 mg、1.91 mmol)、ベンジル-[1-[2-[ベンジル(フェニル)ホスファニル]-1-ナフチル]-2-ナフチル]-フェニルホスファン (453 mg、0.696 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (360 mg、0.348 mmol)、及び炭酸セシウム (1.70 g、5.22 mmol) の混合物を脱気し、窒素で詰め戻した。反応混合物を窒素下 100 °C で 16 時間加熱した。冷却した反応混合物を真空濃縮した。残留物を、(石油エーテル中 0 から 16% 酢酸エチル) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の 6-

50

(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(400mg)を得た。

【0766】

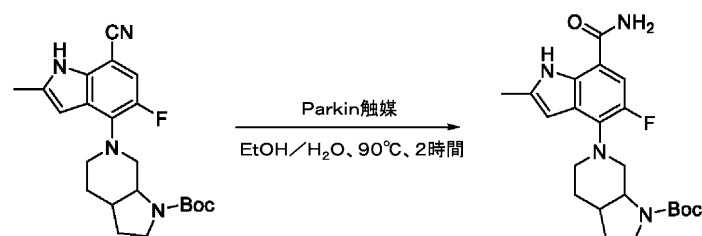
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{27}FN_4O_2$) に対する計算値399.21, 実測値: 399.20.

【0767】

工程2: 6-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0768】

【化218】



水(4mL)及びエタノール(16mL)中の6-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(350mg、0.88mmol)の混合物に、Parkin触媒(19mg、0.044mmol)を添加した。反応混合物を2時間90°Cで攪拌した。冷却した反応混合物を水(60mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を、(石油エーテル中0から50%酢酸エチル)で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体の6-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(350mg)を得た。

【0769】

ESI-MS $[M+H]^+$ 計算値($C_{22}H_{29}FN_4O_3$) に対する417.22, 実測値: 417.20.

【0770】

工程3: 6-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0771】

【化219】



DMF(6mL)中の6-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル) オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(330mg、0.792mmol)の溶液に、N-クロロスクシ

ンイミド（106 mg、0.792 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を2時間0℃で撹拌した。反応混合物を水（30 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0から50%酢酸エチル）により精製して、6-（7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（350 mg）を得た。

【0772】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{22}H_{28}ClFN_4O_3$) に対する計算値 451.18, 453.18; 実測値: 451.05, 453.05.

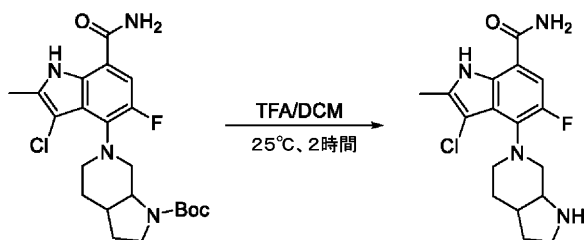
10

【0773】

工程4: 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-（オクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート

【0774】

【化220】



20

ジクロロメタン（5 mL）中の6-（7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（300 mg、0.665 mmol）の溶液に、トリフルオロ酢酸（5 mL）を添加した。反応混合物を2時間25℃で撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-（オクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート（310 mg）を得た。

30

【0775】

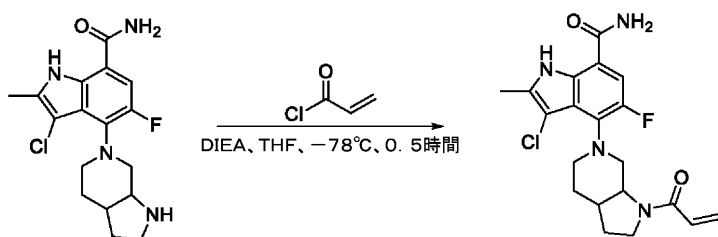
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{20}ClFN_4O$) に対する計算値 351.13, 353.13; 実測値: 351.05, 353.05

【0776】

工程5: 4-（1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0777】

【化221】



40

テトラヒドロフラン（3 mL）中の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-（オクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート（310 mg、0.667 mmol）の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（517 mg、4.00 mmol）

50

l) 及び塩化アクリロイル (66 mg、0.734 mmol) を -78°C で添加した。反応混合物を 0.5 時間 -78°C で攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル ($3 \times 30\text{ mL}$) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: X Bridge Prep OBD C18 Column、 $19 \times 250\text{ mm}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$; 移動相 A: 水 ($10\text{ mmol/L NH}_4\text{HCO}_3 + 0.1\% \text{ NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 25 mL/分 ; 勾配: 7 分で 40% B から 60% B; 220 nm ; 保持時間 = 5.78 分) により精製して、白色ラセミ型混合物の 4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (110 mg、40%) を得た。

10

【0778】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.26 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60–7.35 (m, 2H), 6.63–6.48 (m, 1H), 6.15–6.05 (m, 1H), 5.69–5.58 (m, 1H), 4.38–4.27 (m, 1H), 3.77–3.69 (m, 0.5H), 3.58–3.49 (m, 1H), 3.49–3.36 (m, 1H), 3.32–3.10 (m, 2H), 3.05–2.87 (m, 2H), 2.58–2.52 (m, 0.5H), 2.39 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 3H), 2.28–2.06 (m, 2H), 1.95–1.63 (m, 2H)。

20

【0779】

ESI-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2$) に対する計算値 405.14, 407.14; 実測値: 405.10, 407.10

【0780】

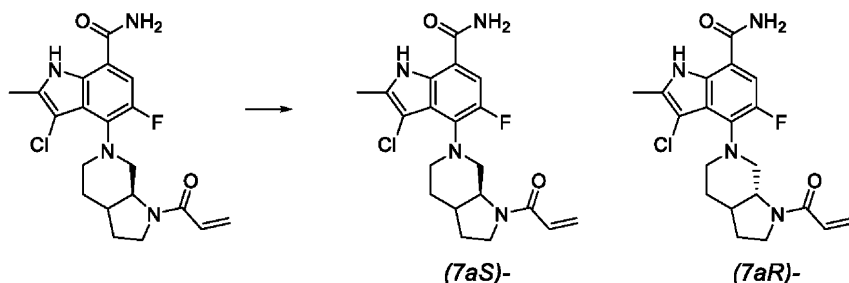
工程 6: 異性体の分離

ラセミ型 4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミドを、分取キラル HPLC (試料量 = 90 mg; カラム: Chiralpak IA、 $2 \times 25\text{ cm}$ 、 $5\text{ }\mu\text{m}$; 移動相 A: MTBE (0.5% 2M $\text{NH}_3\text{-MeOH}$)、移動相 B: EtOH; 流量: 18 mL/分 ; 勾配: 50% B、アイソクラティック; $220/254\text{ nm}$) により、そのそれぞれのエナンチオマーに分離させた。

30

【0781】

【化 222】



40

【0782】

化合物 29a: 保持時間 = 8.163 分 (29.1 mg)。白色固体として単離

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.27 (d, $J = 12.0\text{ Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.58–7.39 (m, 2H), 6.65–6.48 (m, 1H), 6.16–6.06 (m, 1H), 5.69–5.59 (m, 1H), 4.39–4.23 (m, 1H), 3.77–3.69 (m, 0.5H), 3.58–3.49 (m, 1H), 3.49–3.35 (m, 1H), 3.32–3.10 (m, 2H), 3.06–2.88 (m, 2H), 2.58–2.54 (m, 0.5H), 2.39 (d, $J = 5.2\text{ Hz}$, 3H), 2.27–2.06 (m, 2H), 1.95–1.7

50

6 (m, 1H), 1.75–1.61 (m, 1H). ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{22}ClFN_4O_2$) に対する計算値 405.14, 407.14; 実測値: 405.10, 407.10.

【0783】

化合物 29b: 保持時間 = 11.102 分 (30.9 mg)。白色固体として単離
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.27 (d, $J=12.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61–7.31 (m, 2H), 6.64–6.48 (m, 1H), 6.15–6.07 (m, 1H), 5.69–5.57 (m, 1H), 4.41–4.24 (m, 1H), 3.77–3.69 (m, 0.5H), 3.61–3.49 (m, 1H), 3.48–3.37 (m, 1H), 3.31–3.11 (m, 2H), 3.06–2.85 (m, 2H), 2.60–2.51 (m, 0.5H), 2.39 (d, $J=5.2$ Hz, 3H), 2.28–2.06 (m, 2H), 1.93–1.65 (m, 2H).

10

【0784】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{20}H_{22}ClFN_4O_2$) に対する計算値 405.14, 407.14; 実測値: 405.10, 407.10.

【0785】

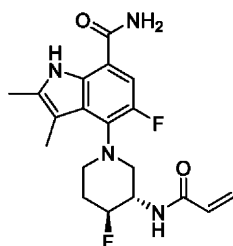
実施例 30

4-((3S, 4S)-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 30) の合成

20

【0786】

【化223】

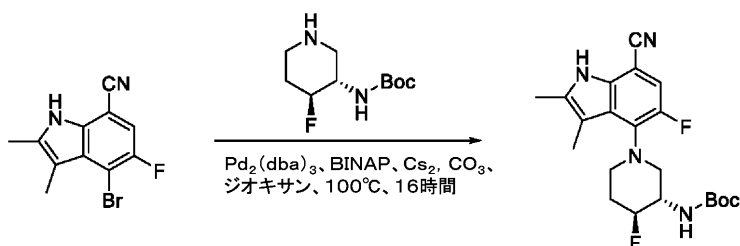


30

工程 1: ((3S, 4S)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【0787】

【化224】



40

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 4-ブromo-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (250 mg, 0.94 mmol) 及び ((3S, 4S)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (225 mg, 1.03 mmol) の混合物に、1.1'-ビナフチル-2,2'-ジフェニルホスフィン (61 mg, 0.09 mmol)、トリス(ジベンジリデン-アセトン)ジパラジウム (86 mg, 0.09 mmol)、及び炭酸セシウム (457 mg, 1.40 mmol)

50

l) を、窒素雰囲気下 20℃ で添加した。混合物を脱気し、窒素で 3 回詰め戻し、16 時間 100℃ で撹拌した。冷却した混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を水 (50 mL × 2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 25% 酢酸エチル) により精製して、薄黄色固体の ((3S, 4S) - 1 - (7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) - 4-フルオロピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (290 mg、77%) を得た。

【0788】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.64–4.35 (m, 1H), 3.85–3.67 (m, 1H), 3.18–3.04 (m, 3H), 2.83 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.21–2.08 (m, 1H), 1.91–1.74 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

10

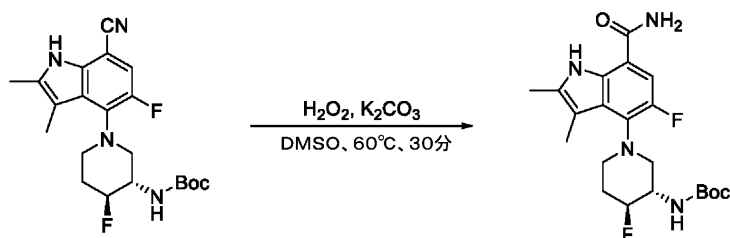
【0789】

工程 2: ((3S, 4S) - 1 - (7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) - 4-フルオロピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル

【0790】

【化 225】

20



DMSO (5 mL) 中の ((3S, 4S) - 1 - (7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) - 4-フルオロピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (290 mg、0.72 mmol) 及び炭酸カリウム (297 mg、2.15 mmol) の混合物に、過酸化水素 (30%、813 mg、7.17 mmol) を添加した。反応混合物を 30 分間 60℃ で撹拌した。冷却した混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。合わせた抽出物を水 (50 mL × 3) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、黄色固体の ((3S, 4S) - 1 - (7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) - 4-フルオロピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (300 mg、99%) を得た。

30

【0791】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.39 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.63–4.36 (m, 1H), 3.85–3.69 (m, 1H), 3.19–3.01 (m, 3H), 2.84 (t, J = 1.09 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20–2.09 (m, 1H), 1.91–1.76 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

40

【0792】

工程 3: 4 - ((3S, 4S) - 3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル) - 5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0793】

50

【化 2 2 6】



メタノール（5 mL）中の（（3 S，4 S）-1-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1 H-インドール-4-イル）-4-フルオロピペリジン-3-イル）カルバミン酸 *tert*-ブチル（300 mg、0.71 mmol）の溶液に、塩化水素（10 mL、1，4-ジオキサン中 4 M）を添加した。反応混合物を 2 時間 20 °C で攪拌した。得られた混合物を真空濃縮して、黄色固体の 4-（（3 S，4 S）-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1 H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（320 mg、粗）を得た。

10

【0 7 9 4】

E S I - M S [M + H]⁺（C₁₆H₂₀F₂N₄O）に対する計算値 323.16，実測値：323.25。

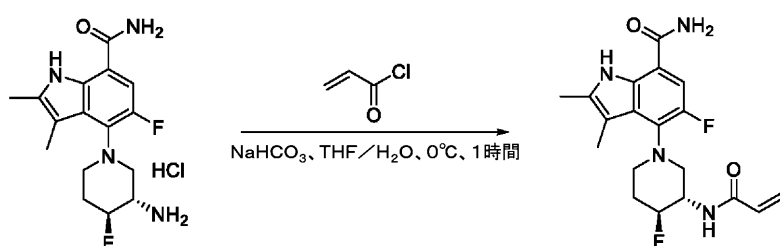
【0 7 9 5】

工程 4：4-（（3 S，4 S）-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1 H-インドール-7-カルボキサミド

20

【0 7 9 6】

【化 2 2 7】



30

水（3.0 mL）及び THF（12 mL）中の 4-（（3 S，4 S）-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1 H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（320 mg、0.89 mmol）及び重炭酸ナトリウム（749 mg、8.92 mmol）の混合物に、塩化アクリロイル（81 mg、0.89 mmol）を 0 °C で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、得られた混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（2 × 30 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水及びブラインで洗浄し、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物を分取 HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30 × 250 mm、5 μm；移動相 A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃・H₂O）、移動相 B：アセトニトリル；流量：45 mL/分；勾配：7 分で 35% B から 45% B；254，220 nm、保持時間 = 6.48 分により精製して、灰白色固体の 4-（（3 S，4 S）-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1 H-インドール-7-カルボキサミド（50.2 mg、15%）を得た。

40

【0 7 9 7】

¹H NMR（300 MHz，DMSO-*d*₆）δ（ppm）：10.65（s，1 H），8.31（s，1 H），7.92（s，1 H），7.41（d，J = 14.1 Hz，1 H），7.34（s，1 H），6.32–6.00（m，2 H），5.61（dd，J =

50

9.8, 2.5 Hz, 1H), 4.79–4.45 (m, 1H), 4.30–4.06 (m, 1H), 3.26–3.05 (m, 3H), 3.01–2.85 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.28–2.15 (m, 1H), 2.03–1.82 (m, 1H).

【0798】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂F₂N₄O₂) に対する計算値 377.17, 実測値: 377.25.

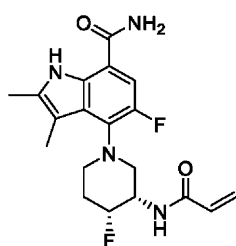
【0799】

実施例 31

4-((3S, 4R)-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 31) の合成

【0800】

【化228】

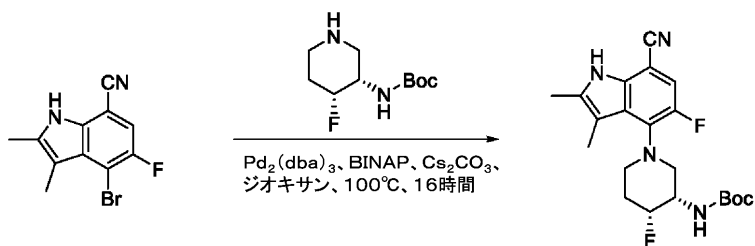


20

工程 1: ((3S, 4R)-1-((7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【0801】

【化229】



30

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 4-ブromo-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (250 mg, 0.94 mmol) 及び ((3S, 4R)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (225 mg, 1.03 mmol) の混合物に、1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジフェニルホスフィン (61 mg, 0.09 mmol)、トリス(ジベンジリデン-アセトン)ジパラジウム (86 mg, 0.09 mmol)、及び炭酸セシウム (610 mg, 1.87 mmol) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で詰め戻し、次いで 100°C で 16 時間攪拌した。冷却した混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (2 × 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 25% 酢酸エチル) により精製して、薄黄色固体の ((3S, 4R)-1-((7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (238 mg, 63%) を得た。

【0802】

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 7.37 (d, $J=12.8$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.97–4.78 (m, 1H), 3.91–3.72 (m, 1H), 3.25–3.14 (m, 2H), 3.00–2.79 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09–1.87 (m, 2H), 1.35 (s, 9H).

【0803】

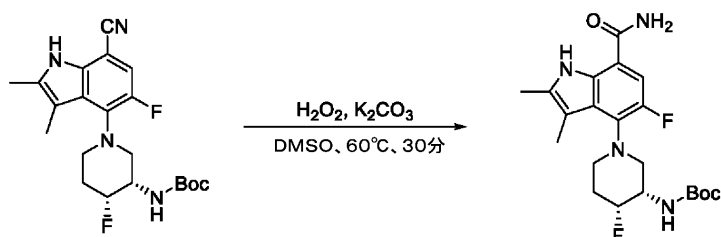
ESI-MS $[M+H]^+$ + ($\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_2$) に対する計算値 405.20, 実測値: 405.25.

【0804】

工程2: ((3S, 4R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル

【0805】

【化230】



DMSO (5 mL) 中の ((3S, 4R)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (238 mg、0.59 mmol) 及び炭酸カリウム (244 mg、1.77 mmol) の混合物に、過酸化水素 (30%、667 mg、5.88 mmol) を添加した。反応混合物を30分間60℃で撹拌した。冷却した混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (3×30 mL) 及びブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮して、薄黄色固体の ((3S, 4R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-4-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (240 mg、97%) を得た。

【0806】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.97–4.77 (m, 1H), 3.91–3.74 (m, 1H), 3.28–3.14 (m, 2H), 2.94–2.79 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.06–1.95 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

【0807】

ESI-MS $[M+H]^+$ + ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$) に対する計算値 423.21, 実測値: 423.15.

【0808】

工程3: 4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0809】

10

20

30

40

50

【化 2 3 1】



メタノール（5 mL）中の（（3S，4R）-1-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-4-イル）-4-フルオロピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（240 mg、0.57 mmol）の溶液に、塩化水素（10 mL、1，4-ジオキサン中4 M）を添加した。反応混合物を2時間20℃で攪拌した。得られた混合物を真空濃縮して、薄黄色固体の4-（（3S，4R）-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（260 mg、粗）を得た。

10

【0810】

ESI-MS [M+H]⁺（C₁₆H₂₀F₂N₄O）に対する計算値323.16，実測値：323.25

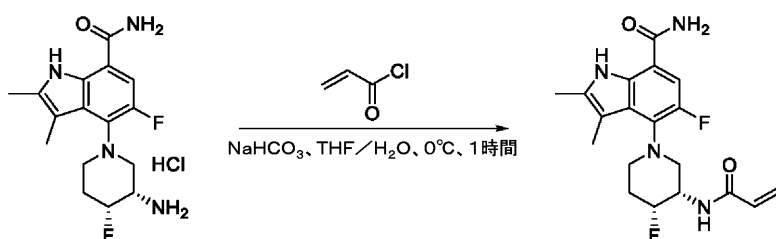
【0811】

20

工程4：4-（（3S，4R）-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0812】

【化 2 3 2】



30

水（3 mL）及びTHF（12 mL）の混合溶媒中の4-（（3S，4R）-3-アミノ-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（260 mg、0.72 mmol）及び重炭酸ナトリウム（609 mg、7.25 mmol）の混合物に、塩化アクリロイル（66 mg、0.72 mmol）を0℃で添加した。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。得られた混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（2×30 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水（3×30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：YMC-Actus Triart C18、30×250 mm、5 μm；移動相A：水（10 mmol/L NH₄HCO₃）、移動相B：アセトニトリル；流量：50 mL/分；勾配：7分で40% Bから70% B；220 nm；保持時間＝6.08分により精製して、灰白色固体の4-（（3S，4R）-3-アクリルアミド-4-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（5.0 mg、1.8%）を得た。

40

【0813】

¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ（ppm）：10.64（s，1H），8.29（s，1H），7.93（s，1H），7.42（d，J＝14.1 Hz，1H），7.34（s，1H），6.42-6.31（m，1H），6.14-6.07（m，1H），5.62-5.56（m，1H），5.03-4.84（m，1H），4.

50

3.0 – 4.19 (m, 1H), 3.05 – 2.86 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 8H), 2.20 – 1.96 (m, 2H).

【0814】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂F₂N₄O₂) に対する計算値 377.17, 実測値: 377.25.

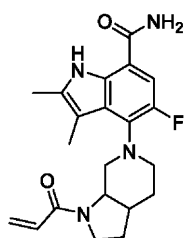
【0815】

実施例 32

4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 32) の合成

【0816】

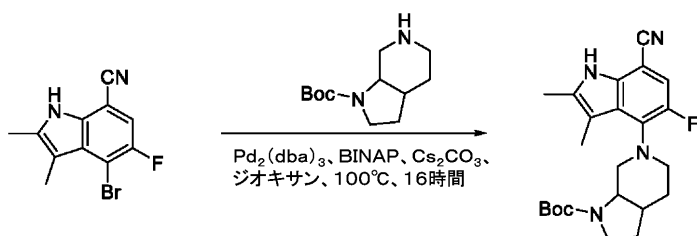
【化233】



工程 1: 6-(7-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

【0817】

【化234】



1,4-ジオキサン (20 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (650 mg、2.43 mmol) 及びラセミ型シス-tert-ブチルオクタヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸 (606 mg、2.68 mmol) の混合物に、1.1'-ビナフチル-2,2'-ジフェニルホスフィン (152 mg、0.24 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (223 mg、0.24 mmol)、及び炭酸セシウム (1.59 g、4.86 mmol) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で3回詰め戻し、窒素下 100°C で 16 時間撹拌した。冷却した混合物を水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (2 × 100 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を、(石油エーテル中 0 から 20% 酢酸エチル) で溶出させるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、薄黄色固体の 6-(7-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (410 mg、41%) を得た。

【0818】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₃H₂₉FN₄O₂) に対する計算値 413.23, 実測値: 413.20

【0819】

工程 2: 6-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (Compound 32) の合成

10

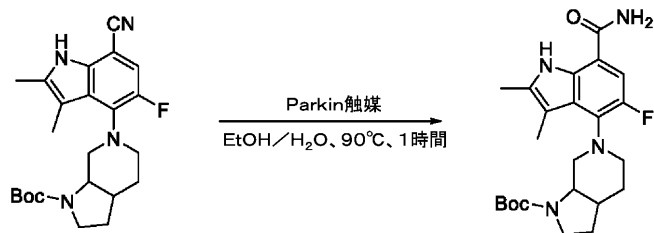
20

30

40

50

【化 2 3 5】



10

20

【 0 8 2 2 】

【化 2 3 6】



30

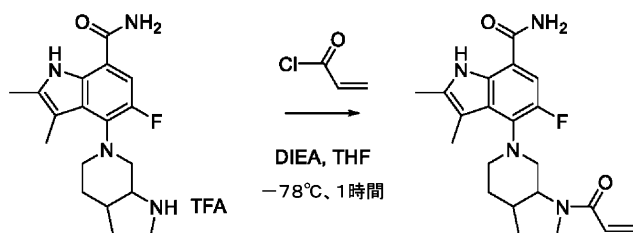
40

【 0 8 2 5 】

50

【0826】

【化237】



テトラヒドロフラン（15 mL）中の5-フルオロ-2,3-ジメチル-4-（オクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-1H-インドール-7-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート（400 mg、粗）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（995 mg、7.70 mmol）の溶液に、塩化アクリロイル（70 mg、0.77 mmol）を-78℃で添加した。反応混合物を1時間-78℃で攪拌した。反応混合物を水（50 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水（2×30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取TLC（シリカゲル、溶出剤：ジクロロメタン／メタノール＝20：1）により精製して、灰白色固体の4-（1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（130 mg、2工程で44%）を得た。

10

20

【0827】

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ （ppm）：10.67–10.59（m, 1H）, 7.91（s, 1H）, 7.47–7.32（m, 2H）, 6.60–6.46（m, 1H）, 6.14–6.04（m, 1H）, 5.69–5.55（m, 1H）, 4.42–4.13（m, 1H）, 3.78–3.64（m, 1H）, 3.61–3.48（m, 1H）, 3.46–3.35（m, 2H）, 3.25–3.12（m, 1H）, 3.11–2.84（m, 2H）, 2.41（s, 3H）, 2.33（s, 3H）, 2.22–2.02（m, 2H）, 1.97–1.81（m, 1H）, 1.78–1.66（m, 1H）。

30

【0828】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$ ）に対する計算値385.20, 実測値：385.30。

【0829】

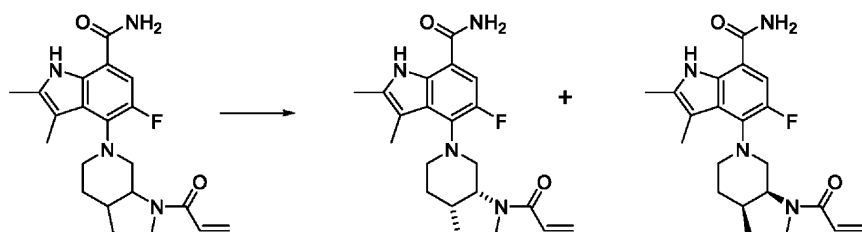
工程5：

4-（1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル）-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミドの異性体を分取キラルHPLC（試料＝130 mg、カラム：CHIRALPAK IA, 2×25 cm、5 μm ；移動相A：MTBE（0.5% 2M NH_3 -MeOH）、移動相B：IPA-HPLC；流量：18 mL／分；勾配：45% B、アイソクラティック；220／254 nmにより精製した。

40

【0830】

【化238】



50

【0831】

化合物32a：保持時間＝4.826分（55mg）．灰白色固体として単離．

^1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ） δ （ppm）：10.65（d， $J=6.1\text{Hz}$ ，1H），7.93（s，1H），7.42（dd， $J=14.2$ ， 4.0Hz ，1H），7.35（s，1H），6.54（dd， $J=16.9$ ， 10.5Hz ，1H），6.10（dd， $J=16.7$ ， 2.5Hz ，1H），5.63（dd， $J=10.3$ ， 2.5Hz ，1H），4.42－4.16（m，1H），3.81－3.67（m，1H），3.61－3.47（m，1H），3.46－3.37（m，2H），3.27－3.14（m，1H），3.10－2.74（m，2H），2.42（s，3H），2.33（s，3H），2.25－2.01（m，2H），1.95－1.79（m，1H），1.78－1.68（m，1H）．

10

【0832】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$ ）に対する計算値385.20，実測値：385.15．

【0833】

化合物32b：保持時間＝6.483分（52mg）．灰白色固体として単離．

^1H NMR（300MHz，DMSO- d_6 ） δ （ppm）：10.65（d， $J=6.1\text{Hz}$ ，1H），7.93（s，1H），7.42（dd， $J=14.2$ ， 4.0Hz ，1H），7.35（s，1H），6.54（dd， $J=16.8$ ， 10.2Hz ，1H），6.10（dd， $J=16.7$ ， 2.5Hz ，1H），5.63（dd， $J=10.3$ ， 2.5Hz ，1H），4.42－4.17（m，1H），3.79－3.67（m，1H），3.61－3.48（m，1H），3.46－3.37（m，2H），3.28－3.13（m，1H），3.10－2.72（m，2H），2.42（s，3H），2.33（s，3H），2.26－2.02（m，2H），1.96－1.79（m，1H），1.78－1.66（m，1H）．

20

【0834】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2$ ）に対する計算値385.20，実測値：385.15．

【0835】

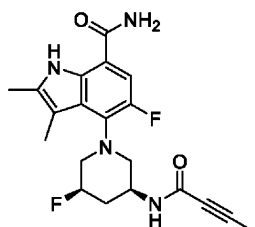
実施例33

4-（（3S，5R）-3-（ブテ-2-イナミド）-5-フルオロピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（化合物7）の合成

30

【0836】

【化239】



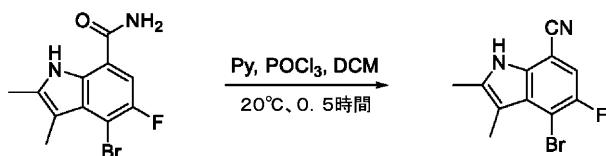
40

工程1：4-ブromo-5-フルオロ-2，3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル

【0837】

50

【化 2 4 0】



ジクロロメタン（12 mL）中の4-ブromo-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（600 mg、2.10 mmol）の溶液に、ピリジン（416 mg、5.26 mmol）及びオキシ塩化リン（484 mg、3.16 mmol）を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空濃縮した。残留物を水で洗浄し、濾過し、減圧乾燥させて、赤色固体の4-ブromo-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル（520 mg、92%）を得た。

10

【0838】

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.96（s, 1H）, 7.58（d, $J=9.3$ Hz, 1H）, 2.38（s, 3H）, 2.33（s, 3H）。

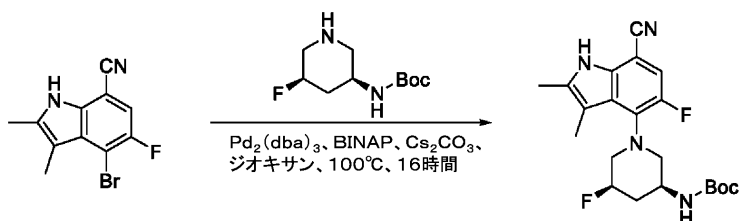
【0839】

工程2：（（3S, 5R）-1-（7-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル）-5-フルオロピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

20

【0840】

【化 2 4 1】



ジオキサン（8 mL）中の4-ブromo-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル（400 mg、1.50 mmol）及び（（3S, 5R）-5-フルオロピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（360 mg、1.65 mmol）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（137 mg、0.15 mmol）、1.1'-ビナフチル-2,2'-ジフェニルホスフィン（93 mg、0.15 mmol）、及び炭酸セシウム（732 mg、2.25 mmol）を添加した。反応混合物を排気し、窒素雰囲気下で3回フラッシュし、窒素下100℃で16時間攪拌した。冷却した反応混合物を水（20 mL）でクエンチし、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中0から20%酢酸エチルにより精製して、白色固体の（（3S, 5R）-1-（7-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル）-5-フルオロピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル（350 mg、58%）を得た。

30

40

【0841】

^1H NMR（300 MHz, DMSO- d_6 ） δ 11.60（s, 1H）, 7.39（d, $J=12.6$ Hz, 1H）, 6.94（d, $J=8.1$ Hz, 1H）, 5.11-4.88（m, 1H）, 4.05-3.96（m, 1H）, 3.29-3.15（m, 3H）, 2.76-2.66（m, 1H）, 2.41（s, 3H）, 2.32（s, 3H）, 2.19-2.07（m, 1H）, 1.77-1.52（m, 1H）, 1.36（s, 9H）。

50

【0842】

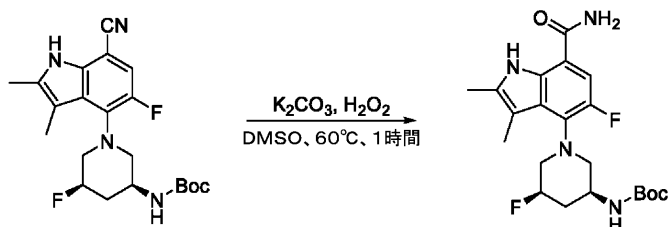
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{26}F_2N_4O_2$) に対する計算値 405.20
 実測値: 405.10.

【0843】

工程3: ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0844】

【化242】



10

ジメチルスルホキシド (6.0 mL) 中の ((3S, 5R)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (320 mg、0.79 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (328 mg、2.37 mmol) 及び過酸化水素 (30%、1.34 g、11.87 mmol) を添加した。反応混合物を 60°C で 2 時間攪拌し、次いで室温に冷却した。反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 から 80% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の ((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (250 mg、75%) を得た。

20

【0845】

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.62 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.40 (d, $J=14.1$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 5.10–4.85 (m, 1H), 4.00–3.93 (m, 1H), 3.24–3.13 (m, 3H), 2.74–2.65 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.19–2.05 (m, 1H), 1.72–1.48 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

30

【0846】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{21}H_{28}F_2N_4O_3$) に対する計算値 423.21,
 実測値: 423.30.

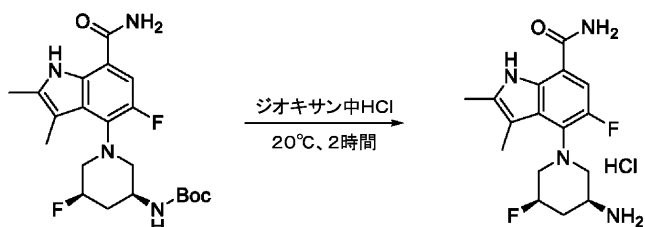
【0847】

工程4: 4-((3S, 5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

40

【0848】

【化243】



50

((3S, 5R) - 1 - (7 - カルバモイル - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 4 - イル) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (250 mg、0.59 mmol) 及び塩化水素 (ジオキサン中 4 M、5.0 mL) を 20 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の 4 - ((3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド塩酸塩 (240 mg) を得た。

【0849】

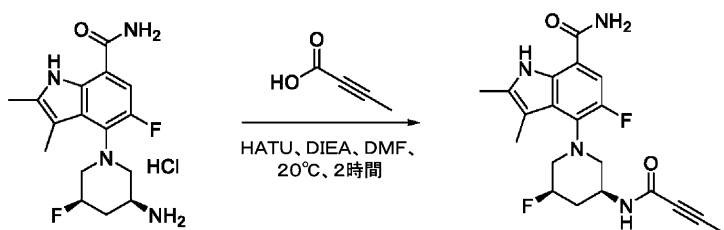
ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₆H₂₀F₂N₄O) に対する計算値 323.16, 実測値: 323.15.

【0850】

工程 5: 4 - ((3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド塩酸塩

【0851】

【化 244】



N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中のブテ - 2 - イノ酸 (28 mg、0.33 mmol) の溶液に、HATU (148 mg、0.39 mmol)、4 - ((3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド塩酸塩 (100 mg、0.28 mmol)、及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (108 mg、0.84 mmol) を添加した。反応混合物を 20 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を水 (15 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: X Bridge Shield RP18 OBD Column、19 × 250 mm、10 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 25 mL/分; 勾配: 35% B から 46% B、9 分; 254 nm; 保持時間 = 8.03 分) により精製して、灰白色固体の 4 - ((3S, 5R) - 3 - (ブテ - 2 - イナミド) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (46 mg、42%) を得た。

【0852】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.05 - 4.93 (m, 1H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 3.27 - 3.13 (m, 3H), 2.82 - 2.77 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.76 - 1.56 (m, 1H).

【0853】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₀H₂₂F₂N₄O₂) に対する計算値 389.17, 実測値: 389.05.

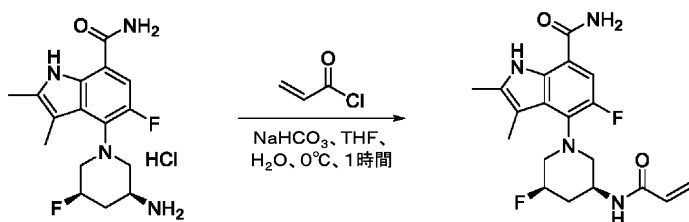
【0854】

実施例 34

4 - ((3S, 5R) - 3 - アクリルアミド - 5 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 1H - インドール - 7 - カルボキサミド (化合物 34) の合成

【0855】

【化245】



4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド：テトラヒドロフラン (2.0 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の4-[(3S, 5R)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-yl]-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (100 mg、0.28 mmol) の混合物に、重炭酸ナトリウム (70 mg、0.84 mmol) 及び塩化アクリロイル (30 mg、0.33 mmol) を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム：X Bridge Shield RP18 OBD Column、19×250 mm、10 µm；移動相A：水 (10 mmol/L NH₄HCO₃)、移動相B：アセトニトリル；流量：25 mL/分；勾配：30% Bから50% B、8分；254 nm；保持時間=7.77分) により精製して、白色固体の4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (42.7 mg、41%) を得た。

10

20

30

40

【0856】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.42 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.25-6.03 (m, 2H), 5.58 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 5.08-4.95 (m, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 3.40-3.36 (m, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 2.79 (t, J=9.6 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.75-1.56 (m, 1H)。

【0857】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₉H₂₂F₂N₄O₂) に対する計算値 377.17, 実測値：377.10。

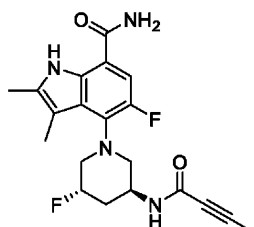
【0858】

実施例 35

4-((3S, 5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 35) の合成

【0859】

【化246】

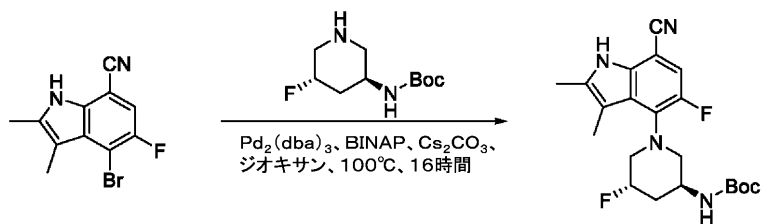


50

工程 1: ((3S, 5S)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0860】

【化247】



10

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 4-ブロモ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボニトリル (600 mg、2.25 mmol) 及び ((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (539 mg、2.47 mmol) の混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (206 mg、0.22 mmol)、1, 1'-ビナフチル-2, 2'-ジフェニルホスフィン (140 mg、0.22 mmol)、及び炭酸セシウム (1.10 g、3.37 mmol) を添加した。反応混合物を排気し、窒素で3回フラッシュし、100°Cで16時間攪拌した。冷却した反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。その後、合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中0から20%酢酸エチルにより精製して、白色固体の((3S, 5S)-1-(7-シアノ-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル (450 mg、50%) を得た。

20

【0861】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.58 (s, 1H), 7.39 (d, J=12.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.08-4.91 (m, 1H), 4.04-3.97 (m, 1H), 3.27-3.16 (m, 3H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.74-1.54 (m, 1H), 1.36 (s, 9H)。

30

【0862】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₁H₂₆F₂N₄O₂) に対する計算値 405.20, 実測値: 405.25。

【0863】

工程 2: ((3S, 5S)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

【0864】

【化248】



40

ジメチルスルホキシド (6.0 mL) 中の ((3S, 5S)-1-(7-シアノ-5-

50

フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(450mg、1.11mmol)の溶液に、炭酸カリウム(461mg、3.34mmol)及び過酸化水素(30%、1.89g、16.69mmol)を添加した。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応混合物水(25ml)で希釈し、酢酸エチル(3×20ml)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0から80%酢酸エチル)により精製して、黄色固体の((3S,5S)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(420mg、89%)を得た。

10

【0865】

^1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.64 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.90 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 5.12-4.86 (m, 1H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.26-3.15 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

【0866】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_3$) に対する計算値 423.21, 実測値: 423.25

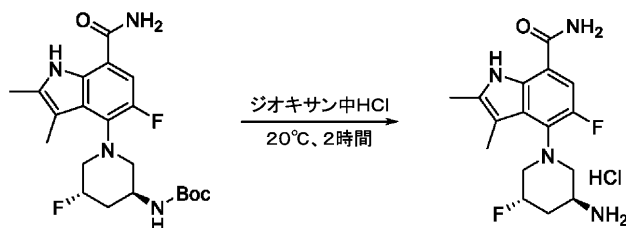
20

【0867】

工程3: 4-((3S,5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0868】

【化249】



30

((3S,5S)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル(420mg、0.99mmol)及び塩化水素(ジオキサン中4M、8mL)を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の4-((3S,5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(350mg)を得た。

【0869】

ESI-MS $[M+H]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$) に対する計算値 323.16, 実測値: 323.15.

40

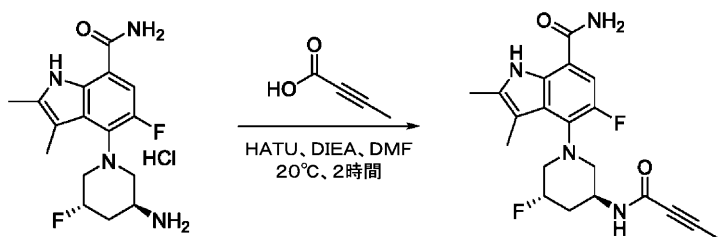
【0870】

工程4: 4-((3S,5S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0871】

50

【化 2 5 0】



N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中のブテ-2-イノ酸 (47 mg、0.56 mmol) の溶液に、HATU (248 mg、0.65 mmol)、4-((3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (165 mg、0.46 mmol)、及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (180 mg、1.40 mmol) を添加した。反応混合物を20°Cで2時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取HPLC (カラム: Xselect CSH OBD Column 30×150 mm、5 µm、移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃·H₂O)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 7分で25% Bから52% B; 220 nm; 保持時間=6.17分) により精製して、灰白色固体の4-[(3S, 5S)-3-(ブテ-2-イノイルアミノ)-5-フルオロピペリジン-1-yl]-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (57.2 mg、32%) を得た。

【0872】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.63 (s, 1H), 8.51 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45-7.35 (m, 2H), 5.07-4.91 (m, 1H), 4.42-4.24 (m, 1H), 3.28-3.13 (m, 3H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H), 1.94 (s, 3H), 1.78-1.53 (m, 1H)。

【0873】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₀H₂₂F₂N₄O₂) に対する計算値 389.17, 実測値: 389.25。

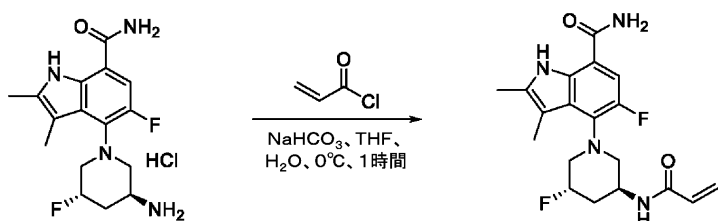
【0874】

実施例 36

4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 36) の合成

【0875】

【化 2 5 1】



4-((3S, 5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド: テトラヒドロフラン (4.0 mL) 及び水 (1.0 mL) 中の4-[(3S, 5S)-3-アミノ-

5-フルオロピペリジン-1-yl]-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩(220mg、0.62mmol)の混合物に、重炭酸ナトリウム(156mg、1.86mmol)及び塩化アクリロイル(67mg、0.74mmol)を0℃で添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(30mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:X select CSH OBD Column 30×150mm、5µm;移動相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃・H₂O)、移動相B:アセトニトリル;流量:60mL/分;勾配:7分で28% Bから48% B;220nm;保持時間=5.33分)により精製して、白色固体の4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(82.4mg、35%)を得た。

10

【0876】

¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.64(s, 1H), 8.09(d, J=7.8Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.42(d, J=14.1Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 6.28-6.02(m, 2H), 5.58(dd, J=9.6, 2.7Hz, 1H), 5.10-4.93(m, 1H), 4.48-4.34(m, 1H), 3.43-3.38(m, 1H), 3.26-3.21(m, 2H), 2.82-2.75(m, 1H), 2.43(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.28-2.21(m, 1H), 1.78-1.53(m, 1H).

20

【0877】

ESI-MS [M+H]⁺(C₁₉H₂₂F₂N₄O₂)に対する計算値377.17, 実測値:377.30.

【0878】

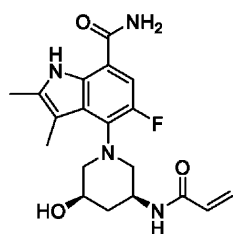
実施例37

4-((3S,5R)-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(化合物37)の合成

【0879】

30

【化252】

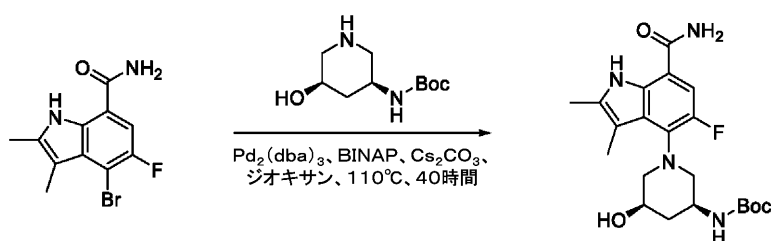


工程1: ((3S,5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)カルバミン酸tert-ブチル

40

【0880】

【化253】



50

1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 4-ブromo-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (250 mg、0.88 mmol) 及び ((3S, 5R)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (228 mg、1.05 mmol) の混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (80 mg、0.088 mmol)、1.1'-ビナフチル-2,2'-ジフェニルホスフィン (109 mg、0.17 mmol)、及び炭酸セシウム (429 mg、1.32 mmol) を添加した。反応混合物を排気し、窒素で3回フラッシュし、窒素下110℃で40時間攪拌した。冷却した反応混合物を水(30 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0から60%酢酸エチル)により精製して、黄色固体の((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (150 mg、41%) を得た。

10

20

【0881】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.41 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.91 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 2H), 3.13-3.07 (m, 2H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26-1.23 (m, 1H).

【0882】

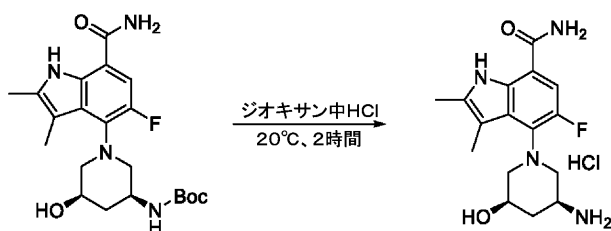
ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$) に対する計算値 421.22, 実測値: 421.25.

【0883】

工程2: 4-((3S, 5R)-3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0884】

【化254】



30

((3S, 5R)-1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (140 mg、0.33 mmol) 及び塩化水素(ジオキサン中4M、5.0 mL) の混合物を20℃で2時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の4-((3S, 5R)-3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (130 mg) を得た。

40

【0885】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{F}$) に対する計算値 321.16, 実測値: 321.25.

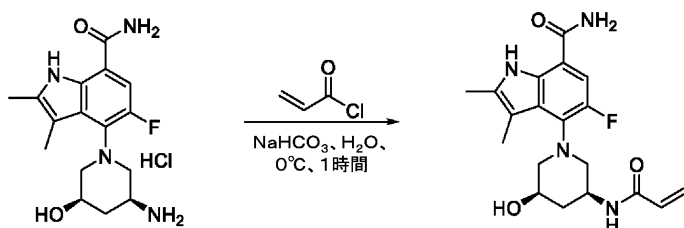
【0886】

工程3: 4-((3S, 5R)-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0887】

50

【化 2 5 5】



テトラヒドロフラン（2.0 mL）及び水（0.5 mL）中の4-（（3S, 5R）-3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩（130 mg、0.37 mmol）の混合物に、重炭酸ナトリウム（95 mg、1.13 mmol）及び塩化アクリロイル（41 mg、451 μ mol）を0°Cで添加した。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した。完了後、反応混合物を水（25 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×20 mL）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取HPLC（カラム：X Bridge Prep OBD C18 Column、30×150 mm、5 μ m；移動相A：水（10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）、移動相B：アセトニトリル；流量：60 mL/分；勾配：7分で5% Bから35% B；220 nm；保持時間＝5.48分）により精製して、灰白色固体の4-（（3S, 5R）-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（32.3 mg、23%）を得た。

【0888】

^1H NMR（300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.64（s, 1H）, 8.10（d, $J=7.8$ Hz, 1H）, 7.92（s, 1H）, 7.41（d, $J=14.1$ Hz, 1H）, 7.34（s, 1H）, 6.28–6.01（m, 2H）, 5.57（dd, $J=9.6, 2.7$ Hz, 1H）, 4.97（d, $J=4.8$ Hz, 1H）, 4.12–4.03（m, 1H）, 3.79–3.75（m, 1H）, 3.19–3.15（m, 2H）, 2.81–2.68（m, 2H）, 2.36（s, 3H）, 2.32（s, 3H）, 2.16–2.11（m, 1H）, 1.30–1.23（m, 1H）。

【0889】

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ （ $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{FN}_4\text{O}_3$ ）に対する計算値375.18, 実測値：375.25。

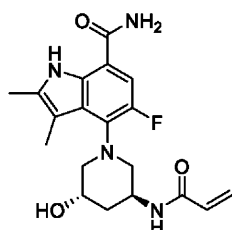
【0890】

実施例 38

4-（（3S, 5S）-3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル）-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド（化合物 38）の合成

【0891】

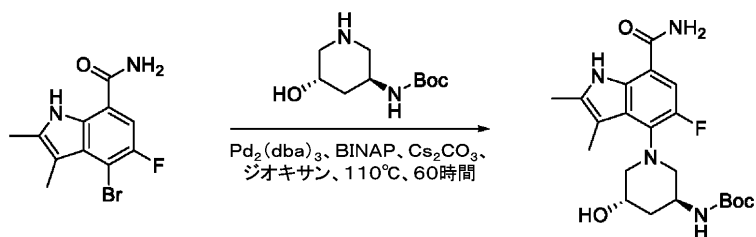
【化 2 5 6】



工程 1：（（3S, 5S）-1-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル）-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル）カルバミン酸tert-ブチル

【 0 8 9 2 】

【 化 2 5 7 】



1, 4-ジオキサン (7.0 mL) 中の 4-ブromo-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (380 mg、1.33 mmol) 及び ((3S, 5S) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (240 mg、1.11 mmol) の混合物に、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (102 mg、0.11 mmol)、1.1'-ビナフチル-2, 2'-ジフェニルホスフィン (138 mg、0.22 mmol)、及び炭酸セシウム (542 mg、1.66 mmol) を添加した。反応混合物を排気し、窒素で3回フラッシュし、窒素下110°Cで60時間撹拌した。完了後、冷却した反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取 TLC (100% 酢酸エチル、R_f=0.6) により精製して、黄色固体の ((3S, 5S) -1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (110 mg) を得た。

10

20

【 0 8 9 3 】

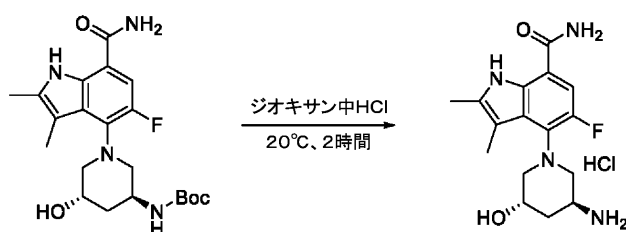
ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₁H₂₉F N₄O₄) に対する計算値 421.22, 実測値: 421.35.

【 0 8 9 4 】

工程2: 4-((3S, 5S) -3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【 0 8 9 5 】

【 化 2 5 8 】



((3S, 5S) -1-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-4-イル) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) カルバミン酸 tert-ブチル (110 mg、0.33 mmol) 及び塩化水素 (ジオキサン中 4 M、5.0 mL) の混合物を 20°C で 2 時間撹拌した。完了後、反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の 4-((3S, 5S) -3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (80 mg) を得た。

40

【 0 8 9 6 】

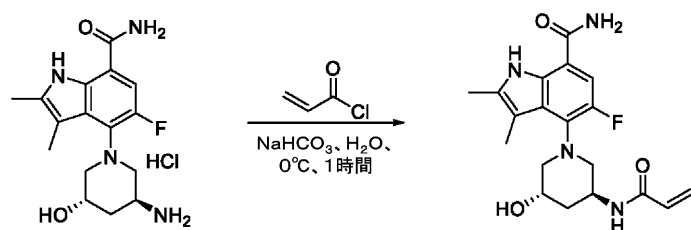
ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₆H₂₁F N₄O₂) に対する計算値 321.16, 実測値: 321.15.

【 0 8 9 7 】

工程3: 4-((3S, 5S) -3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -5-フルオロ-2, 3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

50

－イル)－5－フルオロ－2,3－ジメチル－1H－インドール－7－カルボキサミド
 【0898】
 【化259】



10

テトラヒドロフラン (2.0 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の 4-((3S, 5S) - 3-アミノ-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (68 mg、0.19 mmol) の溶液に、重炭酸ナトリウム (47 mg、0.56 mmol) 及び塩化アクリロイル (20 mg、0.22 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: XBridge Prep OBD C18 Column、30 × 150 mm、5 µm; 移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₃ · H₂O)、移動相 B: アセトニトリル; 流量: 60 mL/分; 勾配: 15% B から 30% B、7 分; 220 nm; 保持時間 = 6.02 分) により精製して、白色固体の 4-((3S, 5S) - 3-アクリルアミド-5-ヒドロキシピペリジン-1-イル) - 5-フルオロ-2,3-ジメチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (13.1 mg、19%) を得た。

20

【0899】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.98–7.92 (m, 2H), 7.43–7.33 (m, 2H), 6.40–6.14 (m, 1H), 6.04 (dd, J = 17.2, 2.0 Hz, 1H), 5.55 (dd, J = 10.0, 2.0 Hz, 1H), 4.90–3.95 (m, 3H), 3.21–2.95 (m, 3H), 2.68–2.63 (m, 1H), 2.49–2.30 (m, 6H), 2.08–1.91 (m, 1H), 1.60–1.40 (m, 1H)。

30

【0900】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₉H₂₃F N₄O₃) に対する計算値 375.18, 実測値: 375.15。

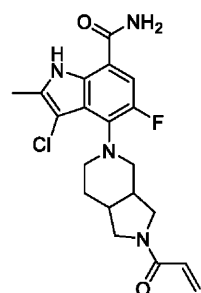
【0901】

実施例 39

4-(トランス-2-アクリロイルオクタヒドロ-5H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (化合物 39) の合成

【0902】

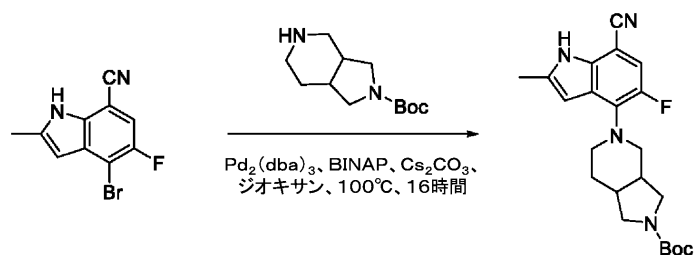
【化260】



40

50

工程 1：トランス-5-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル
 【0903】
 【化261】



10

1,4-ジオキサン(10 mL)中の4-ブromo-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボニトリル(600 mg、2.37 mmol)及びトランス-オクタヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル(536 mg、2.37 mmol)の混合物に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(217 mg、0.24 mmol)、1,1'-ビナフチル-2,2'-ジフェニルホスフィン(295 mg、0.47 mmol)及び炭酸セシウム(2.32 g、7.11 mmol)を添加した。反応混合物を排気し、窒素で3回フラッシュし、窒素下100°Cで16時間攪拌した。完了後、冷却した反応混合物を水(40 mL)でクエンチし、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物をブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、石油エーテル中0から30%酢酸エチル)により精製して、黄色固体のトランス-5-(7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]-ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル(500 mg、53%)を得た。

20

【0904】
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36 (d, $J=12.9$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.77–3.66 (m, 2H), 3.57–3.43 (m, 2H), 3.15–3.03 (m, 2H), 2.91–2.79 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.75–1.63 (m, 1H), 1.58–1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

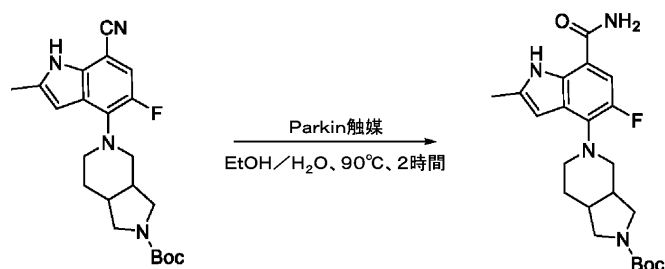
30

【0905】
 ESI-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ (\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{FN}_4\text{O}_2)$ に対する計算値 399.21, 実測値: 399.15.

【0906】
 工程 2：トランス-5-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル

40

【0907】
 【化262】



50

エタノール（１２ｍＬ）及び水（３．０ｍＬ）中のトランス－５－（７－シアノ－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（５００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）の混合物に、Parkin 触媒（４７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。完了後、冷却した反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル中０から６０％酢酸エチル）により精製して、黄色固体のトランス－５－（７－カルバモイル－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（４２０ｍｇ、８０％）を得た。

10

【０９０８】

^1H NMR（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6 ） δ １０．８３（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄ， $J=14.4$ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．２２（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．４３（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）。

【０９０９】

ESI-MS $[M+H]^+$ （ $C_{22}H_{29}FN_4O_3$ ）に対する計算値４１７．２２，実測値：４１７．１５。

20

【０９１０】

工程３：トランス－５－（７－カルバモイル－３－クロロ－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル

【０９１１】

【化２６３】



30

ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のトランス－５－（７－カルバモイル－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（４００ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の混合物に、*N*-クロロスクシンイミド（１２８ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ，）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル中０から６０％酢酸エチル）により精製して、黄色固体のトランス－５－（７－カルバモイル－３－クロロ－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）オクタヒドロ－２Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（４００ｍｇ、９２％）を得た。

40

【０９１２】

ESI-MS $[M+H]^+$ （ $C_{22}H_{28}ClFN_4O_3$ ）に対する計算値４５１．１８，４５３．１８；実測値：４５１．１０，４５３．１０。

【０９１３】

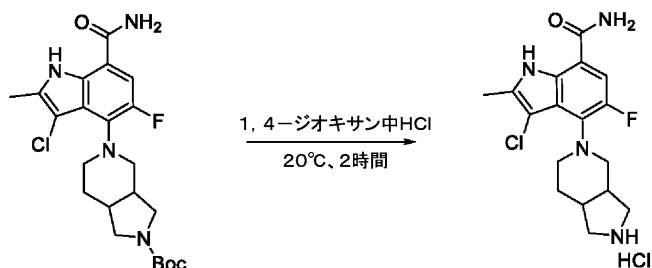
工程４：３－クロロ－５－フルオロ－２－メチル－４－（トランス－オクタヒドロ－５

50

H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) - 1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩

【0914】

【化264】



10

トランス-5-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-2-カルボン酸 tert-ブチル (400 mg、0.89 mmol) 及び塩化水素 (ジオキサン中 4 M、8.0 mL) の混合物を 20°C で 2 時間攪拌した。完了後、反応混合物を真空濃縮して、黄色固体の 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(トランス-オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) - 1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (420 mg) を得た。

【0915】

20

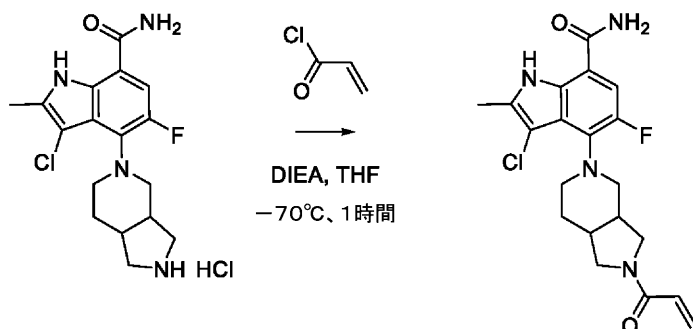
ESI-MS $[M+H]^+$ ($C_{17}H_{20}ClFN_4O$) に対する計算値 351.13, 353.13; 実測値: 351.05, 353.05.

【0916】

工程5: 4-(トランス-2-アクリロイルオクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) - 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0917】

【化265】



30

テトラヒドロフラン (5.0 mL) 中の 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(トランス-オクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) - 1H-インドール-7-カルボキサミド塩酸塩 (300 mg、0.77 mmol) の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (500 mg、3.87 mmol) を添加した。10分後、塩化アクリロイル (84 mg、0.93 mmol) を攪拌溶液に -70°C で添加した。反応混合物を -70°C で 1 時間攪拌した。完了後、反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取 HPLC (カラム: Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 μm、移動相 A: 水 (10 mmol/L NH_4HCO_3 + 0.1% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B: アセトニトリル、流量: 60 mL/分、勾配: 7 分で 35% B から 55% B、220 nm、保持時間 = 5.27 分) により精製して、白色固体の 4-(トランス-2-アクリロイルオクタヒドロ-5H-ピロロ [3, 4-c] ピリジン-5-イル) - 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド (420 mg) を得た。

40

50

スー２－アクリロイルオクタヒドロ－５Ｈ－ピロロ〔３，４－ｃ〕ピリジン－５－イル）－３－クロロ－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド（７８．６ｍｇ、２５％、トランスエナンチオマーの混合物）を得た。

【０９１８】

^1H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ d_6 ） δ １１．２４（ｓ，１Ｈ），８．００（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ， $J=14.0\text{Hz}$ ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），６．６２－６．５１（ｍ，１Ｈ），６．１４（ｄｄ， $J=16.8, 2.4\text{Hz}$ ，１Ｈ），５．６９－５．６４（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１０－１．６８（ｍ，４Ｈ）。

10

【０９１９】

E S I－M S [M+H] $^+$ （ $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2$ ）に対する計算値４０５．１４，４０７．１４；実測値：４０５．１０，４０７．１０。

【０９２０】

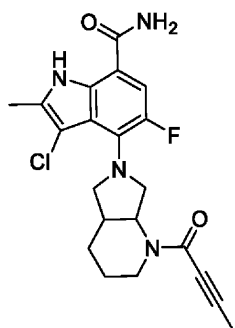
実施例４０

４－（１－（ブテ－２－イノイル）オクタヒドロ－６Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－６－イル）－３－クロロ－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド（化合物４０）の合成

【０９２１】

20

【化２６６】

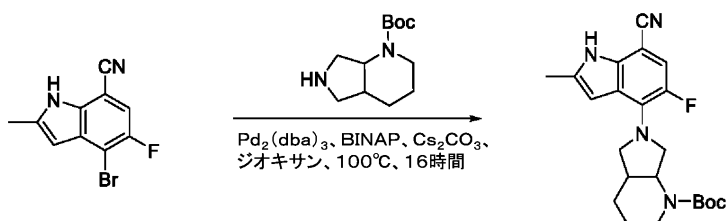


30

工程１：６－（７－シアノ－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル

【０９２２】

【化２６７】



40

１，４－ジオキサ（１０ｍＬ）中の４－ブromo－５－フルオロ－２－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボニトリル（６００ｍｇ、２．３７ｍｍol）及びオクタヒドロ－１Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－１－カルボン酸 *tert*-ブチル（６４３ｍｇ、２．８５ｍｍol）の混合物に、１．１’－ビナフチル－２，２’－ビフェニルホスフィン（２９５ｍｇ、０．４７ｍｍol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（２１７ｍｇ、０．２３ｍｍol）、及び炭酸セシウム（２．３２ｇ、７．１１ｍｍol）を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で５回詰め戻し、１００℃で１６時間攪拌した。

50

冷却した混合物を水（30 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30 mL）で抽出した。合わせた抽出物を水（2×30 mL）及びブライン（30 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル中25%酢酸エチル）により精製して、黄色固体の6-（7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（720 mg、76%）を得た。

【0923】

¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.49（s, 1H）, 7.26（d, J=14.7 Hz, 1H）, 6.62（s, 1H）, 4.73-4.54（m, 1H）, 4.17-4.07（m, 1H）, 3.98-3.82（m, 2H）, 3.67-3.56（m, 1H）, 3.54-3.46（m, 1H）, 2.95-2.81（m, 1H）, 2.33（s, 3H）, 2.26-2.10（m, 1H）, 1.79-1.61（m, 2H）, 1.42（s, 9H）, 1.40-1.30（m, 2H）.

10

【0924】

ESI-MS [M+H]⁺（C₂₂H₂₇FN₄O₂）に対する計算値399.21, 実測値：399.30.

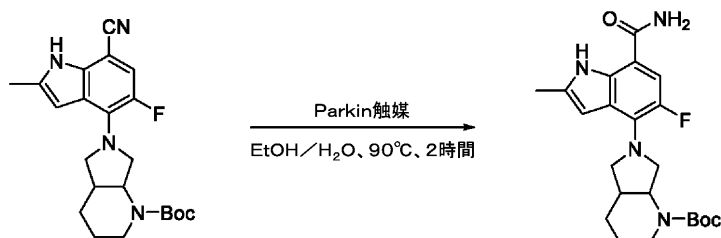
【0925】

工程2：6-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20

【0926】

【化268】



30

エタノール（8 mL）及び水（2.0 mL）中の6-（7-シアノ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（720 mg、1.81 mmol）の混合物に、Parkin触媒（38 mg、0.09 mmol）を添加した。反応混合物を90℃で2時間攪拌した。冷却した混合物を水（40 mL）で希釈し、酢酸エチルで抽出した（3×40 mL）。合わせた抽出物を水（2×30 mL）及びブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、石油エーテル中50%酢酸エチル）により精製して、黄色固体の6-（7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（600 mg、79%）を得た。

40

【0927】

ESI-MS [M+H]⁺（C₂₂H₂₉FN₄O₃）に対する計算値417.22, 実測値：417.20.

【0928】

工程3：6-（7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル）オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

【0929】

50

【化 2 6 9】



DMF (10 mL) 中の 6-(7-カルバモイル-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、1.44 mmol) の溶液に、1-クロロピロリジン-2,5-ジオン (192 mg、1.44 mmol) を 0°C で添加した。反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (2×30 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル中 40% 酢酸エチル) により精製して、黄色固体の 6-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、92%) を得た。

10

20

【0930】

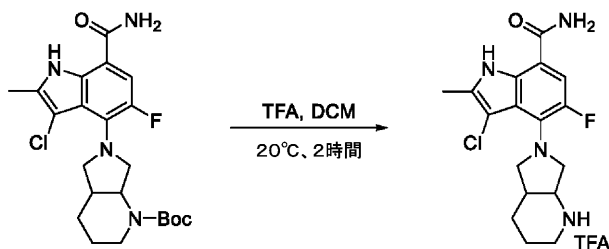
ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₂H₂₈ClFN₄O₃) に対する計算値 451.18, 453.18; 実測値: 451.20, 453.20.

【0931】

工程 4: 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート

【0932】

【化 2 7 0】



30

ジクロロメタン (5.0 mL) 中の 6-(7-カルバモイル-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-4-イル)オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (600 mg、1.33 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (5.0 mL) を添加した。反応混合物を 2 時間 20°C で攪拌した。得られた混合物を真空濃縮して、黄色固体の 3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド 2,2,2-トリフルオロアセテート (600 mg) を得た。

40

【0933】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₁₇H₂₀ClFN₄O) に対する計算値 351.13, 353.13; 実測値: 351.10, 353.10.

【0934】

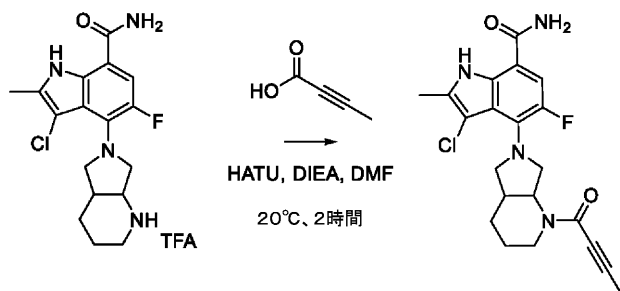
工程 5: 4-(1-(ブテ-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]

50

〕ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0935】

【化271】



10

DMF (10 mL) 中の3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-4-(オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-1H-インドール-7-カルボキサミド2,2,2-トリフルオロアセテート(600 mg、1.33 mmol)の混合物に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(757 mg、1.99 mmol)、ブテー-2-イノ酸(134 mg、1.60 mmol)、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(663 mg、5.13 mmol)を添加した。反応混合物を20℃で2時間撹拌した。得られた混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×30 mL)で抽出した。合わせた抽出物を水(2×30 mL)及びブライン(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空濃縮した。残留物を分取HPLC(カラム:Xselect CSH OBD Column 30×150 mm 5 µm、移動相A:水(10 M NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O);移動相B:アセトニトリル;流量:60 mL/分;勾配:40% Bから60% B、7分;220 nm;保持時間=6.02分)により精製して、灰白色固体の4-(1-(ブテー-2-イノイル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド(28.6 mg、5%)を得た。

20

【0936】

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.65-7.40 (m, 2H), 5.19-5.03 (m, 1H), 4.32-4.17 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.31-3.02 (m, 2.4H), 2.78-2.65 (m, 0.6H), 2.43-2.16 (m, 4H), 2.05 (d, J=5.7 Hz, 3H), 1.91-1.70 (m, 3H), 1.52-1.24 (m, 1H)。

30

【0937】

ESI-MS [M+H]⁺ (C₂₁H₂₂ClFN₄O₂) に対する計算値 417.14, 419.14; 実測値: 417.10, 419.10。

【0938】

40

実施例 41

以下の表7に示す化合物41a~41tを、先行するスキーム及び実施例に記載したものと類似の方法に従い、相応して適切な出発材料を用いることにより調製する。

【0939】

50

【表 9 - 1】

表 7 : 化合物 4 1 A ~ 4 1 T

化合物番号	構造	名称
41a		4-((1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5,6-ジフルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41b		3-クロロ-5-フルオロ-4-((3S,5S)-3-フルオロ-5-(N-メチルブテ-2-イナミド)ピペリジン-1-イル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41c		4-((3S)-3-(ブテ-2-イナミド)-4-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41d		(S)-4-(3-(ブテ-2-イナミド)-3-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41e		4-((3S)-3-(ブテ-2-イナミド)-5-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【0940】

50

【表 9 - 2】

(表 7 の続き)

化合物番号	構造	名称
41f		4-((5S)-5-(ブテ-2-イナミド)-2-メチルピペリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41g		4-(2-アクリロイル-2, 5-ジアザスピロ[3. 5]ノナン-5-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41h		4-((3aS, 7aS)-1-アクリロイルオクタヒドロ-6H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41i		4-((3aS, 7aS)-6-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41j		4-((3aS, 7aR)-6-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

【0941】

10

20

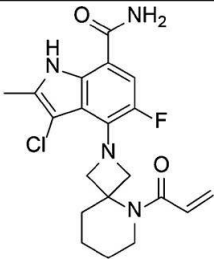
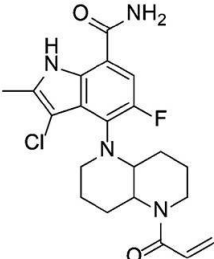
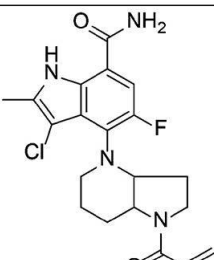
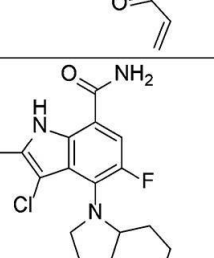
30

40

50

【表 9 - 3】

(表 7 の続き)

化合物番号	構造	名称
41k		4-(5-アクリロイル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41l		4-(5-アクリロイルオクタヒドロ-1,5-ナフチリジン-1(2H)-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41m		4-(1-アクリロイルオクタヒドロ-4H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-4-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41n		4-(4-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド
41o		4-(5-アクリロイルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド

10

20

30

40

【0942】

50

【表 9 - 4】

(表 7 の続き)

化合物番号	構造	名称	
41p		4-(2-(ブテ-2-イノイル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	10
41q		4-(8-(ブテ-2-イノイル)-3,8-ジアザビシクロ[4.2.0]オクタン-3-イル)-3-クロロ-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	20
41r		4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-2-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-インドール-7-カルボキサミド	
41s		4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-3-(ジフルオロメチル)-5-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	30
41t		4-((3S,5S)-3-アクリルアミド-5-フルオロピペリジン-1-イル)-5-フルオロ-3-(フルオロメチル)-2-メチル-1H-インドール-7-カルボキサミド	40

【0943】

実施例 42

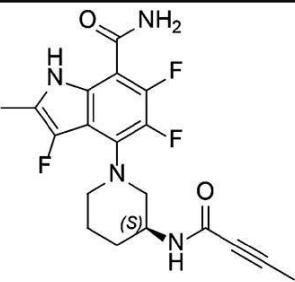
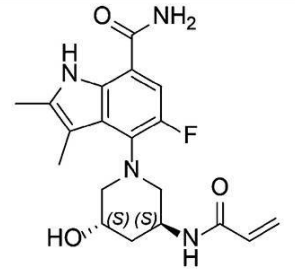
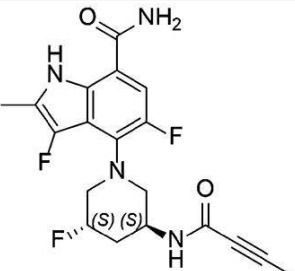
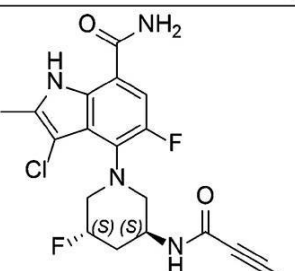
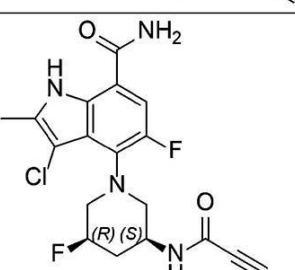
化合物 42a ~ 42x

以下の表 8 に示す化合物 42a ~ 42x を、先行するスキーム及び実施例に記載したものと類似の方法に従い、相応して適切な出発材料を用いることにより調製する。

【0944】

【表 10-1】

表 8 : 化合物 42A ~ 42X

化合物番号	構造	NMR	MS
42a		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.79(s, 1H), 8.57-8.40(m, 1H), 7.76(s, 1H), 7.58(s, 1H), 3.95-3.66(m, 1H), 3.48-3.35(m, 1H), 3.32-3.22(m, 1H), 3.09-2.84(m, 2H), 2.30(s, 3H), 1.95(s, 3H), 1.93-1.81(m, 1H), 1.80-1.51(m, 2H), 1.50-1.25(m, 1H).	393.15
42b		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60(s, 1H), 7.98-7.92(m, 2H), 7.43-7.33(m, 2H), 6.40-6.14(m, 1H), 6.04(dd, J=17.2, 2.0Hz, 1H), 5.55(dd, J=10.0, 2.0Hz, 1H), 4.90-3.95(m, 3H), 3.21-2.95(m, 3H), 2.68-2.63(m, 1H), 2.49-2.30(m, 6H), 2.08-1.91(m, 1H), 1.60-1.40(m, 1H).	375.15
42c		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.76(s, 1H), 8.62-8.36(m, 1H), 8.13-7.73(m, 1H), 7.63-7.24(m, 2H), 5.14-4.76(m, 1H), 4.26(s, 1H), 3.45-3.37(m, 2H), 3.33-3.19(m, 1H), 2.93(t, J=10.5Hz, 1H), 2.34(s, 3H), 2.24-2.04(m, 1H), 1.95(s, 3H), 1.86-1.52(m, 1H).	393.15
42d		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28(s, 1H), 8.45(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.62-7.44(m, 2H), 5.12-4.88(m, 1H), 4.62-4.40(m, 1H), 3.51-3.35(m, 1H), 3.32-3.15(m, 2H), 2.90-2.70(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.21-2.03(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.78-1.44(m, 1H).	409.10, 411.10
42e		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27(s, 1H), 8.43(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.61-7.42(m, 2H), 5.15-4.85(m, 1H), 4.49(s, 1H), 3.32-3.15(m, 2H), 2.90-2.70(m, 1H), 2.45-2.35(m, 4H), 2.20-2.08(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.75-1.50(m, 1H).	409.05, 411.05

【0945】

10

20

30

40

50

【表 10-2】

(表 8 の続き)

化合物番号	構造	NMR	MS
42f		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71(s, 1H), 8.64-8.45(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.64(s, 1H), 5.13-4.85(m, 1H), 4.32(s, 1H), 3.32-3.05(m, 3H), 2.78(t, J=10.8Hz, 1H), 2.36(s, 3H), 2.28(s, 3H), 2.23-2.05(m, 1H), 2.01-1.90(m, 3H), 1.83-1.54(m, 1H).	407.20
42g		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.33(s, 1H), 8.43(brs, 1H), 8.07-7.56(m, 2H), 5.25-4.83(m, 1H), 4.60-4.41(m, 1H), 3.33-3.12(m, 3H), 2.88-2.72(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.21-2.01(m, 1H), 1.94(s, 3H), 1.84-1.44(m, 1H).	427.25, 429.25
42h		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.71-10.59(m, 1H), 7.95(s, 1H), 7.43(dd, J=13.9, 5.2Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 5.21-4.87(m, 2H), 3.53-3.39(m, 0.5H), 3.32-3.13(m, 2.5H), 3.10-2.90(m, 2H), 2.78(s, 2H), 2.46-2.36(m, 3H), 2.35-2.29(m, 3H), 2.22-1.94(m, 5H).	403.20
42i		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28-11.25(m, 1H), 8.03(s, 1H), 7.57-7.47(m, 2H), 5.26-4.95(m, 2H), 3.60-3.36(m, 2H), 3.28-3.14(m, 2H), 3.06(s, 1H), 2.76(s, 2H), 2.38(d, J=4.5Hz, 3H), 2.28-1.94(m, 5H).	423.10, 425.10
42j		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.28(s, 1H), 8.22-7.89(m, 1H), 7.62-7.30(m, 2H), 3.30-3.01(m, 3H), 2.89-3.70(m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.36-2.20(m, 1H), 2.12-1.97(m, 1H), 1.92(s, 3H), 1.87-1.36(m, 3H), 1.31(s, 3H).	405.05, 407.05

【0946】

10

20

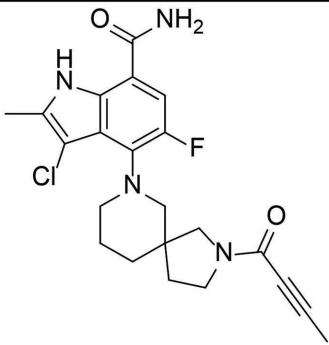
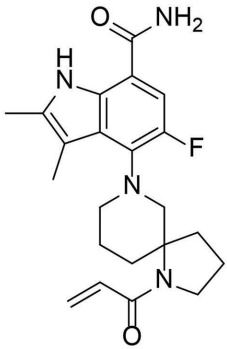
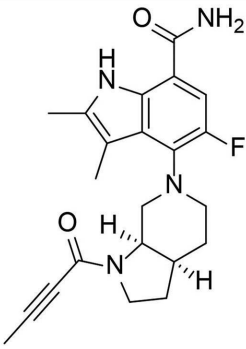
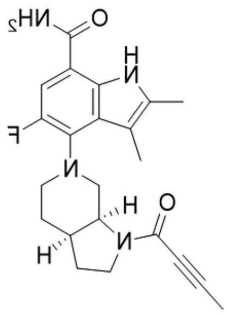
30

40

50

【表 10-3】

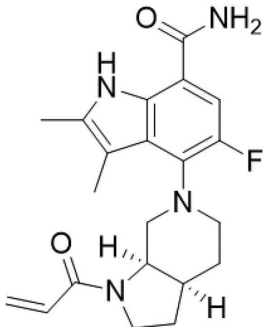
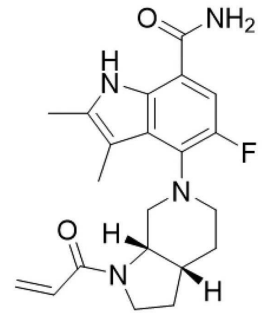
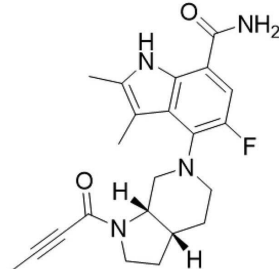
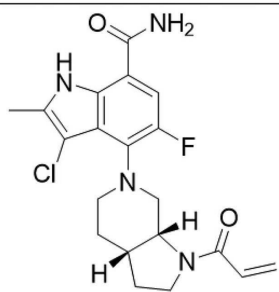
(表 8 の続き)

化合物番号	構造	NMR	MS	
42k		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.53(d, J=14.1, 1H), 7.45(s, 1H), 4.39-3.70(m, 1H), 3.70-3.59(m, 1H), 3.59-3.45(m, 1H), 3.18(s, 3H), 3.05-2.72(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.09-1.82(m, 4H), 1.81-1.37(m, 5H).	LC-MS 431.10, 433.10	10
42l		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.62-7.11(m, 2H), 6.73-6.37(m, 1H), 6.10(d, J=16.2Hz, 1H), 5.62(d, J=9.9Hz, 1H), 4.65-4.22(m, 1H), 3.68-3.48(m, 2H), 3.09-2.87(m, 3H), 2.70-2.59(m, 1H), 2.42-2.35(m, 4H), 2.35-2.28(m, 3H), 1.95-1.69(m, 5H), 1.50-1.40(m, 1H).	399.35	20
42m1		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 10.72-10.61(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.46-7.30(m, 2H), 4.42-4.16(m, 1H), 4.00-3.51(m, 1H), 3.50-3.39(m, 1H), 3.36-3.32(m, 2H), 3.00-2.72(m, 2H), 2.47-2.40(m, 3H), 2.35-2.30(m, 3H), 2.23-2.04(m, 1H), 2.00(s, 3H), 1.99-1.80(m, 3H), 1.80-1.60(m, 1H).	397.15	30
42m2		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.87-10.47(m, 1H), 7.93(s, 1H), 7.54-7.24(m, 2H), 4.46-4.09(m, 1H), 3.89-3.37(m, 2H), 3.31-2.52(m, 5H), 2.46-2.28(m, 6H), 2.25-1.96(m, 3H), 1.95-1.80(m, 3H), 1.79-1.65(m, 1H).	397.10	40
	推定			

【0947】

【表 10-4】

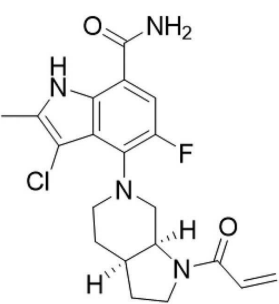
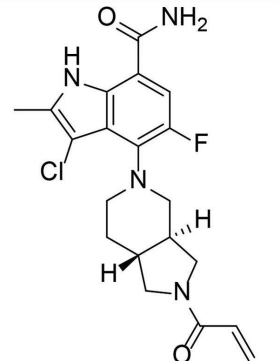
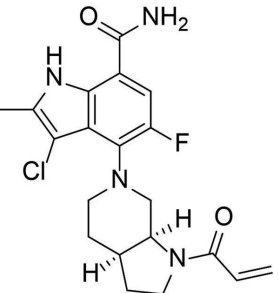
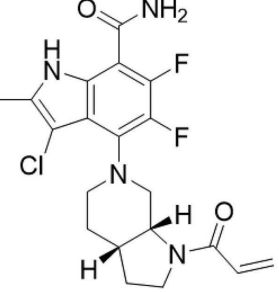
(表 8 の続き)

化合物番号	構造	NMR	MS
42n	 推定	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65(d, J=6.1Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.42(dd, J=14.2, 4.0Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.54(dd, J=16.9, 10.5Hz, 1H), 6.10(dd, J=16.7, 2.5Hz, 1H), 5.63(dd, J=10.3, 2.5Hz, 1H), 4.42-4.16(m, 1H), 3.81-3.67(m, 1H), 3.61-3.47(m, 1H), 3.46-3.37(m, 2H), 3.27-3.14(m, 1H), 3.10-2.74(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.25-2.01(m, 2H), 1.95-1.79(m, 1H), 1.78-1.68(m, 1H).	385.15
42o	 推定	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.65(d, J=6.1Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.42(dd, J=14.2, 4.0Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 6.54(dd, J=16.8, 10.2Hz, 1H), 6.10(dd, J=16.7, 2.5Hz, 1H), 5.63(dd, J=10.3, 2.5Hz, 1H), 4.42-4.17(m, 1H), 3.79-3.67(m, 1H), 3.61-3.48(m, 1H), 3.46-3.37(m, 2H), 3.28-3.13(m, 1H), 3.10-2.72(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.26-2.02(m, 2H), 1.96-1.79(m, 1H), 1.78-1.66(m, 1H).	385.15
42p	 推定	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.84-10.53(m, 1H), 7.94(s, 1H), 7.60-7.17(m, 2H), 4.46-4.11(m, 1H), 3.87-3.38(m, 2H), 3.32-3.09(m, 2H), 3.06-2.72(m, 2H), 2.48-2.32(m, 7H), 2.30-2.08(m, 2H), 2.07-2.02(m, 1H), 1.98-1.68(m, 4H).	397.10
42q	 推定	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27(d, J=12.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.61-7.31(m, 2H), 6.64-6.48(m, 1H), 6.15-6.07(m, 1H), 5.69-5.57(m, 1H), 4.41-4.24(m, 1H), 3.77-3.69(m, 0.5H), 3.61-3.49(m, 1H), 3.48-3.37(m, 1H), 3.31-3.11(m, 2H), 3.06-2.85(m, 2H), 2.60-2.51(m, 0.5H), 2.39(d, J=5.2Hz, 3H), 2.28-2.06(m, 2H), 1.93-1.65(m, 2H).	405.10, 407.10

【0948】

【表 10 - 5】

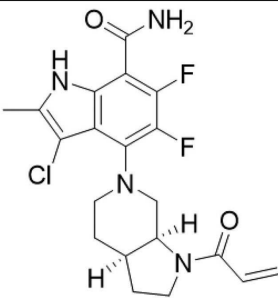
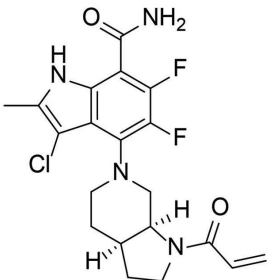
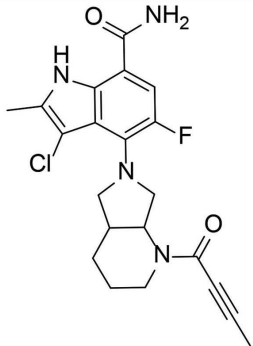
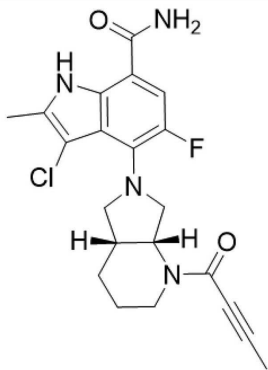
(表 8 の続き)

化合物番号	構造	NMR	MS
42r	 推定	(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.27(d, J=12.0Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.58-7.39(m, 2H), 6.65-6.48(m, 1H), 6.16-6.06(m, 1H), 5.69-5.59(m, 1H), 4.39-4.23(m, 1H), 3.77-3.69(m, 0.5H), 3.58-3.49(m, 1H), 3.49-3.35(m, 1H), 3.32-3.10(m, 2H), 3.06-2.88(m, 2H), 2.58-2.54(m, 0.5H), 2.39(d, J=5.2Hz, 3H), 2.27-2.06(m, 2H), 1.95-1.76(m, 1H), 1.75-1.61(m, 1H).	405.10, 407.10
42s		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.24(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.54(d, J=14.0Hz, 1H), 7.43(s, 1H), 6.62-6.51(m, 1H), 6.14(dd, J=16.8, 2.4Hz, 1H), 5.69-5.64(m, 1H), 3.86-3.65(m, 2H), 3.41-3.38(m, 1H), 3.30-3.20(m, 1H), 3.19-3.08(m, 3H), 2.93-2.90(m, 1H), 2.38(s, 3H), 2.10-1.68(m, 4H).	405.10, 407.10
42t		(400MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26(d, J=12.0Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 7.60-7.35(m, 2H), 6.63-6.48(m, 1H), 6.15-6.05(m, 1H), 5.69-5.58(m, 1H), 4.38-4.27(m, 1H), 3.77-3.69(m, 0.5H), 3.58-3.49(m, 1H), 3.49-3.36(m, 1H), 3.32-3.10(m, 2H), 3.05-2.87(m, 2H), 2.58-2.52(m, 0.5H), 2.39(d, J=5.2Hz, 3H), 2.28-2.06(m, 2H), 1.95-1.63(m, 2H).	405.10, 407.10
42u	 推定	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31(d, J=8.7Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.61-6.48(m, 1H), 6.14-6.03(m, 1H), 5.66-5.57(m, 1H), 4.36-4.24(m, 1H), 3.74(t, J=10.2Hz, 0.5H), 3.57-3.33(m, 2H), 3.28-3.12(m, 2H), 3.09-2.87(m, 2H), 2.45-2.35(m, 0.5H), 2.33(d, J=3.6Hz, 3H), 2.25-2.03(m, 2H), 1.93-1.65(m, 2H).	423.25, 425.25

【0949】

【表 10-6】

(表 8 の続き)

化合物番号	構造	NMR	MS
42v1	 推定	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31(d, J=8.7Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.68(s, 1H), 6.61-6.48(m, 1H), 6.14-6.03(m, 1H), 5.66-5.57(m, 1H), 4.36-4.24(m, 1H), 3.74(t, J=10.5Hz, 0.5H), 3.57-3.33(m, 2H), 3.28-3.12(m, 2H), 3.12-2.87(m, 2H), 2.45-2.35(m, 0.5H), 2.33(d, J=3.6Hz, 3H), 2.25-2.03(m, 2H), 1.93-1.63(m, 2H).	423.25, 425.25
42v2		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 7.72(s, 1H), 6.65-6.49(m, 1H), 6.17-6.05(m, 1H), 5.69-5.60(m, 1H), 4.45-4.04(m, 1H), 3.74(t, J=10.2Hz, 0.5H), 3.59-3.36(m, 2H), 3.32-3.12(m, 2H), 3.12-2.85(m, 2H), 2.46-2.39(m, 0.5H), 2.36(d, J=3.9Hz, 3H), 2.29-2.03(m, 2H), 1.98-1.63(m, 2H).	423.05, 425.05
42w		(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26(d, J=4.8Hz, 1H), 8.03(s, 1H), 7.65-7.40(m, 2H), 5.19-5.03(m, 1H), 4.32-4.17(m, 1H), 3.65-3.40(m, 2H), 3.31-3.02(m, 2.4H), 2.78-2.65(m, 0.6H), 2.43-2.16(m, 4H), 2.05(d, J=5.7Hz, 3H), 1.91-1.70(m, 3H), 1.52-1.24(m, 1H).	417.10, 419.10
42x	 推定	(300MHz, DMSO-d ₆) δ 11.26(d, J=5.1Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.65-7.40(m, 2H), 5.19-5.03(m, 1H), 4.35-4.16(m, 1H), 3.65-3.40(m, 2H), 3.31-3.02(m, 2H), 2.80-2.65(m, 1H), 2.41-2.35(m, 3H), 2.17-2.30(m, 1H), 2.05(d, J=5.4Hz, 3H), 1.93-1.70(m, 3H), 1.52-1.30(m, 1H).	417.10, 419.10

【0950】

10

20

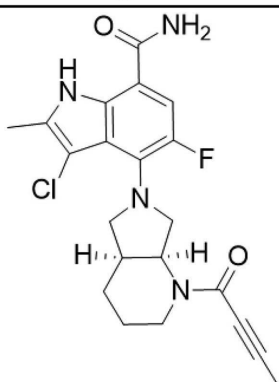
30

40

50

【表 10-7】

(表 8 の続き)

化合物番号	構造	NMR	MS
42y	 推定	(300MHz, DMSO-d₆) δ 11.26(d, J=4.5Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.65-7.40(m, 2H), 5.19-5.03(m, 1H), 4.33-4.17(m, 1H), 3.65-3.40(m, 2H), 3.31-3.02(m, 2H), 2.80-2.65(m, 1H), 2.41-2.35(m, 3H), 2.17-2.30(m, 1H), 2.05(d, J=5.4Hz, 3H), 1.93-1.70(m, 3H), 1.52-1.28(m, 1H).	417.10, 419.10

10

【0951】

実施例 43

BTK に対する活性を決定するためのアッセイ

DMSO 中の化合物（試験又は対照）の溶液を所望の濃度で調製し、TECAN EV O200 を使用して 384 pp プレートで 3 倍希釈して 11 濃度に段階希釈した。20 n L のストックを、Echo 550 を使用して 384 プレートに移した。DMSO をビヒクル対照として使用した。

20

【0952】

2 つの別個の溶液を調製した：MgCl₂ (10 mM)、Brij-35 (0.01%)、DTT (2 mM)、BSA (0.05%)、EGTA (1 mM)、HEPE (pH 7.5) (50 mM)、FLPeptide (6 uM)、及び ATP (4 mM) を含む ATP 溶液；並びに MgCl₂ (10 mM)、Brij-35 (0.01%)、DTT (2 mM)、BSA (0.05%)、EGTA (1 mM)、HEPE (pH 7.5) (50 mM)、及び BTK (2.67 nM) を含む BTK 溶液。（BTK は Carna から入手し、FLPeptide 2 は PerkinElmer から入手し、イプルチニブは Selleck から入手した。）5 uL の ATP 溶液を各ウェルに添加し、続いて 15 uL の BTK 溶液を添加して、反応を開始した。（各ウェルの最終体積は 20 uL であり、MgCl₂ (10 mM)、Brij-35 (0.01%)、DTT (2 mM)、BSA (0.05%)、EGTA (1 mM)、HEPE (pH 7.5) (50 mM)、FLPeptide (1.5 uM)、ATP (1 mM)、及び BTK (2 nM) を含んだことに留意されたい。）

30

【0953】

プレートを室温で 90 分間インキュベートし、次いで停止緩衝液 (75 uL、0.5 M EDTA を含有) を添加して、反応を終結させた。各ウェルからの試料を、EZリーダーを使用して分析した。残存活性%は、以下の式に従って、読み取り転換率 (CR) を使用して計算した。

40

【0954】

【数 1】

$$\text{残存活性}(\%) = 100 \times \frac{\text{CR}_{\text{化合物}}}{\text{CR}_{\text{ビヒクル}}}$$

【0955】

XLFit (式 201) を使用して、下部と上部との両方をフロート処理する (floating) ことによって IC₅₀ を計算した。

50

【0956】

本発明の代表的な化合物についてのBTK IC₅₀値を、以下の表9に提供する。BTK活性に関して、表4は、以下のように活性を列挙する。

「A」は、10nM未満のIC₅₀を示し、

「B」は、10nM～100nM未満のIC₅₀を示し、

「C」は、100nM以上のIC₅₀を示す。

【0957】

実施例44

RAMOS B細胞におけるBTK活性を決定するためのアッセイ

アッセイ前日に、Ramos B細胞を播種培地（1% FBS及び1×ペニシリンーストレプトマイシンを含有するRPMI 1640培地）に播種した。アッセイの日に、2×染料溶液を、FLIRP Calcium 6 Assay Kitのマニュアルに従って調製した：染料をアッセイ緩衝液（1×HBSS、pH 7.4中の20mM HEPES）で希釈し、プロベネシドを添加して、最終濃度を5mMとし、1～2分間激しくボルテックスする。遠心分離によって細胞を収集し、ペレットを播種培地に再懸濁させた。計数後、細胞を播種培地に3×10⁶/mlの密度で再懸濁させた。等量の2×染料溶液を細胞懸濁液に添加した。次いで、細胞を20μl/ウェルで384ウェルのポリ-D-リジンコーティングプレートに播種した。プレートを1000rpmで3分間遠心分離し、次いで37℃で2時間インキュベートし、続いて25℃で更に15分間インキュベートした。化合物を希釈緩衝液（1×HBSS、pH 7.4中の20mM HEPES及び0.1% BSA）中で3倍濃度で調製した。連続希釈化合物を、Echo 550 (Labcyte) を使用して、供給源プレートから384ウェルの化合物プレートに移した。20μl/ウェルの化合物希釈緩衝液を化合物プレートに添加し、プレートシェーカー上で2分間混合した。4×EC₈₀の抗IgM (Jackson ImmunoResearch) を希釈緩衝液中で調製し、20μl/ウェルを新たな384ウェル化合物プレートに添加した。暗所にて25℃で60分間インキュベートした後、細胞プレート、4×EC₈₀の抗IgM及びFLIPRチップを含む化合物プレートを、FLIPR (Molecular Devices) に入れた。10μl/ウェルの4×EC₈₀の抗IgMを、FLIPRにより細胞プレートに移した。プレートを1秒間隔で160秒間読み取った。

【0958】

本発明の代表的な化合物についてのIC₅₀値を、以下の表9に提供する。Ramos活性に関して、表9は、以下のように活性を列挙する。

「A」は、10nM未満のIC₅₀を示し、

「B」は、10nM～100nM未満のIC₅₀を示し、

「C」は、100nM以上のIC₅₀を示す。

【0959】

10

20

30

40

50

【表 11-1】

表 9：代表的な化合物の活性

化合物番号	BTK (IC ₅₀)	Ramos (IC ₅₀)
1	A	A
2	A	A
2a	A	A
2b	B	B
3	A	A
4	A	A
5	A	B
6a	A	A
6b	A	A
7	A	A
8	A	A
9	A	A
10	B	B
11	C	C
12	C	C
13	A	A
14	C	C
15	B	B
16	A	A
17	C	C
18	C	C
19	C	C
20a	A	A
20b	A	A
20c	C	C
20d	—	—
20e	A	A
20f	C	C
20g	A	B
20h	C	C
20i	A	B
20j	A	B
21a	A	B
21b	A	A
21c	C	C
21d	B	B

10

20

30

40

50

【0960】

【表 1 1 - 2】

(表 9 の続き)

化合物番号	BTK (IC ₅₀)	Ramos (IC ₅₀)
21e	B	B
22a	A	B
22b	C	C
22c	C	C
22d	C	C
22e	A	A
22f	—	—
23	B	B
24a	B	C
24b	C	C
24c	B	C
24d	C	C
25a	B	B
25b	B	C
25c	C	C
25d	B	C
25e	B	C
26	C	C
27	A	A
28	A	A
29	B	B
29a	B	B
29b	A	B
30	B	B
31	B	B
32	B	B
32a	B	B
32b	B	B
33	A	A
34	B	C
35	A	A
36	A	A
37	B	C
38	B	B
39	C	C
40	A	B

10

20

30

40

50

【0961】

実施例 45

ヒト全血中の BTK 不活性化率を決定するためのアッセイ

ヒト全血化合物処理及び溶解

ヒト全血を StemExpress から入手し、実験時まで周囲温度で維持する。10 倍溶解緩衝液 (Cell Signaling Technology、#9083S)、蒸留水、100 倍プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤カクテル (ThermoFisher、#78440)、及び GBD-1066 プローブ (最終: 0.4 μM) を使用して、1 倍溶解緩衝液を調製する。これは、各実験日に新しく調製する。溶解緩衝液を、時間点収集に備えて、v 底プレート (Greiner Bio、#651261) 中の全ウェルに 30 μL の体積で添加する。化合物を 10 mM のストックに再構成し、2 倍連続希釈で希釈して、DMSO 中、最後の点を DMSO のみにして 8 点曲線を生成し、100 倍希釈系列を創出する。DMSO を一定に維持するために、1.0 μL の調製した DMSO 滴定 (100 倍) を使用して、300 μL の 1 倍 PBS への作業用 10 倍希釈系列を創出する。ヒト全血を、新しい 96w の v 底プレート中、ウェル当たり 225 μL の体積で添加し、このプレートでは、8 ウェルの 1 つのカラムは、1 つの化合物を試験するのに十分

である。化合物処理のために、 $25\ \mu\text{L}$ のPBS中の10倍希釈系列を $225\ \mu\text{L}$ の全血に添加し、続いて上下に2回手短にピペティングする。プレートを蓋で覆い、 37°C で、5、15、30、60分間インキュベートする。各時点で、 $30\ \mu\text{L}$ の処理した血液を各カラムから引き出し、 $30\ \mu\text{L}$ の補充した溶解緩衝液を含む予めロードした収集プレートに添加し、手短に混合する。収集し溶解させた試料を、60分間室温で、回転装置上で振盪する。これらの試料を、ELISAによる検出のために新鮮なまま使用し、反復が必要な場合、残りの試料を -80°C で凍結する。

【0962】

ELISA：占有されていないBTKの量を決定する

全てのストレプトアビジンで予めコーティングしたプレート（R&D Systems、#CP004）を、試料を溶解させている間に室温にする。アッセイ緩衝液1、 $1\times\text{PBS}+0.05\%\text{Tween } 20+1\%\text{BSA}$ を調製し、使用しないときは 4°C で保管する。このアッセイ緩衝液を使用して、アッセイ緩衝液+1倍プロテアーゼ／ホスファターゼ阻害剤カクテル（PIC）を、全ての試料に必要な量で調製する。 $90\ \mu\text{L}$ ／ウェルの体積のアッセイ緩衝液+PICをELISAプレートに添加する。溶解させた血液試料（ $10\ \mu\text{L}$ ）をELISAプレートに添加する。BTK組換えタンパク質希釈物を、 μM ）として使用するために、アッセイ緩衝液+PICs中で調製する。標準をELISAプレートに $100\ \mu\text{L}$ ／ウェルで、二連でロードする。これらの試料及び標準をプレート中に残し、 4°C で一晩密封する。翌日、プレート洗浄機を使用して、プレートを1倍洗浄緩衝液（1倍PBS+ $0.05\%\text{Tween } 20$ ）で4回洗浄する。プレートを反転させて、毎回全ての流体を排出し、清潔なペーパータオルでふき取って、残った液体を除去する。アッセイ緩衝液2を調製し（1倍PBS+ $0.05\%\text{Tween } 20+0.05\%\text{BSA}$ ）、使用しないときは 4°C で維持する。抗体 $\alpha\text{-BTK}$ （クローンD3H5、Cell Signaling Technology #8547S）をアッセイ緩衝液2中で1：500に希釈する。希釈した $\alpha\text{-BTK}$ 抗体を $100\ \mu\text{L}$ ／ウェルで添加する。プレートを接着フィルムで覆い、90分間室温でインキュベートする。プレート洗浄機を使用して、プレートを1倍洗浄緩衝液（1倍PBS+ $0.05\%\text{Tween } 20$ ）で4回洗浄する。プレートを反転させて、毎回全ての流体を排出し、清潔なペーパータオルでふき取って、残った液体を除去する。三次抗体（Jackson Immuno Research、#711-005-152）をアッセイ緩衝液2で1：2,500に希釈する。希釈した抗体を $100\ \mu\text{L}$ ／ウェルで添加する。プレートを接着フィルムで覆い、1時間室温でインキュベートする。プレート洗浄機を使用して、プレートを1倍洗浄緩衝液で4回洗浄する。プレートを反転させて、毎回全ての流体を排出し、清潔なペーパータオルでふき取って、残った液体を除去する。予熱したTMB基質（ThermoFisher、#34029）を $100\ \mu\text{L}$ ／ウェルでプレートに添加する。プレートを暗所にて室温で約5～10分間インキュベートする。 $50\ \mu\text{L}$ ／ウェルの2N硫酸（ H_2SO_4 ）（R&D Systems、#DY994）を添加することにより、反応を停止させる。プレートを、波長460nm及び570nm（補正波長）にてプレートリーダーで読み取る。Graphpad Prismを使用して、XYテーブル+グラフを創出し、0～60分をX軸、濃度をY軸としてリスト化する。One Phase Decayモデル適合をデータに適用する。Resultsテーブルをチェックすることで、K値を得て、新しいXYテーブル+グラフを創出する。濃度をX軸に割り当て、最初の分析からのK値を入力する。ミカエリス・メンテン式をデータに適用する。結果テーブルから、 V_{max} （ K_{inact} ）及び K_m （ K_i ）値を使用して、 $V_{\text{max}}\cdot K_m\cdot 10000$ を割ることによって $K_{\text{inact}}/K_i\cdot 10^{-4}\text{ nM}^{-1}\text{分}^{-1}$ を計算する。

【0963】

不活性化率に関して、本開示の代表的な化合物についての K_{inact}/K_i 値を、以下の表10に提供する。同じくこれに関して、表10は、以下のように活性を列挙する。

「A」は、 $K_{\text{inact}}/K_i>10\times 10^{-4}\text{ nM}^{-1}\text{分}^{-1}$ を示し、

「B」は、 $10\times 10^{-4}\text{ nM}^{-1}\text{分}^{-1}\sim 1\times 10^{-4}\text{ nM}^{-1}\text{分}^{-1}$ の K_{inact}

／ K_i を示し、

「C」は、 $K_{inact} / K_i < 1 \times 10^{-4} \text{ nM}^{-1} \text{ 分}^{-1}$ を示す。

【0964】

【表12】

表10：代表的な化合物のBTK不活性化活性

化合物番号	BTK hWB K_{inact}/K_i
イブルチニブ	C
アカラブルチニブ	C
ブラネブルチニブ (Branebrutinib)	A
1	A
2a	A
2b	B
4	A
6a	A
6b	A
15	A
16	A
20a	C
20b	B
22a	B
27	B
28	B
29	B
29a	C
32	C
32a	A
32b	C
33	A
35	A
36	A
40	C

10

20

【0965】

実施例46

雌C57BL／6マウスへの試験化合物の単回経口投与後1時間での血漿及び総脳濃度の決定

試験物品

アカラブルチニブ、イブルチニブ、及びブラネブルチニブを比較対照化合物として使用した。

【0966】

アカラブルチニブ (CALQUENCE (登録商標)) は、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、又は小リンパ球性白血病 (SLL) として知られる非ホジキンリンパ腫の治療のために承認されたBTK阻害剤である。

【0967】

イブルチニブ (IMBRUVICA (登録商標)) は、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、慢性リンパ球性白血病 (CLL) ／小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、ワルデンシュトレーンマクログロブリン血症 (WM)、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、及び慢性移植片対宿主病 (chronic graft versus host disease、cGVHD) の治療のために承認されたBTK阻害剤である。

【0968】

ブラネブルチニブは、マンツル細胞リンパ腫 (MCL) の治療のために承認されたBTK阻害剤であり、リウマチ性関節炎、全身性紅斑性狼瘡、及び原発性シェーグレン症候群の治療のために臨床試験中である。

【0969】

30

40

50

試験物品の調製

適切な量の試験物品を、水中の10%ジメチルアセトアミド(DMA)/90%(20%ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン(HP-BCD)w/vに溶解させて、経口投薬のための最終濃度1mg/mLを得た。超音波処理、ボルテックス、及び均質化を必要に応じて使用した。7~9週間(20~30グラム)の3匹の雌C57BL/6マウスに、試験物品の10mg/kg溶液を強制経口投与によって投薬した。

【0970】

【表13】

試料採取及び処理

採取部位:	心臓穿刺静脈
採取した体積:	約0.10mL
抗凝固剤:	EDTA-K ₂
血液試料の処理及び保管:	1)各時点で約0.10mLの血液を採取する。各試料の血液を、EDTA-K ₂ の抗凝固剤を含むプラスチック製のマイクロ遠心管に移す。血液試料及び抗凝固剤を含む採取管を数回反転させて、管の内容物を適切に混合し、次いで、血漿の遠心分離前に湿潤氷上に置く。 2)血液試料を4,000g、5分、4℃で遠心分離して血漿を得る。 3)分析の前に、試料を-75±15℃で保管した。
脳試料の処理及び保管:	1)組織採取の前に、CO ₂ ガス濃度を上昇させて動物を完全に血抜きした。手順:胸腔を開き、心室を切断し、血液除去を容易にするために動物を45度の角度で頭部を下にした状態で穏やかな静脈内(iv)生理食塩水フラッシュ(生理食塩水フラッシュ容量:約20mL)を実行する。 2)脳採取の場合。採用した時点で組織試料を採取し、清潔なガーゼで乾燥させ、秤量管に入れる。脳試料を秤量し、液体窒素中で凍結し、分析前に-75±15℃に維持する。

10

20

【0971】

試料分析

血漿及び脳試料中の代表的な試験化合物の濃度(全ての試料についての血漿及び脳ホモジネート標準曲線を適切に使用する)を、LC-MS/MSを使用して分析した。脳:血漿比に関して、結果を以下のように表11に列挙する。

「A」は、比>0.5を示し、

「B」は、0.1~0.5の間の比を示し

「C」は、比<0.1を示す。

【0972】

【表14】

表11: 脳及び血漿薬物レベル

化合物	脳:血漿比
アカラブラルチニブ	C
プラネブルチニブ	C
イブルチニブ	C
1	C
2a	B
6a	B
6b	B
16	B
20b	B
22a	B
27	B
29	B
29a	B
32b	C
33	C
35	C
40	A

40

【0973】

50

上に記載した様々な実施形態を組み合わせ、更なる実施形態を提供することができる。本明細書で言及された、及び／又は出願データシートに列挙された米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願、及び非特許刊行物は全て、その全体が参照により本明細書に援用される。実施形態の態様は、様々な特許、出願、及び刊行物の概念を用いて、必要に応じて修正して、なお更なる実施形態を提供することができる。

【0974】

上で詳述した説明を考慮して、これらの変更及び他の変更を実施形態に行うことができる。概して、以下の特許請求の範囲において、使用される用語は、特許請求の範囲を、明細書及び特許請求の範囲に開示される具体的な実施形態に限定するものと解釈すべきではなく、このような特許請求の範囲によって権利が与えられる均等物の全範囲に沿った全ての可能な実施形態を含むと解釈すべきである。したがって、特許請求の範囲は、本明細書の開示によって制限されるものではない。

10

【0975】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許、及び特許出願は、個々の刊行物、特許、又は特許出願各々が、参照により組み込まれることが具体的かつ個々に示されるのと同程度に、参照により本明細書中に組み込まれる。

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/035509

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P7/02 A61P29/00 A61P35/00 A61P37/00 C07D401/04 C07D403/04 C07D471/04 C07D471/10 A61K31/454 A61K31/437 A61K31/4375 A61K31/438		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2016/065226 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 28 April 2016 (2016-04-28) Biological assays on page 282, data in Table 12; claims 1,9,10,12-15; examples 208-220, 223 -----	1-4, 9-36,38, 40, 45-74, 76-78, 81-98
Y	US 2015/005279 A1 (BONAFoux DOMINIQUE [US] ET AL) 1 January 2015 (2015-01-01) paragraphs [0491], [0499], [0504]; claims 1,20-22, 25; examples 13A,25,26,30 ----- -/--	1-4, 9-36,38, 40, 45-74, 76-78, 81-98
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 August 2021		Date of mailing of the international search report 09/09/2021
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Guspanová, Jana

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2021/035509

Q(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WATTERSON SCOTT H. ET AL: "Discovery of Branebrutinib (BMS-986195): A Strategy for Identifying a Highly Potent and Selective Covalent Inhibitor Providing Rapid in Vivo Inactivation of Bruton's Tyrosine Kinase (BTK)", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 62, no. 7, 20 March 2019 (2019-03-20) , pages 3228-3250, XP055781288, ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b00167 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/a cs.jmedchem.9b00167> table 3	74, 76-78, 81-98
A	----- WO 2016/065236 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 28 April 2016 (2016-04-28) compounds of examples; pages 41-42; claims 1,10-12 -----	1-98

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/035509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 2016065226 A1	28-04-2016	AR 102426 A1	01-03-2017
		AU 2015335694 A1	08-06-2017
		AU 2019283921 A1	16-01-2020
		BR 112017007956 A2	19-12-2017
		CA 2965517 A1	28-04-2016
		CL 2017000992 A1	17-11-2017
		CN 107108583 A	29-08-2017
		CN 110511209 A	29-11-2019
		CO 2017004481 A2	10-08-2017
		DK 3209656 T3	13-07-2020
		DK 3461821 T3	17-08-2020
		EA 201892207 A1	28-02-2019
		EP 3209656 A1	30-08-2017
		EP 3461821 A1	03-04-2019
		ES 2795366 T3	23-11-2020
		ES 2809974 T3	08-03-2021
		HR P20200819 T1	07-08-2020
		HR P20201146 T1	30-10-2020
		HU E050592 T2	28-12-2020
		HU E050706 T2	28-12-2020
		IL 251797 A	30-07-2020
		IL 262206 A	30-07-2020
		JP 6517928 B2	22-05-2019
		JP 2017531679 A	26-10-2017
		KR 20170061175 A	02-06-2017
		KR 20180132167 A	11-12-2018
		LT 3209656 T	27-07-2020
		LT 3461821 T	10-08-2020
		MA 40301 A1	29-03-2019
		MA 47043 A1	31-03-2021
		ME 03740 B	20-01-2021
		ME 03807 B	20-04-2021
		NZ 731946 A	26-02-2021
		NZ 754113 A	26-02-2021
		PE 20170695 A1	26-05-2017
		PE 20190710 A1	17-05-2019
		PH 12017500725 A1	09-10-2017
		PH 12020500265 A1	22-02-2021
		PL 3209656 T3	14-12-2020
		PL 3461821 T3	19-10-2020
		PT 3209656 T	08-06-2020
		PT 3461821 T	05-08-2020
		SG 10201903578V A	30-05-2019
		SG 10201903579S A	30-05-2019
		SG 11201703188Q A	30-05-2017
		SI 3209656 T1	31-07-2020
		SI 3461821 T1	30-09-2020
		TN 2017000119 A1	04-07-2018
		TN 2018000218 A1	04-10-2019
		TW 201630880 A	01-09-2016
		TW 201900612 A	01-01-2019
		US 2016115126 A1	28-04-2016
		US 2017066740 A1	09-03-2017
		US 2017260160 A1	14-09-2017
		US 2019119245 A1	25-04-2019
		US 2019248760 A1	15-08-2019
		US 2020165222 A1	28-05-2020
		US 2021107891 A1	15-04-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/035509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		UY 36371 A	29-04-2016
		WO 2016065226 A1	28-04-2016
		ZA 201804893 B	29-07-2020
US 2015005279 A1	01-01-2015	AU 2014302365 A1	24-12-2015
		AU 2019200901 A1	28-02-2019
		AU 2021201463 A1	25-03-2021
		BR 112015032330 B1	22-01-2019
		CA 2916298 A1	31-12-2014
		CN 105530932 A	27-04-2016
		CY 1121146 T1	29-05-2020
		DK 3013337 T3	25-02-2019
		EP 3013337 A1	04-05-2016
		EP 3483167 A1	15-05-2019
		ES 2708998 T3	12-04-2019
		HK 1224202 A1	18-08-2017
		HR P20190093 T1	22-02-2019
		HU E040645 T2	28-03-2019
		IL 243332 A	30-06-2019
		JP 6509838 B2	08-05-2019
		JP 6770127 B2	14-10-2020
		JP 2016523911 A	12-08-2016
		JP 2019123740 A	25-07-2019
		JP 2021001212 A	07-01-2021
		KR 20160025580 A	08-03-2016
		LT 3013337 T	10-01-2019
		ME 03307 B	20-10-2019
		MX 355943 B	07-05-2018
		NZ 714797 A	25-06-2021
		NZ 754039 A	25-06-2021
		PL 3013337 T3	28-06-2019
		PT 3013337 T	05-02-2019
		RU 2016102137 A	31-07-2017
		SG 10201802444X A	30-05-2018
		SG 112015105030 A	28-01-2016
		SI 3013337 T1	28-02-2019
		TW 201514145 A	16-04-2015
		US 2015005279 A1	01-01-2015
		US 2017174624 A1	22-06-2017
		US 2019284135 A1	19-09-2019
		US 2021179556 A1	17-06-2021
		UY 35630 A	30-01-2015
		WO 2014210255 A1	31-12-2014
		ZA 201509012 B	27-05-2020
WO 2016065236 A1	28-04-2016	AR 102427 A1	01-03-2017
		AU 2015335703 A1	08-06-2017
		BR 112017007545 A2	19-12-2017
		CA 2965523 A1	28-04-2016
		CL 2017001001 A1	24-11-2017
		CN 107074804 A	18-08-2017
		CO 2017004517 A2	31-08-2017
		DK 3209651 T3	03-02-2020
		EP 3209651 A1	30-08-2017
		ES 2761903 T3	21-05-2020
		HR P20192197 T1	06-03-2020
		HU E048321 T2	28-07-2020
		IL 251798 A	31-08-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2021/035509

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 6599983 B2	30-10-2019
		JP 2017535536 A	30-11-2017
		KR 20170075756 A	03-07-2017
		LT 3209651 T	10-01-2020
		MA 40302 A1	31-05-2018
		ME 03754 B	20-04-2021
		PE 20171239 A1	24-08-2017
		PH 12017500724 A1	09-10-2017
		PL 3209651 T3	31-03-2020
		PT 3209651 T	30-12-2019
		SG 10201903619Y A	30-05-2019
		SG 11201703187P A	30-05-2017
		SI 3209651 T1	31-12-2019
		TN 2017000158 A1	19-10-2018
		TW 201629014 A	16-08-2016
		US 2017362176 A1	21-12-2017
		US 2019225583 A1	25-07-2019
		US 2020255377 A1	13-08-2020
		WO 2016065236 A1	28-04-2016

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 K	31/4725	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	403/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/4725	
A 6 1 K	31/55	(2006.01)	C 0 7 D	403/04	
A 6 1 K	31/4748	(2006.01)	A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	A 6 1 K	31/4748	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 4 Z
C 0 7 D	471/10	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
			C 0 7 D	471/10	1 0 1
			C 0 7 D	471/04	1 1 4 Z
			C 0 7 D	471/04	

(32)優先日 令和2年6月2日(2020.6.2)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/136,577

(32)優先日 令和3年1月12日(2021.1.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/136,587

(32)優先日 令和3年1月12日(2021.1.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 63/136,593

(32)優先日 令和3年1月12日(2021.1.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. B R I J

2. T W E E N

ロード 3 0 1 3、ジービー 0 0 5、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ブザード、ダニエル ジョン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア、サンディエゴ、サイエンス パーク ロード 3 0 1 3、ジービー 0 0 5、インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 アローラ、ニディ

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア、サンディエゴ、サイエンス パーク ロード 3 0 1
3、ジービー 0 0 5、インコーポレイテッド 気付

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB01 CC10 CC15 CC19 DD06 EE01
 4C065 AA04 AA05 AA11 BB01 BB04 BB09 CC01 DD02 EE02 HH09
 JJ01 KK09 LL01 PP18 QQ04
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC30 BC32 CB05 GA07 GA16 MA01
 MA04 NA14 ZA01 ZA51 ZA54 ZA89 ZA96 ZB08 ZB11 ZB13 ZB15
 ZB26 ZC20 ZC41