

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6219523号

(P6219523)

(45) 発行日 平成29年10月25日 (2017.10.25)

(24) 登録日 平成29年10月6日 (2017.10.6)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)

C O 7 D 401/14

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06 C S P

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 2

C O 7 D 403/14 (2006.01)

C O 7 D 403/14

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 25 (全 166 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-539166 (P2016-539166)
 (86) (22) 出願日 平成26年12月10日 (2014.12.10)
 (65) 公表番号 特表2016-540022 (P2016-540022A)
 (43) 公表日 平成28年12月22日 (2016.12.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2014/077124
 (87) 国際公開番号 W02015/086642
 (87) 国際公開日 平成27年6月18日 (2015.6.18)
 審査請求日 平成28年8月10日 (2016.8.10)
 (31) 優先権主張番号 61/915,582
 (32) 優先日 平成25年12月13日 (2013.12.13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 591003013
 エフ・ホフマン・ラ ロシュ アーゲー
 F. HOFFMANN-LA ROCH
 E AKTIENGESELLSCHAFT
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・
 グレンツアーヘルストラツセ１２４
 (73) 特許権者 000003311
 中外製薬株式会社
 東京都北区浮間５丁目５番１号
 (74) 代理人 110001508
 特許業務法人 津国

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プルトンチロシンキナーゼの阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

[5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] -
 [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;
 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] -
 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インド
 ール - 2 - イル] - メタノン ;
 [5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピ
 ラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2
 - イル] - メタノン ;
 [5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール
 - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル]
 - メタノン ;
 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニ
 ル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリ
 ン - 4 - イル - メタノン ;
 { 2 - [5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル)
 - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン -
 4 - イル - メタノン ;
 { 2 - [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾ

10

20

ール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル} - モルホリン - 4 - イル - メタ
ノン;

[5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール
- 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル]
- メタノン;

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1
H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドー
ル - 2 - イル] - メタノン;

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル
] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - イ
ンドール - 2 - イル] - メタノン;

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] -
1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インド
ール - 2 - イル] - メタノン;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H -
ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール -
2 - イル] - メタノン;

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル
] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - イ
ンドール - 2 - イル] - メタノン;

[5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール -
4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] -
メタノン;

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] -
1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インド
ール - 2 - イル] - メタノン;

(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル
] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン
- 4 - イル - メタノン;

(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル
] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン
- 4 - イル - メタノン;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インド
ール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾ
ニトリル;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル
] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - イ
ンドール - 2 - イル] - メタノン;

[5 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4
- イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メ
タノン;

2 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール -
2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ)
- ベンゾニトリル;

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニ
ル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H -
インドール - 2 - イル] - メタノン;

7 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル)
- 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 4 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] キナゾリン -
5 - オン;

10

20

30

40

50

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

10

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

20

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - ベンゾニトリル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド ;

30

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンズアミド ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ;

40

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - N - シアノ - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸アミド ;

50

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ;
2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インド
ール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾ
ニトリル ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) -
1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキ
シ) - ベンゾニトリル塩酸塩 ;

シクロプロパンスルホン酸 (2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ
- フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール
- 5 - カルボニル) - アミド ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) -
1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキ
シ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) -
1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキ
シ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシ
- フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボ
ン酸 ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ
- フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボ
ン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インド
ール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N
- ジメチル - ベンズアミド酢酸塩 ;

[1 - (2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェ
ノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5
- カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル
;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボ
ニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ -
フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド酢酸塩 ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ
- フェニル] - 1 H - ピラゾール - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸
(1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド酢酸塩 ;

{ 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル -
フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール -
5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ
- フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボ
ン酸 (2 - メチルアミノ - エチル) - アミド酢酸塩 ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インド
ール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N
- ジメチル - ベンズアミド ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボニ
ル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェ
ノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ; 及び

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ
- フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボ

10

20

30

40

50

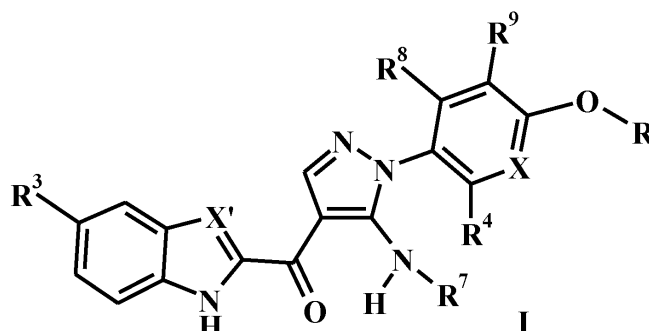
ン酸

からなる群より選択される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

式 I :

【化 1】

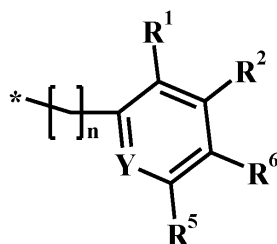


10

(式中、

R は、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は

【化 2】



20

であり、

n は、0 又は 1 であり；

R¹ は、H、ハロ、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $-C(=O)N(CH_3)_2$ であり；

R² は、H、ハロ、シアノ、 $-C(=O)NH_2$ 、又は $-C(=O)N(CH_3)_2$ であり；

R³ は、ハロ又は $-C(=O)R^{3a}$ であり、

R^{3a} は、R^{3a'} 又は R^{3a''} であり、

R^{3a'} は、 $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は $N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ で場合により置換されているヘテロシクロアルキルであり、

R^{3a''} は、 $-OR^{3b}$ 、 $NH(CH_2)_2R^{3c}$ 、 $NHCN$ 、 $NHS(=O)_2R^{3d}$ 、又は NHR^{3e} であり、

R^{3b} は、H 又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R^{3c} は、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノであり、

R^{3d} は、 $C_1 - C_6$ アルキル又はシクロアルキルであり、

R^{3e} は、ヘテロシクロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルキル-ヘテロシクロアルキル、又は $(CH_2)_2N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ であり；

R⁴ は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、又はハロであり；

R⁵ は、ハロ又は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

50

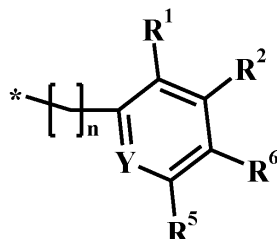
R^6 は、H、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ アルコキシであり；
 R^7 は、Hであるか、又は、 R^7 と R^4 は、一緒になって $-C(=O)-$ を形成し；
 R^8 は、H、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ、又はハロであり；
 R^9 は、H又はハロであり；
 X は、C H又はNであり；
 X' は、C H又はNであり；
 Y は、C H又はNである）

で示される化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

R が、

【化 3】



であり、 n が 0 である、請求項 2 記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 4】

R^7 が H である、請求項 2 又は 3 記載の化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 5】

Y が C H である、請求項 2 ~ 4 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 6】

X が C H である、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 7】

R^4 がメチル又は Cl である、請求項 2 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 8】

R^2 が F、シアノ又は $-C(=O)N(CH_3)_2$ である、請求項 2 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 9】

R^1 が H 又はハロである、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 10】

R^1 が $-C(=O)N(CH_3)_2$ である、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 11】

R^1 が Cl である、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

R^1 が F である、請求項 2 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

R^1 がメチルである、請求項 2 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物 又はその薬学的に許容し得る塩。

10

20

30

40

50

【請求項 14】

R^3 が、 $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は $N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ で場合により置換されているヘテロシクロアルキルである、請求項 2 ~ 13 のいずれか一項記載の化合物、或いはその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 15】

R^3 がモルホリニルである、請求項 2 ~ 14 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 16】

炎症性及び / 或いは自己免疫状態を処置するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

10

【請求項 17】

炎症性状態を処置するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 18】

関節リウマチを処置するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 19】

喘息を処置するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

20

【請求項 20】

癌を処置するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物。

【請求項 21】

請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る担体、賦形剤又は希釈剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 22】

炎症性及び / 或いは自己免疫状態の処置に使用するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 23】

関節リウマチの処置に使用するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 24】

喘息の処置に使用するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 25】

炎症性及び / 或いは自己免疫状態を処置するための医薬を調製するための、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、Btk を阻害し、かつ、異常な B 細胞活性化によって引き起こされる腫瘍性、自己免疫及び炎症性疾患の処置に有用である、新規化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、ヒトの酵素の最も大きなファミリーの 1 つを構成し、そして、リン酸基をタンパク質に付加することによって、多くの異なるシグナル伝達プロセスを調節する (T. Hunter, Cell 1987 50:823-829)。具体的には、チロシンキナーゼは、チロシン残基のフェノール部分でタンパク質をリン酸化する。チロシンキナーゼファミリーは、細胞の成長、移動及び分化を制御するメンバーを含む。異常なキナーゼ活性は、癌、自

50

己免疫及び炎症性疾患を含む、様々なヒトの疾患に関与している。プロテインキナーゼは、細胞のシグナル伝達の重要な調節因子の1つであるので、これらは、小分子キナーゼ阻害剤で細胞機能をモジュレートするためのターゲットを提供し、そのために良好な薬物設計ターゲットとなる。キナーゼ媒介疾患過程の処置に加えて、選択的かつ効果的なキナーゼ活性阻害剤もまた、細胞のシグナル伝達プロセスの調査及び治療上関心の高いその他の細胞ターゲットの同定に有用である。

【0003】

B細胞が、自己免疫及び/又は炎症性疾患の病因において重要な役割を果たしているという確かな証拠がある。リツキサン(Rituxan)などのB細胞を枯渇させるタンパク質ベースの治療法は、関節リウマチなどの自己抗体によって生じる炎症性疾患に対して効果的

10

【0004】

B細胞受容体(BCR)を介するシグナル伝達は、成熟した抗体産生細胞への増殖及び分化を含む、広範なB細胞応答を制御する。BCRは、B細胞活性に対する重要な調節点であり、そして、異常なシグナル伝達は、無秩序なB細胞の増殖及び病原性自己抗体の形成を引き起こし、多数の自己免疫及び/又は炎症性疾患を招く恐れがある。ブルトンチロシンキナーゼ(Btk)は、膜近位のBCRのすぐ下流にある、非BCR関連キナーゼである。Btkの欠如は、BCRシグナル伝達を遮断することが知られており、したがって

20

【0005】

Btkは、チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバーであり、初期B細胞発生ならびに成熟B細胞活性化及び生存の重要な調節因子であることが知られている(Khan et al. Immunity 1995 3:283; Ellmeier et al. J. Exp. Med. 2000 192:1611)。ヒトのBtkの突然変異は、X連鎖無ガンマグロブリン血症(XLA)状態を引き起こす(Rosen et al. New Eng. J. Med. 1995 333:431及びLindvall et al. Immunol. Rev. 2005 203:200に概説されている)。これらの患者は免疫不全状態であり、そして、B細胞の成熟障害、免疫グロブリン及び末梢B細胞レベルの減少、T細胞非依存性免疫応答の低下ならびにBCR刺激後のカルシウム動員の減衰を示す。

30

【0006】

自己免疫及び炎症性疾患にBtkがある役割を果たしているという証拠が、Btk欠損マウスモデルによって提供された。全身性エリテマトーデス(SLE)の前臨床マウスモデルにおいて、Btk欠損マウスは、疾患進行の著しい改善を示す。更に、Btk欠損マウスは、コラーゲン誘発関節炎に耐性を示す(Jansson and Holmdahl Clin. Exp. Immunol. 1993 94:459)。選択的Btk阻害剤は、マウスの関節炎モデルにおいて、用量依存的効果を示すことが実証された(Z. Pan et al., Chem. Med Chem. 2007 2:58-61)。

【0007】

Btkはまた、疾患過程に関与し得るB細胞以外の細胞によっても発現される。例えば、Btkは、肥満細胞によって発現され、そして、Btk欠損骨髓由来の肥満細胞は、抗原誘発脱顆粒障害を示す(Iwaki et al. J. Biol. Chem. 2005 280:40261)。これは、Btkがアレルギー及び喘息などの病的な肥満細胞応答を処置するために有用であり得ることを示す。また、Btk活性が欠如したXLA患者由来の単球は、刺激後にTNF産生の低下を示す(Horwood et al. J. Exp. Med. 2003 197:1603)。したがって、TNF媒介炎症は、小分子Btk阻害剤によってモジュレートされ得る。また、Btkは、アポトーシスにおいてある役割を果たすことが報告されており(Islam and Smith Immunol. Rev. 2000 178:49)、したがって、Btk阻害剤は、ある種のB細胞リンパ腫及び白血病の処置に有用であり得る(Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201:1837)。

40

【0008】

発明の概要

50

本出願は、式 I :

I

R は、低級アルキル、又は

$$* \left[\text{---} \text{C} \text{---} \text{C}(\text{R}^1)(\text{R}^2)(\text{R}^5)(\text{Y}) \right]_n$$

R⁶ は、存在しないか、ハロ、低級アルキル、又は低級アルコキシであり；

R^7 は、Hであるか、又は、 R^7 と R^4 は、一緒になって $-C(=O)-$ を形成し；

R^8 は、存在しないか、低級アルキル、ヒドロキシ、又はハロであり；

R^9 は、存在しないか、又はハロであり；

X は、CH又はNであり；

X' は、CH又はNであり；

Y は、CH又はNである）

で示される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【0009】

本出願は、炎症性及び／又は自己免疫状態を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

10

【0010】

本出願は、式 I の化合物を、少なくとも 1 種の薬学的に許容し得る担体、賦形剤又は希釈剤と混合されて含む、医薬組成物を提供する。

【0011】

発明の詳細な説明

定義

本明細書において使用される、「一つ（「a」又は「an」）の実体」という表現は、一つ以上のその実体を指す；例えば、化合物（a compound）は、一つ以上の化合物又は少なくとも一つの化合物を指す。そのため、用語「a」（又は「an」）、「一つ以上」、及び「少なくとも一つ」は、本明細書では、互換的に使用され得る。

20

【0012】

「本明細書上記に定義されるような」という表現は、発明の概要又は最も広い特許請求の範囲に与えられるような各基についての最も広い定義を指す。下記に与えられるすべてのその他の実施態様において、各実施態様に存在することができ、かつ明確に定義されていない置換基は、発明の概要に与えられる最も広い定義を保持する。

【0013】

本明細書において使用されるように、請求項における移行句であるか本文であるかを問わず、用語「含む（comprise(s)）」及び「含む（comprising）」は、オープンエンド（制限のない）の意味を有すると解釈されるべきである。すなわち、これらの用語は、語句「少なくとも～を有する（having at least）」又は「少なくとも～を含む（including at least）」と同意的に解釈されるべきである。プロセスに関連して使用する場合、用語「含む（comprising）」は、プロセスが少なくとも記載された工程を含むが、更なる工程を含み得ることを意味する。化合物又は組成物に関連して使用する場合、用語「含む（comprising）」は、化合物又は組成物が、少なくとも記載された特徴又は成分を含むが、更なる特徴又は成分も含み得ることを意味する。

30

【0014】

本明細書において使用されるように、別段具体的に示さない限り、用語「又は」は、「及び／又は」の「包含的」意味で使用され、「いずれか／又は」の「排他的」意味では使用されない。

【0015】

用語「独立して」は、本明細書において、同一の化合物内で、同じ又は異なる定義を有する変数の存在又は不在に関わらず、変数が、任意の一つの場合に適用されることを示すことに使用される。したがって、 R'' が 2 回出現し、それが「独立して炭素又は窒素」と定義される化合物においては、両方の R'' が炭素であることも、両方の R'' が窒素であることも、又は一方の R'' が炭素であり、他方が窒素であることもあり得る。

40

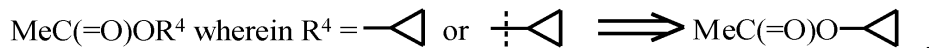
【0016】

任意の変数が本発明中で使用され又はクレームされている化合物を表し、そして記載している任意の部分又は式中に 1 回より多く出現する場合、出現ごとのその定義は、すべての他の出現でのその定義とは独立している。同じく、置換基及び／又は変数の組合せは、そのような化合物が安定した化合物に至る場合に限り許容される。

50

【 0 0 1 7 】

結合の終端部の記号「*」又は結合を貫いて延伸する「-----」は、各々、官能基又は他の化学部分が、その一部である分子の残りに結合する点を指す。したがって、例えば：
【 化 3 】



【 0 0 1 8 】

環系中に引かれる結合（明確な頂点で連結されたものと対照をなす）は、結合が適切な環原子のいずれかに結合され得ることを示す。

【 0 0 1 9 】

本明細書において使用される用語「場合による」又は「場合により」は、続いて記載される事象又は状況が起こってもよいが起こる必要もなく、その記載は、その事象又は状況が起こる場合と起こらない場合とを含むことを意味する。例えば「場合により置換されている」は、場合により置換されている部分が、水素原子又は置換基を組み込み得ることを意味する。

【 0 0 2 0 】

「場合により結合」という表現は、結合が存在してもよいし又はしなくてもよく、そしてその記載は単結合、二重結合又は三重結合を含むことを意味する。置換基が「結合」又は「存在しない」ことが示される場合、置換基に結合される原子は、その後直接結合される。

【 0 0 2 1 】

用語「約」は、本明細書において、およそ、ほぼ、おおまかに、あたりを意味することによって使用される。用語「約」は、数値範囲との組み合わせで使用される場合、それは記載される数値の上及び下に境界を拡張することによってその範囲を修飾する。概して、用語「約」は、本明細書において、数値を、記載された数値の上及び下に 20 % の変動で修飾することに使用される。

【 0 0 2 2 】

式 I の特定の化合物は、互変異性を示し得る。互変異性化合物は、2 種以上の相互転換可能な種として存在できる。プロトン性 (prototropic) 互変異性体は、二つの原子間における共有結合した水素原子の移動から生じる。互変異性体は、一般的に、平衡状態で存在し、個々の互変異性体を単離しようとする、通例、化合物の混合物と変わらない化学的及び物理的性質を有する混合物を生成する。平衡の位置は、分子内の化学的特徴部分に依存する。例えば、アセトアルデヒド等の多くの脂肪族アルデヒド及びケトンでは、ケトン型が優位を占める一方、フェノールでは、エノール型が優位を占める。一般的なプロトン性互変異性体は、ケト/エノール (- C (= O) - C H - - C (- O H) = C H -)、アミド/イミド酸 (- C (= O) - N H - - C (- O H) = N -) 及びアミジン (- C (= N R) - N H - - C (- N H R) = N -) 互変異性体を含む。後者二つはヘテロアリール及び複素環において特に一般的であり、本発明は本化合物のすべての互変異性型を含む。

【 0 0 2 3 】

本明細書において使用される技術及び科学用語は、特に定義されない場合、本発明が関連する技術における当業者によって、一般に理解される意味を有する。当業者に知られた様々な方法論及び材料を、本明細書において引用する。Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001) を含む標準引例は、薬理学の一般的原理を説明するのに役立つ。当業者に知られた任意の適切な材料及び/又は方法を、本発明を実施する際に用いることができる。しかしながら、好ましい材料及び方法が記載されている。以下の説明及び実施例で引用する材料、試薬等は、特に指示のない場合、商業的供給源より入手可能である。

【 0 0 2 4 】

本明細書に記載される定義は、例えば、「ヘテロアルキルアリール」、「ハロアルキル

10

20

30

40

50

ヘテロアリール」、「アリールアルキルヘテロシクリル」、「アルキルカルボニル」、「アルコキシアルキル」等の化学的に関連する組み合わせを形成するために加えられ得る。用語「アルキル」は、「フェニルアルキル」又は「ヒドロキシアルキル」のように別の用語の後に接尾辞として使用される場合、これは、他の具体的に名前を挙げた基から選択される１個～２個の置換基により置換されている、上記で定義されたようなアルキル基を指すことが意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、１～２個のフェニル置換基を有するアルキル基を指し、したがって、ベンジル、フェニルエチル、及びビフェニルを含む。「アルキルアミノアルキル」は、１～２個のアルキルアミノ置換基を有するアルキル基である。「ヒドロキシアルキル」は、２ - ヒドロキシエチル、２ - ヒドロキシプロピル、１ - (ヒドロキシメチル) - ２ - メチルプロピル、２ - ヒドロキシブチル、
 ２, ３ - ジヒドロキシブチル、２ - (ヒドロキシメチル)、３ - ヒドロキシプロピル等を含む。したがって、本明細書において使用される用語「ヒドロキシアルキル」は、以下に定義されるヘテロアルキル基のサブセットを定義するために用いられる。用語 - (ar) アルキルは、非置換アルキル又はアラルキル基のいずれかを指す。用語 (ヘテロ) アリール又は (het) アリールは、アリール又はヘテロアリール基のいずれかを指す。

【 0 0 2 5 】

本明細書において使用される用語「スピロシクロアルキル」は、例えば、スピロ [3 . 3] ヘプタンのようにスピロ環式シクロアルキル基を意味する。本明細書において使用される用語スピロヘテロシクロアルキルは、例えば、２, ６ - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタンのようにスピロ環式ヘテロシクロアルキルを意味する。

【 0 0 2 6 】

本明細書において使用される用語「アシル」は、式 - C (= O) R の基を示し、式中、R は、水素又は本明細書で定義された低級アルキルである。本明細書において使用される用語「アルキルカルボニル」は、式 C (= O) R の基を示し、式中、R は、本明細書において定義されたアルキルである。用語 C_{1 - 6} アシルは、６個の炭素原子を含む基 - C (= O) R である。本明細書において使用される用語「アリールカルボニル」は、式 C (= O) R (式中、R は、アリール基である) を意味し；本明細書において使用される用語「ベンゾイル」は、「アリールカルボニル」基 (ここで R は、フェニルである) を意味する。

【 0 0 2 7 】

本明細書において使用される用語「エステル」は、式 - C (= O) R の基を示し、式中、R は、本明細書において定義された低級アルキルである。

【 0 0 2 8 】

本明細書において使用される用語「アルキル」は、１～１０個の炭素原子を含む、非分岐又は分岐鎖の飽和一価の炭化水素残基を表す。用語「低級アルキル」は、１～６個の炭素原子を含む、直鎖又は分岐鎖の炭化水素残基を表す。本明細書で使用される「C_{1 - 10} アルキル」は、１～１０個の炭素からなるアルキルを指す。アルキル基の例は、メチル、エチル、プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、t - ブチル又はペンチル (を含む低級アルキル基)、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル及びオクチルを非限定的に含む。

【 0 0 2 9 】

用語「アルキル」は、「フェニルアルキル」又は「ヒドロキシアルキル」のように別の用語の後に接尾辞として使用される場合、これは、他の具体的に名前を挙げた基から選択される１個～２個の置換基により置換されている、上記で定義されたようなアルキル基を指すことが意図される。したがって、例えば、「フェニルアルキル」は、基 R' R'' - (ここで、R' は、本明細書で定義されたとおりの、フェニル基であり、R'' は、アルキレン基である) を表し、フェニルアルキル部分の結合点はアルキレン基上であると理解される。アリールアルキル基の例は、ベンジル、フェニルエチル、３ - フェニルプロピルを非限定的に含む。用語「アリールアルキル」又は「アラルキル」は、R' がアリール基である以外、同様に解釈される。用語「(het) アリールアルキル」又は「(het) アラルキル

」は、R' が、場合によりアリール又はヘテロアリール基である以外、同様に解釈される。

【 0 0 3 0 】

用語「ハロアルキル」又は「ハロ低級アルキル」又は「低級ハロアルキル」は、1～6つの炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖炭化水素残基を指し、1個以上の炭素原子が1個以上のハロゲン原子で置換される。

【 0 0 3 1 】

本明細書において使用される用語「アルキレン」又は「アルキレニル」は、特に断りない限り、1～10個の炭素原子の二価の飽和直鎖炭化水素基（例えば、 $(CH_2)_n$ ）、又は2～10個の炭素原子の分岐飽和二価炭化水素基（例えば、 $-CHMe-$ 又は $-CH_2CH(i-Pr)CH_2-$ ）を示す。メチレンの場合を除いて、アルキレン基の開いた原子価は、同じ原子には結合しない。アルキレン基の例は、メチレン、エチレン、プロピレン、2-メチル-プロピレン、1,1-ジメチル-エチレン、ブチレン、2-エチルブチレンを非限定的に含む。

【 0 0 3 2 】

本明細書において使用される用語「アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、n-プロピルオキシ、i-プロピルオキシ、n-ブチルオキシ、i-ブチルオキシ、t-ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ（これらの異性体を含む）のような、 $-O-$ アルキル基（ここで、アルキルは、上記で定義されたとおりである）を意味する。本明細書において使用される「低級アルコキシ」は、先に定義されたような「低級アルキル」基を有するアルコキシ基を示す。本明細書において使用される「 C_{1-10} アルコキシ」は、アルキルが C_{1-10} である、 $-O-$ アルキルを指す。

【 0 0 3 3 】

用語「 PCy_3 」は、3つの環状部で三置換基されたホスフィンを指す。

【 0 0 3 4 】

用語「ハロアルコキシ」又は「ハロ低級アルコキシ」又は「低級ハロアルコキシ」は、低級アルコキシ基を指し、1個以上の炭素原子は、1個以上のハロゲン原子で置換される。

【 0 0 3 5 】

本明細書において使用される用語「ヒドロキシアルキル」は、異なる炭素原子上の1～3個の水素原子が水酸基により置き換えられている、本明細書において定義されたようなアルキル基を示す。

【 0 0 3 6 】

本明細書において使用される用語「アルキルスルホニル」及び「アリールスルホニル」は、式 $-S(=O)_2R$ （式中、Rは、それぞれ、アルキル又はアリールであり、そして、アルキル及びアリールは、本明細書に定義するとおりである）で表される基を指す。本明細書において使用される用語「ヘテロアルキルスルホニル」は、式 $-S(=O)_2R$ （式中、Rは、本明細書に定義するとおりの「ヘテロアルキル」である）で表される基を指す。

【 0 0 3 7 】

本明細書において使用される用語「アルキルスルホニルアミノ」及び「アリールスルホニルアミノ」は、式 $-NR'S(=O)_2R$ （式中、Rは、それぞれ、アルキル又はアリールであり、R'は、水素又は C_{1-3} アルキルであり、そして、アルキル及びアリールは、本明細書に定義するとおりである）で表される基を指す。

【 0 0 3 8 】

本明細書において使用される用語「シクロアルキル」は、3～8個の炭素原子を含有する飽和炭素環、すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、又はシクロオクチルを指す。本明細書において使用される「 C_{3-7} シクロアルキル」は、炭素環が3～7個の炭素原子からなるシクロアルキルを指す。

【 0 0 3 9 】

10

20

30

40

50

本明細書において使用される用語「カルボキシ - アルキル」は、ヘテロアルキル基の結合点が炭素原子を貫くという理解の下で、1つの水素原子がカルボキシルで置換されているアルキル部分を指す。用語「カルボキシ」又は「カルボキシル」は、 $-CO_2H$ 部分を指す。

【0040】

本明細書において使用される用語「ヘテロアリール」又は「複素環式芳香族」は、ヘテロアリール基の結合点が芳香環又は部分不飽和環上に存在するという理解の下で、環1つ当たり4～8個の原子を含有し、1つ以上のN、O、又はSヘテロ原子が組み込まれ、残りの環原子が炭素である少なくとも1つの芳香環又は部分不飽和環を有する、5～12個の環原子の単環式又は二環式の基を意味する。当業者に周知であるとおり、ヘテロアリール環は、すべてが炭素である対応物よりも低い芳香族特性を有する。したがって、本発明の目的のために、ヘテロアリール基は、ある程度の芳香族特性しか必要としていない。ヘテロアリール部分の例は、5～6個の環原子及び1～3個のヘテロ原子を有する単環式芳香族複素環を含み、ヒドロキシ、シアノ、アルキル、アルコキシ、チオ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、低級ハロアルキル、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、及びジアルキルアミノアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、及びカルバモイル、アルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アルキルカルボニルアミノ及びアリールカルボニルアミノから選択される1つ以上、好ましくは1又は2つの置換基で場合により置換されていてもよい、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサジニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、4,5-ジヒドロ-オキサゾリル、5,6-ジヒドロ-4H-[1,3]オキサゾリル、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、トリアゾリン、チアジアゾール及びオキサジアキソリンを非限定的に含む。二環式部分の例は、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフリル、ベンゾチオフエニル、ベンズオキサゾール、ベンズイソキサゾール、ベンゾチアゾール、ナフチリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,6]ナフチリジニル、及びベンズイソチアゾールを非限定的に含む。二環式部分は、いずれかの環において場合により置換されていてもよいが、結合点は、ヘテロ原子を含有する環上に存在する。

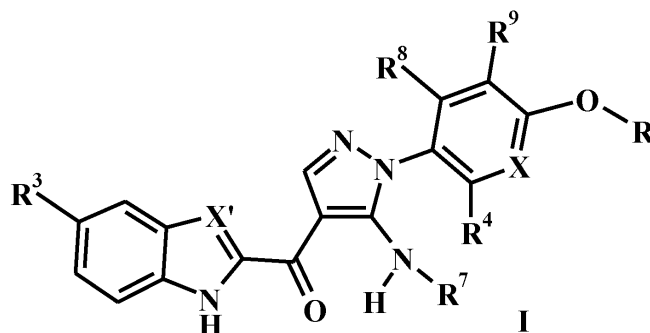
【0041】

本明細書において使用される用語「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「複素環」は、環1つ当たり3～8個の原子を有し、1つ以上の環ヘテロ原子(N、O、又はS(O))₀₋₂から選択される)が組み込まれている1つ以上の環、好ましくは1～2個の環(スピロ環系を含む)からなり、そして、特に指定しない限り、場合により、独立して、ヒドロキシ、オキソ、シアノ、低級アルキル、低級アルコキシ、低級ハロアルコキシ、アルキルチオ、ハロ、低級ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ニトロ、アルコキシカルボニル、アミノ、アルキルアミノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アルキルアミノスルホニル、アリールアミノスルホニル、アルキルスルホニルアミノ、アリールスルホニルアミノ、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、及びこれらのイオン形態から選択される1つ以上、好ましくは1～2つの置換基で置換されていてもよい、一価飽和環状基を示す。複素環式基の例は、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、キヌクリジニル、及びイミダゾリニル、ならびにこれらのイオン形態を非限定的に含む。また、例は、例えば、3,8-ジアザ-ビシクロ[3.2.1]オクタン、2,5-ジアザ-ビシクロ[2.2.2]オクタン、又はオクタヒドロ-ピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジン等の二環式であってもよい。

【0042】

本出願は、式I：

【化 4】

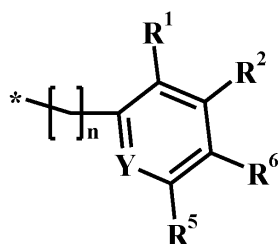


10

(式中、

R は、低級アルキル、又は

【化 5】



20

であり、

n は、0 又は 1 であり；

R¹ は、存在しないか、ハロ、シアノ、低級アルキル、又は -C(=O)N(CH₃)₂ であり；R² は、存在しないか、ハロ、シアノ、-C(=O)NH₂、又は -C(=O)N(CH₃)₂ であり；

30

R³ は、ハロ又は -C(=O)R^{3a} であり、R^{3a} は、R^{3a'} 又は R^{3a''} であり、R^{3a'} は、低級アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、又は N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃ で場合により置換されているヘテロシクロアルキルであり、R^{3a''} は、-OR^{3b}、NH(CH₂)₂R^{3c}、NHCN、NHS(=O)₂R^{3d}、又は NHR^{3e} であり、R^{3b} は、H 又は低級アルキルであり、R^{3c} は、低級アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、又はジアルキルアミノであり、

40

R^{3d} は、低級アルキル又はシクロアルキルであり、R^{3e} は、ヘテロシクロアルキル、低級アルキル-ヘテロシクロアルキル、又は (CH₂)₂N(CH₃)C(=O)OC(CH₃)₃ であり；R⁴ は、存在しないか、低級アルキル、低級アルコキシ、シアノ、ヒドロキシ、又はハロであり；R⁵ は、ハロ又は低級アルキルであり；R⁶ は、存在しないか、ハロ、低級アルキル、又は低級アルコキシであり；R⁷ は、H であるか、又は、R⁷ と R⁴ は、一緒になって -C(=O)- を形成し；R⁸ は、存在しないか、低級アルキル、ヒドロキシ、又はハロであり；R⁹ は、存在しないか、又はハロであり；

50

X は、C H 又は N であり；

X ' は、C H 又は N であり；

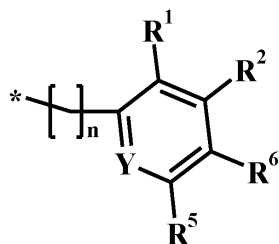
Y は、C H 又は N である）

で示される化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を提供する。

【 0 0 4 3 】

本出願は、R が、

【 化 6 】



10

であり、n が 0 である、式 I の上記化合物を提供する。

【 0 0 4 4 】

本出願は、あるいは、n が 1 である、式 I の上記化合物を提供する。

【 0 0 4 5 】

本出願は、R ⁷ が H である、式 I の上記化合物のいずれかを提供する。

【 0 0 4 6 】

本出願は、Y が C H である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 4 7 】

本出願は、X が C H である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 4 8 】

本出願は、あるいは、X が N である、式 I の上記化合物を提供する。

【 0 0 4 9 】

本出願は、X ' が C H である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 0 】

本出願は、あるいは、X が N である、式 I の上記化合物を提供する。

【 0 0 5 1 】

本出願は、R ⁴ がメチル又は C l である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

。

【 0 0 5 2 】

本出願は、R ² が F、シアノ又は - C (= O) N (C H ₃) ₂ である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 3 】

本出願は、R ¹ が存在しないか又はハロである、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 4 】

本出願は、R ¹ が - C (= O) N (C H ₃) ₂ である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 5 】

本出願は、R ¹ が C l である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 6 】

本出願は、R ¹ が F である、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 7 】

本出願は、R ¹ がメチルである、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【 0 0 5 8 】

50

本出願は、 R^3 が、低級アルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ又は $N(CH_3)C(=O)OC(CH_3)_3$ で場合により置換されているヘテロシクロアルキルである、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【0059】

本出願は、 R^3 がモルホリンである、式 I の上記化合物のいずれか 1 つを提供する。

【0060】

本出願は、下記からなる群より選択される、式 I の化合物を提供する：

- [5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- [5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- [5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン；
- { 2 - [5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン；
- { 2 - [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン；
- [5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- [5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；
- { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン；

ール - 2 - イル] - メタノン ;

(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン ;

(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

10

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

[5 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

2 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

20

7 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 4 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] キナゾリン - 5 - オン ;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

30

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン ;

40

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

50

3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) -
ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - ベンゾニトリル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンズアミド ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - N - シアノ - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸アミド ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル]
- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩 ;

シクロプロパンスルホン酸 (2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミド ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボ

10

20

30

40

50

ン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド酢酸塩 ;

[1 - (2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド酢酸塩 ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド酢酸塩 ;

{ 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル ;

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メチルアミノ - エチル) - アミド酢酸塩 ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド ; 及び

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

【 0 0 6 1 】

本出願は、炎症性及び / 又は自己免疫状態を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 2 】

本出願は、関節リウマチを処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 3 】

本出願は、喘息を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

本出願は、癌を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式 I の化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 0 0 6 5 】

本出願は、式 I の化合物を含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 6 】

本出願は、式 I の化合物を少なくとも 1 つの薬学的に許容し得る担体、賦形剤又は希釈剤との混合物で含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 6 7 】

本出願は、炎症性疾患を処置するための医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 6 8 】

本出願は、自己免疫疾患を処置するための医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 6 9 】

本出願は、関節リウマチを処置するための医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 7 0 】

本出願は、喘息を処置するための医薬の製造における、式 I の化合物の使用を提供する。

【 0 0 7 1 】

本出願は、炎症及び / 又は自己免疫状態を処置するための上記のような化合物の使用を提供する。

10

【 0 0 7 2 】

本出願は、関節リウマチを処置するための上記のような化合物の使用を提供する。

【 0 0 7 3 】

本出願は、喘息を処置するための上記のような化合物の使用を提供する。

【 0 0 7 4 】

本出願は、炎症及び / 又は自己免疫状態の処置において使用するために上記のような化合物を提供する。

【 0 0 7 5 】

本出願は、関節リウマチの処置において使用するために上記のような化合物を提供する。

20

【 0 0 7 6 】

本出願は、喘息の処置において使用するために上記のような化合物を提供する。

【 0 0 7 7 】

本出願は、本明細書に記載されるような化合物、方法又は組成物を提供する。

【 0 0 7 8 】

化合物及び調製

本発明に包含され、本発明の範囲内である代表的な化合物の例を、以下の表で提供する。これらの下記の実施例及び調製例は、当業者が本発明をより明確に理解し、実施することを可能とするために提供される。これらは、本発明の範囲を制限するものではなく、本発明の例示及び代表例としてのみ考えられるべきである。

30

【 0 0 7 9 】

一般に、本出願に使用される命名法は、IUPAC系統的命名法の作成のためのBeilstein InstituteコンピュータシステムであるAUTONOMTM v. 4.0に基づく。図示された構造とその構造を示す名称との間に相違がある場合、図示された構造がより重視される。加えて、構造又は構造の一部の立体化学が、例えば太字又は点線によって示されていない場合、その構造又は構造の一部は、その立体異性体のすべてを包含すると解釈すべきである。

【 0 0 8 0 】

表 I は、一般式 I に係る化合物の例を示す。

【表 1】

表 I.

化合物	命名法	構造
I-1	[5-アミノ-1-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-2	[5-アミノ-1-[4-(2-フルオロフェノキシ)-2-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-3	[5-アミノ-1-(4-メチル-6-フェノキシピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-4	[5-アミノ-1-(3-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-5	[5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロフェノキシ)-2-メチルフェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン	
I-6	[2-[5-アミノ-1-(5-フルオロ-2-メチル-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン	
I-7	[2-[5-アミノ-1-(2-メチル-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-1H-インドール-5-イル]-モルホリン-4-イル-メタノン	
I-8	[5-アミノ-1-(2-フルオロ-4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	

10

20

30

40

化合物	命名法	構造
I-9	[5-アミノ-1-[6-(2-フルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-10	[5-アミノ-1-[6-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-11	[5-アミノ-1-[2-メチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-12	[5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-13	[5-アミノ-1-[6-(2,5-ジフルオロ-フェノキシ)-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-14	[5-アミノ-1-(2-クロロ-4-フェノキシ-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-15	[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-フルオロ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-16	(2-[5-アミノ-1-[4-(3-クロロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン	
I-17	(2-[5-アミノ-1-[4-(3-ブromo-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-イル)-モルホリン-4-イル-メタノン	

10

20

30

40

化合物	命名法	構造
I-18	3-(4-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-メチル-フェノキシ)-ベンゾニトリル	
I-19	[5-アミノ-1-[4-(3-tert-ブチル-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-20	[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-21	2-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-5-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-ベンゾニトリル	
I-22	[5-アミノ-1-[2-ブromo-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-23	7-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-3-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-4H-ピラゾロ[1,5-a]キナゾリン-5-オン	
I-24	[5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2,6-ジメチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-25	[5-アミノ-1-[6-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-ピリジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン	
I-26	2-[5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸	

10

20

30

40

化合物	命名法	構造
I-27	{5-アミノ-1-[4-(4-クロロ-ベンジ ルオキシ)-2-メチル-フェニル]- 1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モル ホリン-4-カルボニル)-1H- インドール-2-イル]-メタノン	
I-28	{5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ- フェノキシ)-2-メトキシ-フェニ ル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5- (モルホリン-4-カルボニル)-1H- インドール-2-イル]-メタノン	
I-29	{5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ- フェノキシ)-2-ヒドロキシ-フェニ ル]-1H-ピラゾール-4-イル]-[5- (モルホリン-4-カルボニル)-1H- インドール-2-イル]-メタノン	
I-30	3-[4-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン -4-カルボニル)-1H-インドール-2- カルボニル]-ピラゾール-1-イル]- 3-クロロ-フェノキシ]- ベンズニトリル	
I-31	2-[5-アミノ-1-[4-(3-シアノ-フェ ノキシ)-2-メチル-フェニル]- 1H-ピラゾール-4-カルボニル]- 1H-インドール-5- カルボン酸メチルエステル	
I-32	2-[5-アミノ-1-[4-(3-シアノ-フェ ノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H- ピラゾール-4-カルボニル]-1H- インドール-5-カルボン酸	
I-33	3-[4-[5-アミノ-4-(5-ブromo-1H- インドール-2-カルボニル)- ピラゾール-1-イル]-3-クロロ- フェノキシ]-ベンズニトリル	
I-34	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(3-シ アノ-フェノキシ)-フェニル]-1H- ピラゾール-4-カルボニル]-1H- インドール-5-カルボン酸	
I-35	2-[5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオ ロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニ ル]-1H-ピラゾール-4-カルボニ ル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド	

10

20

30

40

化合物	命名法	構造
I-36	2-[5-アミノ-1-[4-(3-シアノ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-アミノ-エチル)-アミド	
I-37	3-(4-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-ベンズアミド	
I-38	2-[5-アミノ-1-[4-(3-シアノ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル	
I-39	3-(4-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-メチル-フェノキシ)-ベンズニトリル	
I-40	2-[5-アミノ-1-[4-(3-シアノ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-メトキシ-エチル)-アミド	
I-41	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(3-シアノ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-N-シアノ-1H-インドール-5-カルボン酸アミド	
I-42	2-[5-アミノ-1-[4-(3-シアノ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸	
I-43	2-(4-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-メチル-フェノキシ)-ベンズニトリル	
I-44	3-(4-[5-アミノ-4-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-ベンズニトリル塩酸塩	

10

20

30

40

化合物	命名法	構造
I-45	シクロプロパンスルホン酸 (2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(3-シアノフェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニル)-アミド	
I-46	2-(4-[5-アミノ-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	
I-47	3-(4-[5-アミノ-4-[5-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	
I-48	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(3-シアノ-2-フルオロ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸	
I-49	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド	
I-50	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-ジメチルアミノ-エチル)-アミド	
I-51	2-(4-[5-アミノ-4-[5-(ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド酢酸塩	
I-52	[1-(2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニル)-ピロリジン-3-イル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	

10

20

30

40

化合物	命名法	構造
I-53	2-(4-[5-アミノ-4-[5-(3-ジメチルアミノ-ピロリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド酢酸塩	
I-54	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (1-メチル-ピロリジン-3-イル)-アミド酢酸塩	
I-55	{2-[(2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボニル)-アミノ]-エチル}-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル	
I-56	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸 (2-メチルアミノ-エチル)-アミド酢酸塩	
I-57	2-(4-[5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	
I-58	2-(4-[5-アミノ-4-[5-(4-メチルアミノ-ペリジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル]-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチルベンズアミド	
I-59	2-[5-アミノ-1-[2-クロロ-4-(2-ジメチルカルバモイル-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-カルボニル]-1H-インドール-5-カルボン酸	

【 0 0 8 1 】

一般的な合成スキーム

本発明の化合物は、任意の従来的手段によって調製することができる。これら化合物を合成するのに好適なプロセスは、実施例に提供される。一般的に、本発明の化合物は、以下のスキームに従って調製することができる。

【 0 0 8 2 】

10

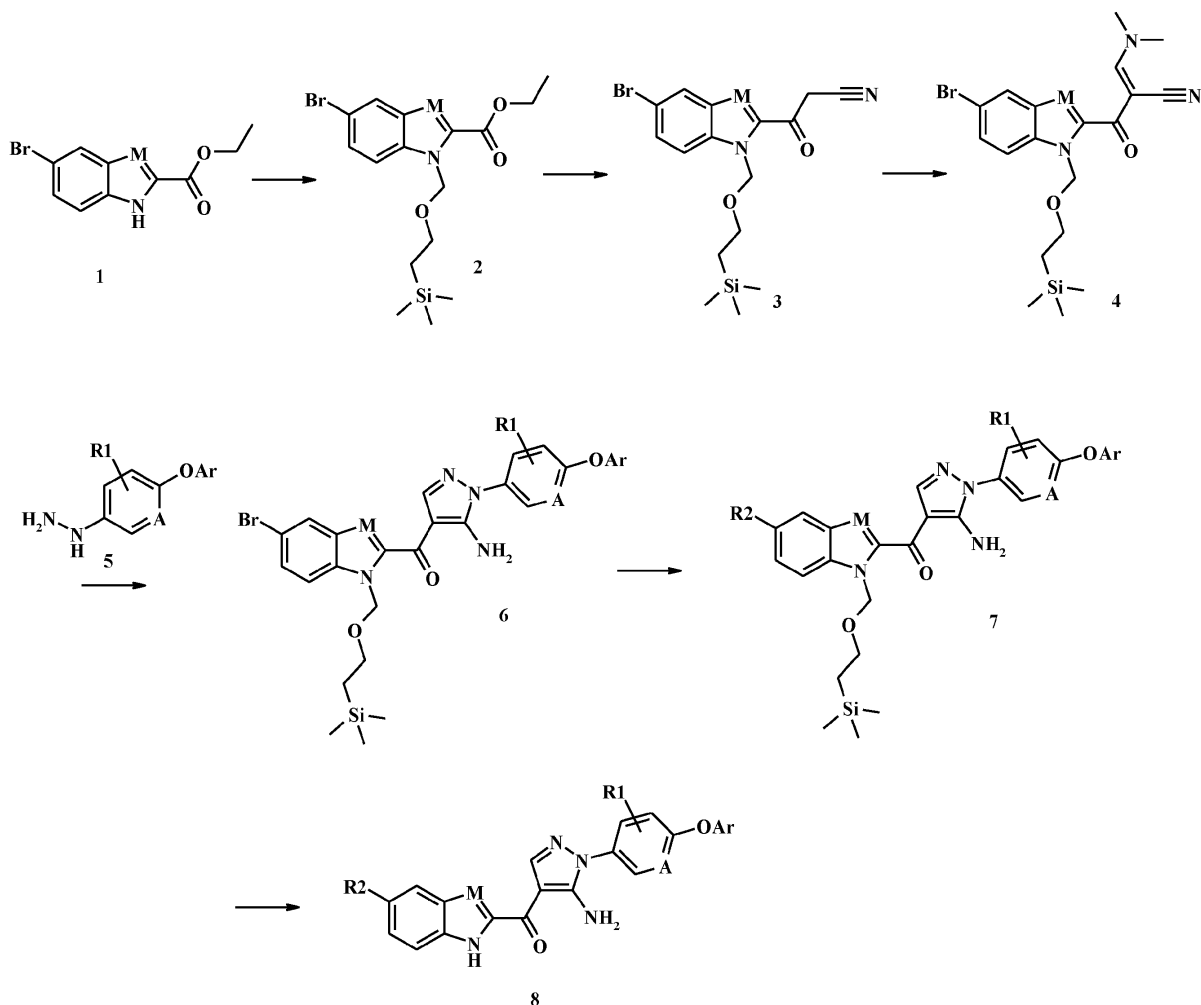
20

30

40

【化 7】

スキーム 1



【 0 0 8 3 】

式 8 の化合物（式中、Ar、A、M、R₁ 及び R₂ は、式 I に関して（in the genus of）記載したとおりである）は、スキーム 1 に要約した経路を用いて調製し得る。この手順によれば、式 1 の化合物である、5 - プロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル（市販されている）又は 5 - プロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル（下記の実験の部に記載されているようにして調製し得るか、又は、Branco, P. S. et al. Tetrahedron 1992, 48, 6335-5360に記載の方法により調製し得る）を、式 2 の 2 - （トリメチルシリル）エトキシメチル - 保護（SEM - 保護）誘導体に変換し得る。次いで、エステル 2 をアセトニトリル由来のアニオンと反応させて、式 3 のシアノアセチル誘導体を与え得る。ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとの反応がアクリロニトリル誘導体 4 を与え、これが式 5 のアリアルヒドラジン誘導体と反応して、式 6 のアミノピラゾールを与える。次いで、以下に要約する遷移金属により触媒されるカップリング反応を用いて R₂ 基を付け、式 7 の化合物を与える。次いで、SEM 保護基の除去が、式 8 の本発明の化合物を与える。

【 0 0 8 4 】

式 1 の化合物を、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド、若しくはこれら 2 種の溶媒の混合物といった不活性溶媒中、0 付近の温度で、水素化ナトリウムのような塩基で処理して、対応するアニオンを簡便に生成し得る。これを（2 - クロロメトキシ - エチル） - トリメチル - シランで処理し、混合物を室温で約 1 時間攪拌して、式 2 の SEM 保護誘導体を与え得る。

【 0 0 8 5 】

式 2 の化合物は、これを、テトラヒドロフランのような溶媒中、 -78°C のような低温において、アセトニトリルと、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムヘキサメチルジシラジドのような強塩基の混合物で処理することにより、式 3 のシアノアセチル誘導体に簡便に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 163 頁に見出され得る。

【0086】

式 3 の化合物は、芳香族炭化水素（例えばトルエン）又はテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、ほぼ室温において、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理することにより、式 4 のアクリロニトリル誘導体に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 132 頁に見出され得る。

【0087】

式 4 のアクリロニトリル誘導体は、メタノール又はエタノール又はイソプロパノールのようなアルコール性溶媒中、ほぼその溶媒の還流温度において、式 5 の中間体（式中、Ar、A 及び R1 は、式 I に関して先に記載したとおりである）で処理することにより、式 6 のアミノピラゾール誘導体に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 94 頁に見出され得る。

【0088】

R2 がカルボキサミド又はカルボキシラートエステル（カルボニル炭素がインドール環に結合している）の官能性を表す式 7 の化合物は、遷移金属で触媒されるカルボニル化カップリング反応を用いて簡便に調製し得る。この方法によれば、封管内で、式 6 の化合物を、テトラヒドロフラン若しくはトルエンのような溶媒中、アミン（カルボキサミド生成物を与える）、又は置換若しくは非置換低級アルコール（カルボキシラートエステル生成物を与える）と共に、一酸化炭素ガス、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン）のような塩基及び触媒量の、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）のようなパラジウム触媒、又は、ビス（ベンゾニトリル）パラジウム（II）ジクロリド若しくは酢酸パラジウム（II）のようなパラジウム触媒と、1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン若しくは 1, 3 - ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン若しくは 4, 5 - ビス（ジフェニルホスフィノ）- 9, 9 - ジメチルキサンテンのような配位子の組み合わせの存在下に、約 80°C と約 110°C の間の温度で加熱する。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Kumar, K. et al. Org. Letters 2004, 6, 7-10に見出され得る。

【0089】

R2 がアシルスルホンアミドの官能性又は N - シアノ - カルボキサミド（カルボニル炭素がインドール環に結合している）の官能性を表す式 7 の化合物は、遷移金属で触媒されるカルボニル化カップリング反応を用いて簡便に調製し得る。この方法によれば、封管内で、式 6 の化合物を、テトラヒドロフラン若しくはトルエンのような溶媒中、スルホンアミド（アシルスルホンアミド生成物を与える）、又はシアナミド（N - シアノ - カルボキサミド生成物を与える）と共に、一酸化炭素ガス、第三級アミン（例えば、トリエチルアミン又はジイソプロピルエチルアミン）のような塩基及び触媒量の、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）のようなパラジウム触媒、又は、ビス（ベンゾニトリル）パラジウム（II）ジクロリド若しくは酢酸パラジウム（II）のようなパラジウム触媒と、1, 1' - ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン若しくは 1, 3 - ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン若しくは 4, 5 - ビス（ジフェニルホスフィノ）- 9, 9 - ジメチルキサンテンのような配位子の組み合わせの存在下に、約 80°C と約 110°C の間の温度で加熱する。

【0090】

式 7 の化合物の、式 8 の本発明の化合物への変換は、あらゆる従来の手順を用いて行い得る。例えば、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、式 7 の化

10

20

30

40

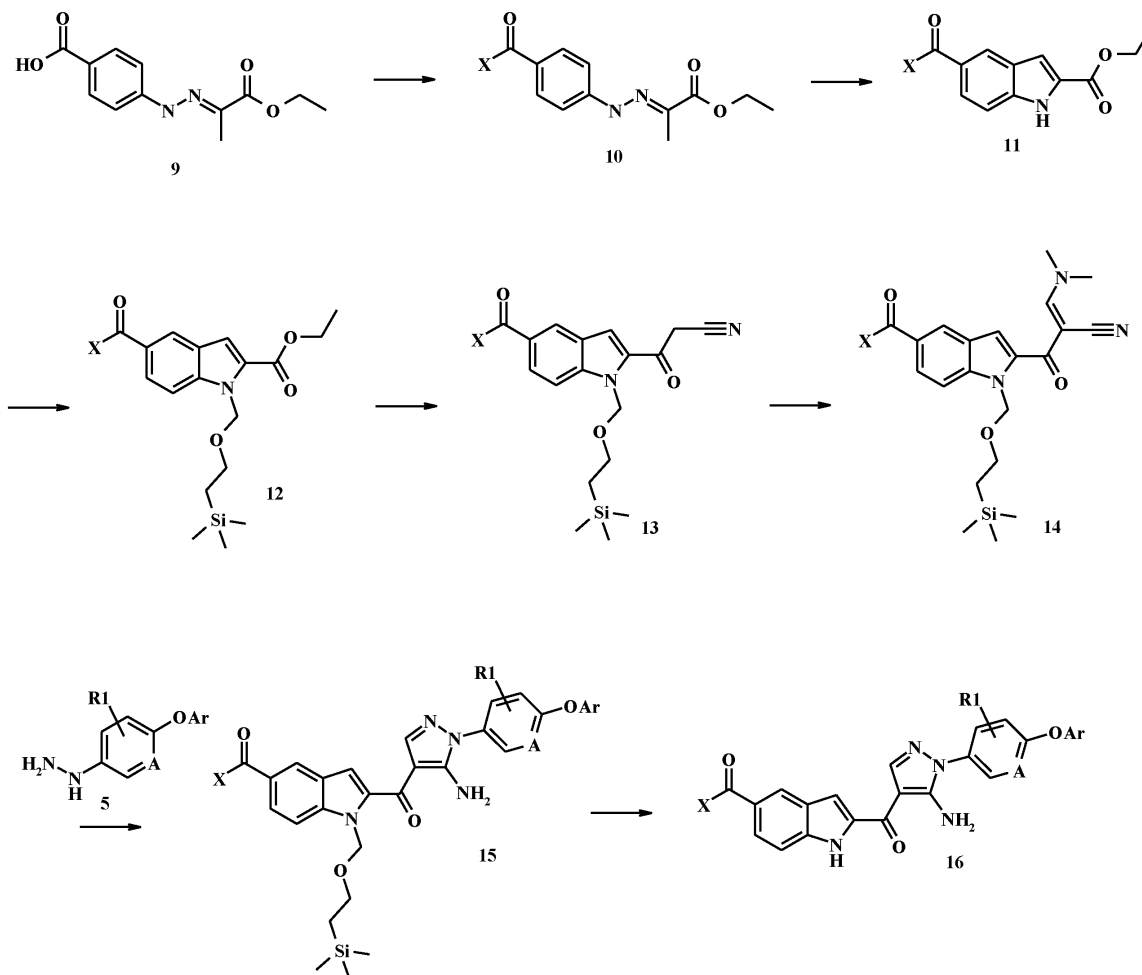
50

化合物を、約 50 と、ほぼその混合物の還流温度の間の温度において、テトラブチルアンモニウムフルオリドとエチレンジアミンの混合物で処理することにより、反応を行い得る。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Barrett, T. D. et al. 国際公開公報第 2004007463 号、第 182 頁；Kerns, J. K. et al. 国際公開公報第 2007062318 号、第 47 頁；及び Degnan, A. P. et al. 米国公開公報第 20090018132 号、第 119 頁に見出され得る。あるいは、式 7 の化合物を、アルコール性溶媒（メタノール、エタノール又はイソプロパノールのような）中又はテトラヒドロフラン中、還流温度において濃塩酸で処理して、式 8 の本発明の化合物を与えてもよい。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Muneau, Y. et al. 米国公開公報第 20080262020 号、第 24 頁に見出され得る。

【0091】

【化 8】

スキーム 2



【0092】

スキーム 2 に要約するように、異なる順序で置換基を導入することにより、多数の式 1 の化合物もまた調製し得ることは、有機合成の平均的な技術を有する者にはすぐに分かることである。

【0093】

この方法によれば、式 9 の化合物（Pierson, P. D. et al. J. Med. Chem. 2009, 52, 3855-3868 に記載されているようにして調製し得る）は、式 10 のエステル（式中、X は、置換又は非置換低級アルキル基を表す）又は式 10 のアミド（式中、X は、第一級アミン又は環状若しくは非環状第二級アミンを表す）に変換し得る。次いで、式 10 の化合物が Fischer インドール環化を起こし、式 11 のインドールを与える。次いで、式 12 の化合物を与える、SEM 保護基によるインドール窒素の保護と、これに続くアセトニ

トリルのアニオンとの反応が、式 13 のシアノアセチル誘導体を与える。次いで、式 13 の化合物と、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールの反応が、式 14 のシアノアクリロニトリル誘導体を与え、これがアリールヒドラジンと反応して、式 15 のアミノピラゾール誘導体を与える。次いで、SEM保護基の除去が式 16 の本発明の化合物を与える。

【0094】

式 10 の化合物を与える、式 9 の化合物とアルコール又はアミンのカップリングは、有機合成の分野において周知の反応である。Greene's Protective Groups in Organic Synthesis [Wuts, P. G. M and Greene, T. W., 4th Edition, Wiley-Interscience, New York, 2006, pages 553 et seq.]に、カルボキシラートエステルを与えるアルコールとの反応の種々の条件が要約されている。カルボキサミドを形成するカルボン酸とアミドの反応に有用な方法が、Han, S.-Y. and Kim, Y.-A. Tetrahedron 2004, 60, 2447-2467及びより最近のEl-Faham, A. and Albericio, F. Chem. Rev. 2011, 111, 6557-6602において概説されている。例えば、反応は、簡便には、塩素化炭化水素（例えばジクロロメタン）又はN, N - ジメチルホルムアミド又はN - メチルピロリドンのような不活性溶媒中、約0

とほぼ室温の間の温度、好ましくはほぼ室温で、式 9 の化合物を、多数のカップリング剤のうちの1種、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール又は1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾールのような触媒及びピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、N - メチルモルホリン又はトリエチルアミンのような塩基の存在下に、アルコール又はアミンで処理することにより行い得る。使用し得るカップリング剤の例には、BOP（ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチル - アミノ） - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）；BOP - Cl（N, N' - ビス（2 - オキソ - 3 - オキサゾリジニル） - ホスフィン酸クロリド）；DCC（N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド）；DIC（N, N' - ジイソプロピルカルボジイミド）；EDC（1 - [3 - （ジメチルアミノ）プロピル] - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩）；FDPP（ペンタフルオロフェニルジフェニルホスフィナート）；HATU（O - （7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル） - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）；HBTU（O - （ベンゾトリアゾール - 1 - イル） - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート）；PyBOP（ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリ（ピロリジノ） - ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）；PyBroP（プロモトリ（ピロリジノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスファート）；及びTSTU（2 - スクシンイミド - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート）が含まれる。

【0095】

Fischerインドール環化は、Humphrey, G. R. and Kuethe, J. T. Chem. Rev. 2006, 106, 2875-2911；Gribble, G. W. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2000, 1045-1075；及びRobinson, B. Chem. Rev. 1969, 69, 227-250において概説されている。反応は、簡便には、式 10 のアリールヒドラゾンを、無溶媒で（neat）、又はクロロホルム若しくはトルエンのような不活性溶媒の存在下に、基質の性質及び選択した触媒に依存する温度において、酸触媒（塩酸のようなプロトン酸であっても、ポリリン酸であってもよい）又は三フッ化ホウ素、塩化銅（I）若しくは塩化亜鉛のようなルイス酸で処理することにより行い得る。例えば、反応は、式 10 の化合物を、トルエン中、約100 と約120 の間の温度において、ポリリン酸で処理することにより行い得て、式 11 のインドール誘導体を与える。

【0096】

式 11 の化合物を、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミド、若しくはこれら2種の溶媒の混合物といった不活性溶媒中、0 付近の温度で、水素化ナトリウムのような塩基で処理して、対応するアニオンを簡便に生成し得る。これを（2 - クロロメトキシ - エチル） - トリメチル - シランで処理し、混合物を室温で約1時間攪拌して、式 12 のSEM保護誘導体を与え得る。

【0097】

式 12 の化合物は、これを、テトラヒドロフランのような溶媒中、 - 78 のような低

温において、アセトニトリルと、リチウムジイソプロピルアミド又はリチウムヘキサメチルジシラジドのような強塩基の混合物で処理することにより、式 13 のシアノアセチル誘導体に簡便に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 163 頁に見出され得る。

【0098】

式 13 の化合物は、芳香族炭化水素（例えばトルエン）又はテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、ほぼ室温において、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールで処理することにより、式 14 のアクリロニトリル誘導体に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 132 頁に見出され得る。

10

【0099】

式 14 のアクリロニトリル誘導体は、メタノール又はエタノール又はイソプロパノールのようなアルコール性溶媒中、ほぼその溶媒の還流温度において、式 5 の中間体（式中、Ar、A 及び R1 は、式 I に関して先に記載したとおりである）で処理することにより、式 15 のアミノピラゾール誘導体に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 94 頁に見出され得る。

【0100】

式 15 の化合物の、式 16 の本発明の化合物への変換は、あらゆる従来の手順を用いて行い得る。例えば、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、式 15 の化合物を、約 50 と、ほぼその混合物の還流温度の間の温度において、テトラブチルアンモニウムフルオリドとエチレンジアミンの混合物で処理することにより、反応を行ない得る。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば Barrett, T. D. et al. 国際公開公報第 2004007463 号、第 182 頁；Kerns, J. K. et al. 国際公開公報第 2007062318 号、第 47 頁；及び Degnan, A. P. et al. 米国公開公報第 20090018132 号、第 119 頁に見出され得る。あるいは、式 15 の化合物を、アルコール性溶媒（メタノール、エタノール又はイソプロパノールのような）中又はテトラヒドロフラン中、還流温度において濃塩酸で処理して、式 16 の本発明の化合物を与えてもよい。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Muneau, Y. et al. 米国公開公報第 20080262020 号、第 24 頁に見出され得る。

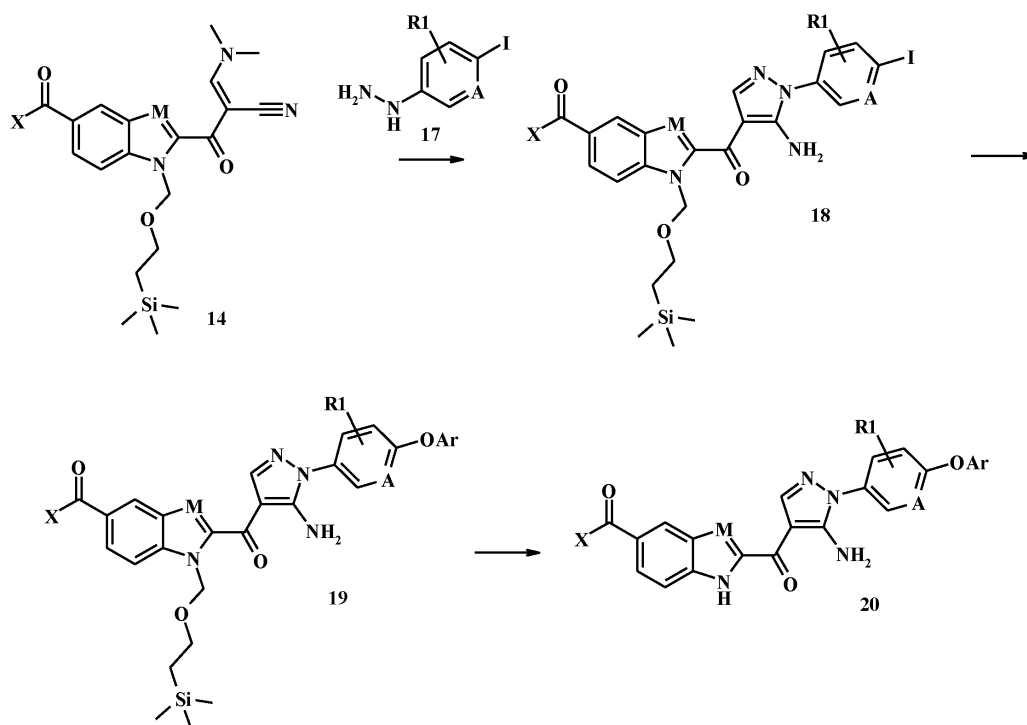
20

30

【0101】

【化 9】

スキーム 3



10

20

【0102】

本発明の化合物はまた、スキーム 3 に要約したようにして調製し得る。この方法によれば、式 14 の化合物（上記のようにして調製し得る）を式 17 のアリアルヒドラジン誘導体で処理して、式 18 のアミノピラゾール誘導体を与え得る。次いで、ヒドロキシ芳香族化合物との金属で触媒されるカップリング反応が、式 19 の化合物を与える。次いで、SEM 保護基の除去が式 20 の本発明の化合物を与える。

【0103】

式 14 のアクリロニトリル誘導体は、メタノール又はエタノール又はイソプロパノールのようなアルコール性溶媒中、ほぼその溶媒の還流温度において、式 17 の中間体（式中、A 及び R1 は、式 I に関して先に記載したとおりである）で処理することにより、式 18 のアミノピラゾール誘導体に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 20120208811 号、第 94 頁に見出され得る。

30

【0104】

式 18 の化合物を、ジメチルスルホキシド又はジオキサンのような不活性溶媒中、約 80 と約 100 の間の温度において、ヨウ化銅（I）又は臭化銅（I）又は酸化銅（I）のような金属触媒の存在下に、またそれに加えて N, N - ジメチルグリシン塩酸塩及びリン酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下に、ヒドロキシ芳香族化合物で処理して、式 19 の化合物を与え得る。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Ma, D. and Cai, Q. Org. Lett. 2003, 5, 3799-3802に見出され得る。

40

【0105】

式 19 の化合物の、式 20 の本発明の化合物への変換は、あらゆる従来の手順を用いて行い得る。例えば、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、式 19 の化合物を、約 50 と、ほぼその混合物の還流温度の間の温度において、テトラブチルアンモニウムフルオリドとエチレンジアミンの混合物で処理することにより、反応を行い得る。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Barrett, T. D. et al. 国際公開公報第 2004007463 号、第 182 頁；Kerns, J. K. et al. 国際公開公報第 2007062318 号、第 47 頁；及び Degnan, A. P. et al. 米国公開公報

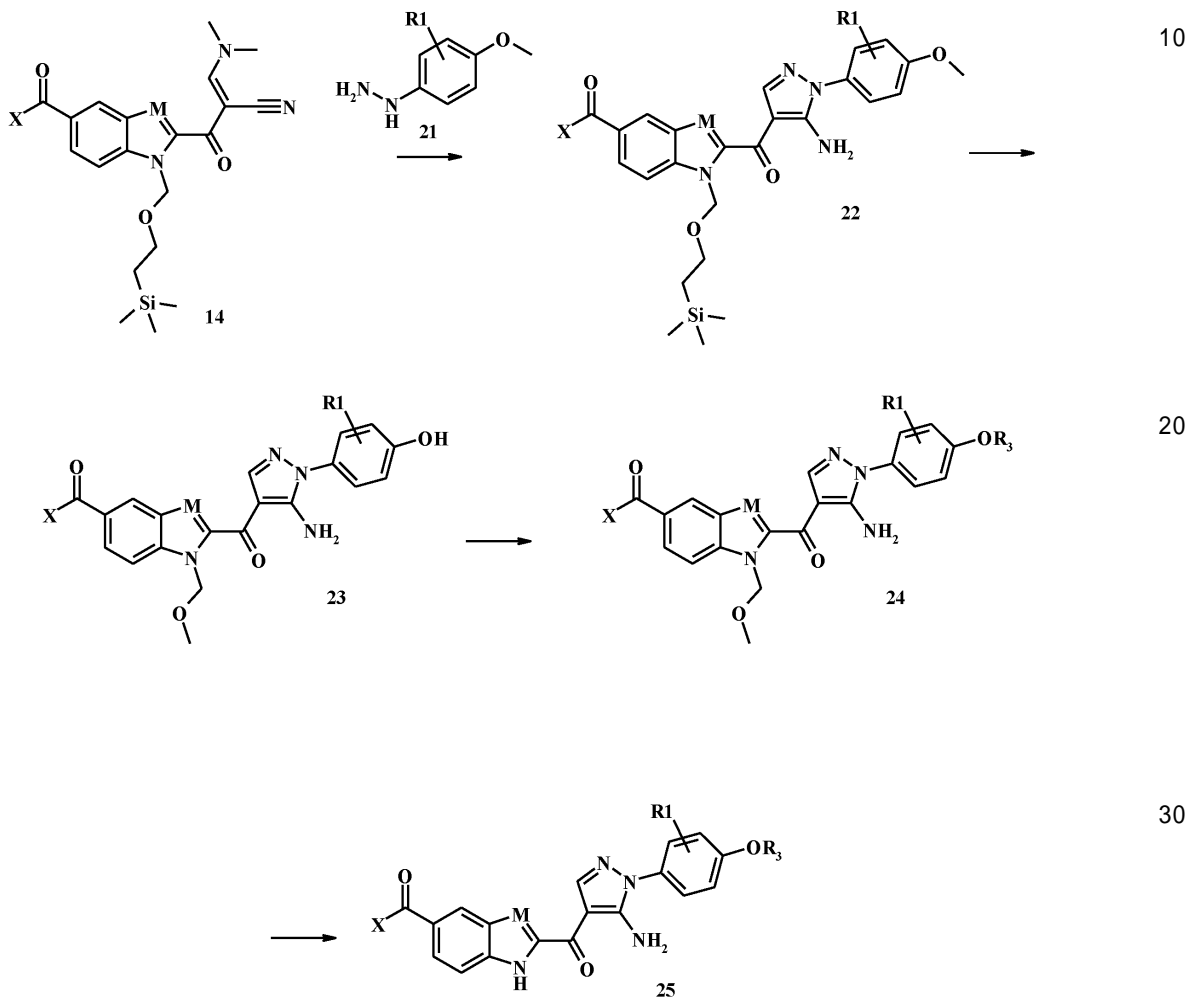
50

第 2 0 0 9 0 0 1 8 1 3 2 号、第 1 1 9 頁に見出され得る。あるいは、式 1 9 の化合物を、アルコール性溶媒（メタノール、エタノール又はイソプロパノールのような）中又はテトラヒドロフラン中、還流温度において濃塩酸で処理して、式 2 0 の本発明の化合物を与えてもよい。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Muneau, Y. et al. 米国公開公報第 2 0 0 8 0 2 6 2 0 2 0 号、第 2 4 頁に見出され得る。

【 0 1 0 6 】

【 化 1 0 】

スキーム 4



【 0 1 0 7 】

式 2 5 についての本発明の化合物は、スキーム 4 に要約したようにしても調製し得る。この方法によれば、式 1 4 の化合物（上記のようにして調製し得る）を式 2 1 のアリアルヒドラジン誘導体で処理して、式 2 2 のアミノピラゾール誘導体を与え得る。メチルエーテルの開裂が、式 2 3 のフェノール誘導体を与える。式 R 3 - X（式中、R 3 は、低級アルキル基又はアラルキル基を表し、X は、プロモ又はクロロのような脱離基を表す）のハロゲン化アルキル又はアラルキルによるフェノールのアルキル化が、式 2 4 の化合物を与える。次いで、S E M 保護基の除去が式 2 5 の本発明の化合物を与える。

【 0 1 0 8 】

式 1 4 のアクリロニトリル誘導体は、メタノール又はエタノール又はイソプロパノールのようなアルコール性溶媒中、ほぼその溶媒の還流温度において、式 2 1 の中間体（式中、R 1 は、式 I に関して先に記載したとおりである）で処理することにより、式 2 2 のアミノピラゾール誘導体に変換し得る。そのような反応の条件は、特許文献中、例えば、Taka, N. et al. 米国公開公報第 2 0 1 2 0 2 0 8 8 1 1 号、第 9 4 頁に見出され得る。

【0109】

式22の化合物は、SEM保護基の除去により、式25（式中、R3はメチルを表す）の本発明の化合物に変換し得る。これは、あらゆる従来の手順を用いて行い得る。例えば、テトラヒドロフラン又はジメチルホルムアミドのような溶媒中、式22の化合物を、約50℃と、ほぼその混合物の還流温度の間の温度において、テトラブチルアンモニウムフルオリドとエチレンジアミンの混合物で処理することにより、反応を行い得る。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Barrett, T. D. et al. 国際公開公報第2004007463号、第182頁；Kerns, J. K. et al. 国際公開公報第2007062318号、第47頁；及びDegnan, A. P. et al. 米国公開公報第20090018132号、第119頁に見出され得る。あるいは、式22の化合物を、アルコール性溶媒（メタノール、エタノール又はイソプロパノールのような）中又はテトラヒドロフラン中、還流温度において濃塩酸で処理して、式25の本発明の化合物を与えてもよい。そのような反応に使用し得る条件の例は、文献中、例えば、Muneau, Y. et al. 米国公開公報第20080262020号、第24頁に見出され得る。

10

【0110】

あるいは、式22の化合物中のメトキシ基の開裂に、いくつかの異なる反応条件を用い得る。例えば、アセトニトリルのような溶媒中、式5のメトキシピリジンを、トリメチルシリルクロリド及びヨウ化ナトリウムと共に数時間加熱することにより、簡便に反応を行い得る。この反応に用い得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Litchfield, J. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 6262-6267；Ando, M. et al. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 6106-6122；又はBigg, D. et al. 米国公開公報第20010000521号に見出され得る。Van Eis, M. et al. 国際公開公報第2008122614号、第35頁；Leznoff, C. C. et al. J. Heterocycl. Chem. 1985, 22, 145-147；Hadida Ruah, S. 国際公開公報第2008141119号、第143頁に記載されているようにして、式22のメトキシピリジンを、クロロホルム又はジクロロメタン又はアセトニトリル中、ほぼ室温と約50℃の間の温度において、トリメチルシリルヨードで処理することによっても、反応を行い得る。Williams, T. M. et al. 米国特許第5527819号実施例76に記載されているようにして、式22の化合物を、ジクロロメタン中、約0℃において、三臭化ホウ素で処理することによっても、反応を行い得る。Berdini, V. et al. 第20100120761号、第75頁；及びMcElroy W. T. and DeShong, P. Tetrahedron 2006, 62, 6945-6954に記載されているようにして、式22の化合物を、1,2-ジクロロエタン中、還流下に三臭化リンで処理することによっても、反応を行い得る。アセタール保護基は、メタノールの存在下にアセタール交換を起こし、SEM保護基に替えてメトキシメチル保護基を与える。

20

30

【0111】

次いで、式23の化合物を、ジメチルホルムアミド又はアセトンのような不活性溶媒中、ほぼ室温と約100℃の間の温度において、炭酸セシウム又は炭酸カリウムのような塩基の存在下に、また場合により、それに加えてヨウ化カリウムのような触媒の存在下に、臭化エチル又はヨウ化イソプロピル又は臭化ベンジル又は臭化4-クロロベンジル等のようなハロゲン化アルキル又はハロゲン化アラルキルで処理して、式24のアルキル化誘導体を与え得る。そのような反応を行うのに有用な条件の例は、文献中、例えば、Sandanayaka, V. et al. 米国公開公報第20080033013号、第3頁；Verhoest, P. R. et al. 米国公開公報第20060154931号、第33頁に見出され得る。

40

【0112】

次いで、式24の化合物を、約50℃と約80℃の間の温度において、メタノール又はエタノールのようなアルコールの存在下に、また場合により、それに加えてテトラヒドロフランのような溶媒の存在下に、塩酸のような酸で処理して、式25の本発明の化合物を与え得る。そのような反応を行うのに有用な条件の例は、文献中、例えば、Yasuma T. et al. 米国公開公報第20090247746号、第108頁；Dehmlow, H. et al. 米国公開公報第20050215577号、第27頁；及びMeyers, A. I. et al. J. Org. C

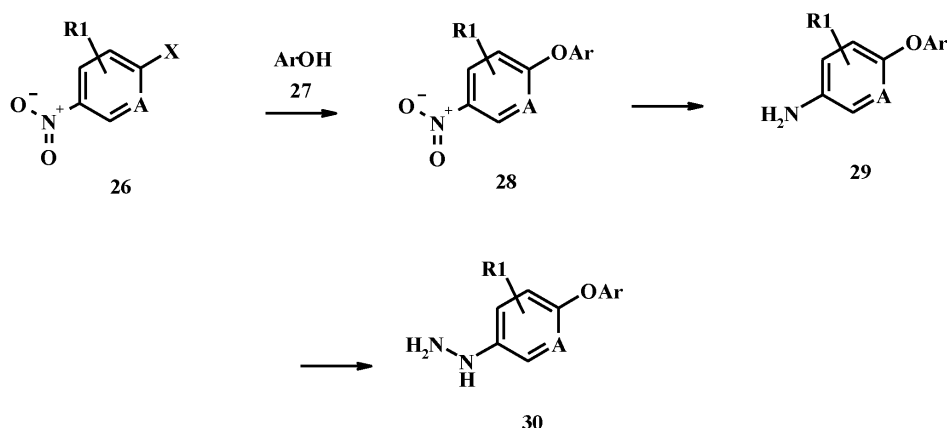
50

hem. 1986, 51, 3108-3112に見出され得る。

【 0 1 1 3 】

【 化 1 1 】

スキーム 5



10

【 0 1 1 4 】

式 30 の中間体（式中、Ar、A 及び R1 は、式 I に関して先に記載したとおりである）は、スキーム 5 に従って調製し得る。式 26 の化合物（式中、X は、ブromo又はクロロ又はフルオロを表す）は、式 27 のヒドロキシ芳香族誘導体により芳香族求核置換反応を起こし、式 28 の化合物を与える。式 28 の化合物中のニトロ基の還元と、それに続くジアゾ化及び還元が、式 30 のアリールヒドラジン誘導体を与える。

20

【 0 1 1 5 】

式 26 の化合物（式中、X は、ブromo又はクロロ又はフルオロを表す）を、ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、約 100 と約 150 の間の温度において、炭酸カリウム又は炭酸セシウムのような塩基の存在下に、場合によりマイクロ波照射下に、式 27 のヒドロキシ芳香族誘導体で処理して、式 28 のニトロ化合物を与え得る。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Chee, G.-L et al. 米国公開公報第 20040266738 号、第 5 頁；及びCui, S.-L. et al. Synlett 2004, 1829-1831に見出され得る。

30

【 0 1 1 6 】

式 28 の化合物中のニトロ基の還元は、有機合成の分野における平均的な技術を有する者にとって周知の種々の手順を用いて行うことができる。これらの手順の多くは、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations John Wiley & Sons Inc. NY 1999, pp. 823 et seqに要約されている。1つの簡便なアプローチは、式 28 の化合物を、アルコール（例えば、メタノール又はエタノール）のような溶媒中、ほぼ室温において、炭素上のパラジウムのような貴金属触媒の存在下に、水素 1 気圧と水素 3 気圧の間の圧力の下で、水素ガスで処理することである。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Chee, G.-L et al. 米国公開公報第 20040266738 号、第 5 頁；及びSchoenafinger, K. et al. 米国公開公報第 20030236288 号、第 18 頁に見出され得る。他の 1 つの簡便なアプローチは、式 28 のニトロ化合物を、塩酸とメタノールの混合物中、ほぼ室温と約 70 の間において、塩化スズ（II）で処理することである。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Musgrave, O. C. and Webster, C. J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1974, 2263-2265；Zhu, B.-Y. et al. 第 67 頁；及びParhi, A. K. et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 6673-6684に見出され得る。

40

【 0 1 1 7 】

式 29 の化合物中のアニリン基のジアゾ化及び還元は、あらゆる従来の手順を用いて行

50

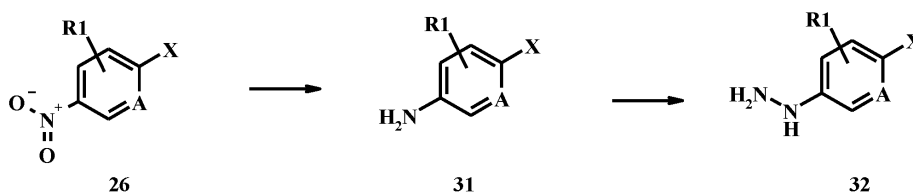
い得る。例えば、式 29 の化合物を、約 5 未満、好ましくは約 0 未満の温度において、塩酸のような無機酸の存在下に、水溶液中の亜硝酸ナトリウムで処理し、次いで、ほぼ同じ温度において、塩化スズ (II) 又は亜ジチオン酸ナトリウムのような還元剤を添加することにより、簡便に反応を行い得る。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Wipf, P. and Qiming, J. 国際公開公報第 2012078859 号、第 47 頁；Rewolinski, M. V. et al. 国際公開公報第 2009055721 号、第 82 頁；及び Schoenafinger, K. et al. 米国公開公報第 20030236288 号、第 18 頁に見出され得る。

【0118】

【化 12】

10

スキーム 6



【0119】

式 32 の中間体 (式中、A 及び R1 は、式 I に関して先に記載したとおりであり、X は、ヨード又はメトキシを表す) は、スキーム 6 に従って調製し得る。式 26 の化合物 (式中、X は、ヨード又はメトキシを表す) を還元して、式 31 の化合物を与える。次いで、ジアゾ化及び還元が、式 32 の中間体を与える。

20

【0120】

式 26 の化合物 (式中、X は、ヨード又はメトキシを表す) を、塩酸とメタノールの混合物中、ほぼ室温と約 70 の間において、塩化スズ (II) で処理して、式 31 の化合物を与え得る。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば Musgrave, O. C. and Webster, C. J. J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1974, 2263-2265；Zhu, B.-Y. et al. 第 67 頁；及び Parhi, A. K. et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 6673-6684 に見出され得る。

30

【0121】

式 31 の化合物中のアニリン基のジアゾ化及び還元は、あらゆる従来の手順を用いて行い得る。例えば、式 31 の化合物を、約 5 未満、好ましくは約 0 未満の温度において、塩酸のような無機酸の存在下に、水溶液中の亜硝酸ナトリウムで処理し、次いで、ほぼ同じ温度において、塩化スズ (II) 又は亜ジチオン酸ナトリウムのような還元剤を添加することにより、簡便に反応を行い得る。そのような反応に使用し得る具体的な条件の例は、文献中、例えば、Wipf, P. and Qiming, J. 国際公開公報第 2012078859 号、第 47 頁；Rewolinski, M. V. et al. 国際公開公報第 2009055721 号、第 82 頁；及び Schoenafinger, K. et al. 米国公開公報第 20030236288 号、第 18 頁に見出され得る。

40

【0122】

医薬組成物及び投与

本発明の化合物は、多種多様な経口投与用の剤形及び担体で処方してよい。経口投与は、錠剤、コート錠、糖衣錠、硬及び軟ゼラチンカプセル剤、液剤、乳剤、シロップ剤又は懸濁剤の形態であり得る。本発明の化合物は、その他の投与経路の中でも、連続的 (点滴) 局所非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮 (浸透促進剤を含み得る)、口腔内、鼻腔内、吸入及び坐剤投与を含む他の投与経路によって投与されたときに効果的である。好ましい投与方法は、一般的に、苦痛の程度及び有効成分に対する患者の反応に従って調整され得る慣用の一日用量レジメンを使用する経口である。

【0123】

50

本発明の化合物（１つ又は複数）ならびにそれらの薬学的に使用可能な塩は、１つ又は複数の従来の賦形剤、担体又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及び単位用量の形態にしてよい。医薬組成物及び単位投薬形態は、慣用の成分を慣用の割合で、追加の活性化合物若しくは成分と共に又は無しで含むことができ、単位投薬形態は、使用される１日用量の意図される範囲に釣り合う有効成分のあらゆる適切な有効量を含むことができる。医薬組成物は、錠剤若しくは充填カプセル剤、半固形剤、粉末剤、持続性放出製剤のような固形剤として、又は液剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤若しくは経口用の充填カプセル剤のような液剤として；又は直腸内若しくは腔内投与用の坐剤の形態；又は非経口的使用の注射用滅菌液剤の形態で使用する事ができる。典型的な調剤は、約５％～約９５％の活性化合物（１つ又は複数）（w/w）を含有する。用語「調剤」又は「剤形」は、活性化合物の固体制剤と液体剤の両方を含むことを意図し、当業者であれば、ターゲット臓器又は組織及び所望の用量及び薬物動態パラメーターに応じて、有効成分が異なる調剤として存在し得ることが理解されよう。

10

【０１２４】

本明細書において使用される用語「賦形剤」は、一般的に安全で無毒であり、生物学的にもその他の面でも望ましくないことはない、医薬組成物の調製において有用である化合物を指し、そして、獣医学的使用ならびにヒトへの薬学的使用に許容し得る賦形剤を含む。本発明の化合物は、単独で投与することができるが、一般的に、意図される投与経路及び標準的な薬務に照らして選択される１つ又は複数の適切な薬学的賦形剤、希釈剤又は担体との混合物で投与される。

20

【０１２５】

「薬学的に許容し得る」は、それが、一般的に安全であり、非毒性であり、生物学的にも、その他の面でも望ましくないことはない医薬組成物を調製する際に有用であることを意味し、獣医学的使用、ならびにヒトの医薬的使用に許容可能であるものを含む。

【０１２６】

有効成分の「薬学的に許容し得る塩」形態は、また、最初に、非塩形態において存在しなかった望ましい薬物動態特性を有効成分に付与することができ、そして、有効成分の薬力学に対して体内でのその治療活性に関して正の影響を更に与え得る。化合物の「薬学的に許容し得る塩」という表現は、薬学的に許容し得るものであって、親化合物の所望の薬理学的活性を有する塩を意味する。そのような塩は：（１）塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などのような無機酸とで形成される酸付加塩；又は酢酸、プロピオン酸、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、３-（４-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２-エタン-ジスルホン酸、２-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、４-クロロベンゼンスルホン酸、２-ナフタレンスルホン酸、４-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４-メチルピシクロ[２．２．２]-オクタ-２-エン-１-カルボン酸、グルコヘプトン酸、３-フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、ムコン酸、などのような有機酸とで形成される酸付加塩；又は（２）親化合物に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えばアルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、若しくはアルミニウムイオンにより置き換えられる；又は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン、などのような有機塩基と配位している場合に形成される塩を含む。

30

40

【０１２７】

固体制剤は、粉末剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤、及び分散性顆粒剤を含む。固体担体は、希釈剤、風味剤、可溶化剤、滑沢剤、懸濁剤、結合剤、防腐剤、錠剤崩解剤又はカプセル化材料としても作用することができる１種以上の物質であってよい。粉末剤では、担体は、一般に、微粉化した有効成分との混合物である微粉化固体である。錠剤では、有効成分は、一般的に、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され

50

、所望の形状及び大きさに成形される。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、低融点ロウ、ココアバター等を非限定的に含む。固体形態の製剤は、有効成分に加えて、着色料、香料、安定剤、緩衝剤、人工及び天然甘味料、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含有してもよい。

【0128】

液体製剤は、また、経口投与に適しており、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤、水性液剤、水性懸濁剤を含む液体製剤を含む。これらは、使用直前に液体形態の調製剤に変換することを意図する固体形態の調製剤を含む。乳剤は、溶液中、例えば、プロピレングリコール水溶液中に調製してもよく、又はレシチン、ソルビタンモノオレート若しくはアラビアゴムなどの乳化剤を含有してもよい。水性液剤は、有効成分を水に溶解し、適切な着色剤、風味剤、安定剤及び増粘剤を加えることにより調製できる。水性懸濁剤は、微粉化した有効成分を、天然又は合成ガム、樹脂、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び他の周知の懸濁剤のような粘性材料と共に水に分散することにより調製できる。

10

【0129】

本発明の化合物は、非経口投与（例えば、注射、例としてはボラス注射（bolus injection）又は持続注入による）のために製剤化することができ、アンプル剤、充填済注射器（pre-filled syringes）、防腐剤を添加した小型注入容器又は多用量容器に単位用量形態で存在できる。組成物は、油性又は水性ビヒクル中の懸濁剤、液剤又は乳剤、例えばポリエチレングリコール水溶液中の液剤のような形態をとることができる。油性又は非水性の担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、植物油（例えば、オリーブ油）及び注射用有機エステル類（例えば、オレイン酸エチル）を含み、防腐剤、湿潤剤、乳化剤又は懸濁剤、安定剤及び／又は分散剤のような配合剤を含有してよい。あるいはまた、有効成分は、滅菌固体の無菌分離によるか、又は適切なビヒクル、例えば滅菌した発熱物質を含まない水を用いて、使用前の構成用溶液から凍結乾燥することにより得られる粉末形態であってよい。

20

【0130】

本発明の化合物を、軟膏剤、クリーム剤若しくはローション剤として又は経皮パッチ剤として表皮に局所投与するために製剤化することができる。例えば、軟膏剤及びクリーム剤を、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤を加え、水性又は油性基剤を用いて製剤化することができる。ローション剤は、水性又は油性基剤を用いて製剤化することができ、また一般的に、1種以上の乳化剤、安定剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤又は着色剤も含有する。口腔内の局所投与に適切な製剤は、風味付けした基剤、通常、スクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性剤を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアのような不活性基剤中に有効成分を含むパステル剤；ならびに適切な液体担体中に有効成分を含む洗口剤を含む。

30

【0131】

本発明の化合物は坐剤として投与するために製剤化することができる。脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物のような低融点ロウを、最初に熔融して、有効成分を例えば攪拌により均質に分散する。次に均質熔融混合物を、都合のよい大きさの成型型に注ぎ、冷却させ、凝固させる。

40

【0132】

本発明の化合物は腔内投与用に製剤化することができる。有効成分に加えて、当該技術で適切であることが既知である担体を含有するペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤又はスプレー剤。

【0133】

本発明の化合物は鼻腔内投与用に製剤化することができる。液剤又は懸濁剤を、慣用の方法、例えば、滴瓶、ピペット又はスプレーを用いて直接鼻腔に適用する。製剤は、単回

50

投与又は多回投与形態で提供することができる。滴瓶又はピペットの後者の場合、液剤又は懸濁剤の適切で所定の容量を患者が投与することで、それを達成することができる。スプレーの場合、例えば計量噴霧スプレーポンプを用いてこれを達成することができる。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物は、特に、鼻内投与を含む、気道へのエアゾール投与用に製剤化することができる。化合物は、一般的に、例えばほぼ5ミクロン以下程度の小さい粒径を有する。そのような粒径は、当該技術で既知の方法、例えば微粉碎により得ることができる。有効成分は、クロロフルオロカーボン（CFC）、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン若しくはジクロロテトラフルオロエタン、又は二酸化炭素、或いは他の適切なガスのような、適切な噴射剤を用いた加圧パックで提供される。エアロゾルはまた、レシチンのような界面活性剤を都合よく含有することができる。薬剤の用量は、計量弁により制御され得る。あるいはまた、有効成分は、乾燥粉末の形態で、例えば、乳糖、デンプン、デンプン誘導体、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリビニルピロリジン（PVP）のような適切な粉末基剤中の化合物の粉末混合物で提供され得る。粉末担体は、鼻腔内でゲルを形成する。粉末組成物は、例えばゼラチンのカプセル又はカートリッジ、又はプリスターパックのような単位用量形態で存在してよく、これから粉末剤が吸入器により投与され得る。

10

【 0 1 3 5 】

所望であれば、製剤は、有効成分の持続的又は制御的放出投与に適合する腸溶性コーティングを用いて調製できる。例えば、本発明の化合物は、経皮又は皮下薬剤送達装置に配合できる。これらの送達系は、化合物の持続放出が必要であり、患者の処置レジメンに対するコンプライアンスが重要である場合に有利である。経皮送達系における化合物は、多くの場合、皮膚付着固体支持体に結合されている。目的の化合物は、また、浸透向上剤、例えばアゾン（1 - ドデシルアザ - シクロヘプタン - 2 - オン）と組み合わせることができる。持続的放出送達系は、手術又は注入により皮下層に皮下的に挿入される。皮下インプラントは、脂溶性膜、例えばシリコーンゴム又は生物分解性ポリマー、例えばポリ乳酸で化合物を包み込む。

20

【 0 1 3 6 】

適切な製剤は、薬学的担体、希釈剤及び賦形剤と共に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy 1995, edited by E. W. Martin, Mack Publishing Company, 19th edition, Easton, Pennsylvaniaに記載されている。熟練の製剤科学者であれば、本発明の組成物を不安定にすることなく又はそれらの治療活性を損なうことなく、特定の投与経路のための多くの製剤を提供するために、本明細書の教示の範囲内で製剤を改変することができる。

30

【 0 1 3 7 】

水又はその他のビヒクルにより可溶性にするための本化合物の改変は、例えば、小さな改変（塩形成、エステル化など）によって容易に達成することができ、これらは十分に当該分野における通常の技能の範囲内である。また、患者に最大の有益な効果を与えるように本化合物の薬物動態を管理するために、特定の化合物の投与経路及び用量レジメンを改変することも十分に当該分野における通常の技能の範囲内である。

40

【 0 1 3 8 】

本明細書において使用されるように、用語「治療有効量」は、個体の疾患の症状を軽減するのに必要な量を意味する。用量は、各特定の症例において、個々の要件に対して調整される。その用量は、多くの要因、例えば、処置される疾患の重症度、患者の年齢及び総体的な健康状態、患者の処置に用いられているその他の医薬、投与経路及び形態、ならびに担当医の選好及び経験などに応じて、広い範囲内で変更することができる。経口投与の場合、単剤療法及び/又は併用療法では、一日あたり約0.01～約1000mg/kg体重の一日用量が適切であろう。好ましい一日用量は、一日あたり約0.1～約500mg/kg体重、より好ましくは、0.1～約100mg/kg体重、最も好ましくは、1.0～約10mg/kg体重である。したがって、70kgの人への投与では、用量範囲は、一日あたり約7mg

50

～ 0.7 g であろう。一日用量は、単回用量又は分割用量（典型的には、1～5回の用量／日）で投与することができる。一般的に、処置は、化合物の最適用量より少ない用量から開始する。その後、個々の患者に最適な効果が得られるまで、用量を少量ずつ増やしていく。本明細書に記載される疾患を処置する当業者であれば、必要以上の実験を実施することなく、個人の知識、経験及び本出願の開示を頼りに所与の疾患及び患者について本発明の化合物の治療有効量を確定することができるであろう。

【0139】

医薬製剤は、好ましくは単位用量形態である。そのような形態では、製剤は、活性成分の適切な量を含有する単位用量に細分化されている。単位用量形態は、パッケージ製剤であることができ、そのパッケージは、パケット錠剤、カプセル剤及びバイアル又はアンプル中の粉末剤のような製剤の別個の分量を含有する。また、単位投薬形態は、それ自体カプセル剤、錠剤、カシェ剤又はトローチ剤であることができるか、又はパッケージ形態における適切な数のこれらのうちのいずれかであることができる。

10

【0140】

適応及び処置の方法

一般式 I の化合物は、ブルトンチロシンキナーゼ（Btk）を阻害する。上流のキナーゼによる Btk の活性化により、ホスホリパーゼ - C が活性化され、続いて、前炎症性メディエーターの放出が刺激される。式 I の化合物は、関節炎、及び他の抗炎症、並びに自己免疫疾患の処置において有用である。したがって、式 I に係る化合物は、関節炎の処置に有用である。式 I の化合物は、細胞内の Btk を阻害するため及び B 細胞の発生を調節するために有用である。本発明は、更に、薬学的に許容し得る担体、賦形剤、又は希釈剤と混合された、式 I の化合物を含有する医薬組成物を含む。

20

【0141】

本明細書に記載される化合物は、キナーゼ阻害剤、特に、Btk 阻害剤である。これらの阻害剤は、哺乳動物において、キナーゼ阻害に応答する 1 つ又は複数の疾患（Btk 阻害及び／又は B 細胞増殖の阻害に応答する疾患を含む）を処置するために有用であり得る。いかなる特定の理論に束縛されるものではないが、本発明の化合物と Btk の相互作用が Btk 活性の阻害をもたらすために、これらの化合物が薬学的有用性を有すると考えられる。したがって、本発明は、Btk 活性の阻害及び／又は B 細胞増殖の阻害に応答する疾患を有する哺乳動物（例えば、ヒト）を処置する方法であって、そのような疾患を有する哺乳動物に、有効量の本明細書に与えられる少なくとも 1 つの化学物質を投与することを含む方法を含む。有効濃度は、実験的に、例えば、化合物の血中濃度をアッセイすることによって、又は理論的にバイオアベイラビリティを計算することによって確認することができる。Btk の他に影響を受け得るその他のキナーゼは、特に限定されないが、その他のチロシンキナーゼ及びセリン／トレオニンキナーゼを含む。

30

【0142】

キナーゼは、増殖、分化及び死（アポトーシス）などの基本的な細胞プロセスを制御するシグナル伝達経路において特筆すべき役割を果たす。異常なキナーゼ活性は、多発性癌、自己免疫及び／又は炎症性疾患ならびに急性炎症反応を含む、広範な疾患に関与している。重要な細胞のシグナル伝達経路におけるキナーゼのこの多面的な役割は、キナーゼ及びシグナル伝達経路をターゲットとする新規薬物を同定する重要な機会を提供する。

40

【0143】

1 つの実施態様は、Btk 活性及び／又は B 細胞の増殖の阻害に応答する、自己免疫及び／若しくは炎症性疾患又は急性炎症反応を有する患者を処置する方法を含む。

【0144】

本発明に係る化合物及び組成物を使用して影響を及ぼし得る自己免疫及び／又は炎症性疾患は、特に限定されないが、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、シェーグレン病、組織移植片拒絶反応及び移植臓器の超急性拒絶反応、喘息、全身性エリテマトーデス（及び関連する糸球体腎炎）、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎（ANCA 関連及びその他の血管炎）、自己免疫性の溶血及び血小板減少状態、グッドパスチャー

50

症候群（ならびに関連する糸球体腎炎及び肺出血）、アテローム性動脈硬化症、関節リウマチ、慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿病、敗血性ショックならびに重症筋無力症を含む。

【0145】

本明細書に提供される少なくとも1つの化学物質が抗炎症剤と組み合わせて投与される処置法が本明細書に含まれる。抗炎症剤は、特に限定されないが、NSAID、非特異的及びCOX-2特異的シクロオキシゲナーゼ酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、腫瘍壊死因子受容体（TNF）受容体拮抗剤、免疫抑制剤及びメトトレキサートを含む。

【0146】

NSAIDの例は、特に限定されないが、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセン及びナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールの組み合わせ、スリダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウムならびにヒドロキシクロロキンを含む。NSAIDの例は、また、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ及び/又はエトリコキシブなどのCOX-2特異的阻害剤を含む。

【0147】

いくつかの実施態様において、抗炎症剤は、サリチル酸塩である。サリチル酸塩は、アセチルサリチル酸（すなわち、アスピリン）、サリチル酸ナトリウムならびにサリチル酸コリン及びマグネシウムを含むが、これらに限定されない。

【0148】

抗炎症剤は、また、コルチコステロイドであり得る。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、リン酸プレドニゾンナトリウム又はプレドニゾンであり得る。

【0149】

追加の実施態様において、抗炎症剤は、金チオリンゴ酸ナトリウム又はオウラノフィンなどの金化合物である。

【0150】

本発明は、また、抗炎症剤が、代謝阻害剤、例えば、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤（メトトレキサートなど）、又はジヒドロオロット酸デヒドロゲナーゼ阻害剤（レフルノミドなど）である実施態様を含む。

【0151】

本発明の他の実施態様は、少なくとも1つの抗炎症性化合物が、抗C5モノクローナル抗体（エクリズマブ又はパキセリズマブなど）、TNF拮抗剤（エンタネルセプト（entanercept）など）又は抗TNFモノクローナル抗体であるインフリキシマブである組み合わせに関する。

【0152】

本発明の更に他の実施態様は、少なくとも1つの活性剤が、メトトレキサート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン及びミコフェノール酸モフェチルから選択される免疫抑制化合物などの免疫抑制化合物である組み合わせに関する。

【0153】

BTKを発現するB細胞及びB細胞前駆体は、B細胞リンパ腫、リンパ腫（ホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含む）、ヘアリー細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、慢性及び急性骨髄性白血病ならびに慢性及び急性リンパ性白血病を非限定的に含む、B細胞の悪性腫瘍の病理に関与している。

【0154】

BTKは、Bリンパ球系細胞のFas/APO-1（CD-95）死誘導シグナル伝達複合体（DISC）の阻害剤であることが知られている。白血病/リンパ腫細胞の運命は、DISCにより活性化されるカスパーゼの反対のアポトーシス促進効果とBTK及び/

10

20

30

40

50

又はその基質に関わる上流の抗アポトーシス調節メカニズムとの間のバランスに依存し得る (Vassilev et al., J. Biol. Chem. 1998, 274, 1646-1656)。

【0155】

また、BTK阻害剤が、化学療法増感剤として有用であり、したがって、その他の化学療法薬、特に、アポトーシスを誘導する薬物との組み合わせで有用であることが発見された。化学療法増感性のBTK阻害剤と組み合わせて使用することができるその他の化学療法薬の例は、トポイソメラーゼI阻害剤(カンプトテシン又はトポテカン)、トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、ダウノマイシン及びエトポシド)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、メルファラン及びBCNU)、チューブリン作用剤(例えば、タキソール及びビンブラスチン)ならびに生物学的作用物質(例えば、抗CD20抗体などの抗体、IDEC8、免疫毒素及びサイトカイン)を含む。

10

【0156】

Btk活性は、また、第9及び第22染色体の一部の転座から生じるbcr-abl融合遺伝子を発現するいくつかの白血病に関連している。この異常は、通常、慢性骨髄性白血病に認められる。Btkは、bcr-ablキナーゼによって構成的にリン酸化され、これが下流の生存シグナルを開始して、bcr-abl細胞におけるアポトーシスを回避する(N. Feldhahn et al. J. Exp. Med. 2005 201(11):1837-1852)。

【0157】

処置の方法

本出願は、炎症性及び/又は自己免疫状態を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

20

【0158】

本出願は、炎症状態を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0159】

本出願は、関節リウマチを処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0160】

本出願は、喘息を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、式Iの治療有効量を投与することを含む方法を提供する。

30

【0161】

本出願は、炎症性及び/又は自己免疫状態を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式IのBtk阻害化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0162】

本出願は、関節炎を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式IのBtk阻害化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0163】

本出願は、癌を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式IのBtk阻害化合物を投与することを含む方法を提供する。

40

【0164】

本出願は、喘息を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式IのBtk阻害化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0165】

本出願は、B細胞増殖の阻害のための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の式IのBtk阻害化合物を投与することを含む方法を提供する。

【0166】

本出願は、Btk活性を阻害する方法であって、式Iのいずれか1つのBtk阻害剤化合物を投与することを含み、Btk阻害剤化合物は、Btk活性のインビトロ生化学アッセイにおいて、50 µM以下のIC₅₀を示す方法を提供する。

50

【 0 1 6 7 】

上記方法の 1 つの変形において、B t k 阻害剤化合物は、B t k 活性のインビトロ生化学アッセイにおいて、1 0 0 nM 以下の I C₅₀ を示す。

【 0 1 6 8 】

上記方法の他の 1 つの変形において、化合物は、B t k 活性のインビトロ生化学アッセイにおいて、1 0 nM 以下の I C₅₀ を示す。

【 0 1 6 9 】

本出願は、炎症性状態を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の抗炎症性化合物を、式 I の B t k 阻害剤化合物と組み合わせて同時投与することを含む方法を提供する。

10

【 0 1 7 0 】

本出願は、関節炎を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の抗炎症性化合物を、式 I の B t k 阻害剤化合物と組み合わせて同時投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 7 1 】

本出願は、リンパ腫又は B C R - A B L 1⁺ 白血病細胞を処置するための方法であって、それを必要とする患者に対し、治療有効量の、式 I の B t k 阻害剤化合物を投与することを含む方法を提供する。

【 実施例 】

【 0 1 7 2 】

20

一般的な略語

一般的に使用される略語は、以下のものを含む：アセチル (A c)、アゾ - ビス - イソブチリルニトリル (A I B N)、気圧 (A t m)、9 - ボラピシクロ [3 . 3 . 1] ノナン (9 - B B N 又は B B N)、2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (B I N A P)、tert - ブトキシカルボニル (B o c)、ピロ炭酸ジ - tert - ブチル又は b o c 無水物 (B O C₂ O)、ベンジル (B n)、ブチル (B u)、Chemical Abstracts Registration Number (C A S R N)、ベンジルオキシカルボニル (C B Z 又は Z)、カルボニルジイミダゾール (C D I)、1, 4 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 2] オクタン (D A B C O)、三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (D A S T)、ジベンジリデンアセトン (d b a)、1, 5 - ジアザピシクロ [4 . 3 . 0] ノン - 5 - エン (D B N)、1, 8 - ジアザピシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (D B U)、N, N' - ジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C)、1, 2 - ジクロロエタン (D C E)、ジクロロメタン (D C M)、2, 3 - ジクロロ - 5, 6 - ジシアノ - 1, 4 - ベンゾキノン (D D Q)、ジエチルアゾジカルボキレート (D E A D)、ジ - イソ - プロピルアゾジカルボキレート (D I A D)、水素化ジイソブチルアルミニウム (D I B A L 又は D I B A L - H)、ジイソプロピルエチルアミン (D I P E A)、N, N - ジメチルアセトアミド (D M A)、4 - N, N - ジメチルアミノピリジン (D M A P)、N, N - ジメチルホルムアミド (D M F)、ジメチルスルホキシド (D M S O)、1, 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) エタン (d p p e)、1, 1' - ビス - (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (d p p f)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C I)、2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 1, 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q)、エチル (E t)、酢酸エチル (E t O A c)、エタノール (E t O H)、2 - エトキシ - 2 H - キノリン - 1 - カルボン酸エチルエステル (E E D Q)、ジエチルエーテル (E t₂ O)、エチルイソプロピルエーテル (E t O i P r)、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酢酸 (H A T U)、酢酸 (H O A c)、1 - N - ヒドロキシベンゾトリアゾール (H O B t)、高速液体クロマトグラフィー (H P L C)、イソプロパノール (I P A)、塩化イソプロピルマグネシウム (i P r M g C l)、ヘキサメチルジシラザン (H M D S)、液体クロマトグラフィー質量分析 (L C M S)、リチウムヘキサメチルジシラザン (L i H M D S)、メタ - クロロペルオキシ安息香酸 (m - C P B A)、メタノール

30

40

50

(MeOH)、融点(mp)、MeSO₂ - (メシル又はMs)、メチル(Me)、アセトニトリル(MeCN)、m-クロロ過安息香酸(MCPBA)、質量スペクトル(ms)、メチルト-ブチルエーテル(MTBE)、メチルテトラヒドロフラン(MeTHF)、N-プロモスクシンイミド(NBS)、n-ブチルリチウム(nBuLi)、N-カルボキシ無水物(NCA)、N-クロロスクシンイミド(NCS)、N-メチルモルホリン(NMM)、N-メチルピロリドン(NMP)、クロロクロム酸ピリジニウム(PCC)、ジクロロ - ((ビス-ジフェニルホスフィノ)フェロセニル)パラジウム(II)(Pd(dppf)Cl₂)、酢酸パラジウム(II)(Pd(OAc)₂)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(Pd₂(dba)₃)、ジクロム酸ピリジニウム(PDC)、フェニル(Ph)、プロピル(Pr)、イソプロピル(i-Pr)、ポンド/平方インチ(psi)、ピリジン(pyr)、1, 2, 3, 4, 5 - ペンタフェニル - 1' - (ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン(Q-Phos)、室温(周囲温度、rt又はRT)、sec-ブチルリチウム(sBuLi)、tert-ブチルジメチルシリル又はt-BuMe₂Si(TBDMS)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(TBAF)、トリエチルアミン(TEA又はEt₃N)、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン1-オキシル(TEMPO)、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、トリフラート又はCF₃SO₂⁻(Tf)、トリフルオロ酢酸(TFA)、1, 1' - ビス-2, 2, 6, 6 - テトラメチルヘプタン-2, 6 - ジオン(TMHD)、O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(TBTU)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、テトラヒドロフラン(THF)、トリメチルシリル又はMe₃Si(TMS)、p-トルエンスルホン酸一水和物(TsOH又はpTsOH)、4-Me-C₆H₄SO₂-又はトシル(Ts)及びN-ウレタン-N-カルボキシ無水物(UNCA)。接頭語ノルマル(n)、イソ(i-)、第二級(sec-)、第三級(tert-)及びネオを含む従来の命名法は、アルキル部分と共に使用される場合それらの慣用の意味を有する(J. Rigaudy and D. P. Klesney, Nomenclature in Organic Chemistry, IUPAC 1979 Pergamon Press, Oxford)。

【0173】

一般的条件

本発明の化合物は、市販されている出発物質から開始して、当業者に公知の一般的な合成の技術及び手順を用いて調製することができる。そのような化合物を調製するのに適する反応スキームを以下に要約する。更なる例示を具体的な実施例に見出すことができる。

【0174】

製造例

固有の略号：

μCi：マイクロキュリー

μL：マイクロリットル

AcOH：酢酸

ATP：アデノシン三リン酸

BBr₃：三臭化ホウ素

bk g：バックグラウンド

BSA：ウシ血清アルブミン

Calcd.：計算値

CD₃OD：重水素化メタノール

CDCl₃：重クロロホルム

CH₂Cl₂：ジクロロメタン

CH₃：メチル

CH₃CN：アセトニトリル

CHCl₃：クロロホルム

conc：濃縮物

cpm：カウント毎分

C s ₂ C O ₃ : 炭酸セシウム	
D I P E A : ジイソプロピルエチルアミン	
D M F : N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O : ジメチルスルホキシド	
D M S O - d ₆ : 重水素化ジメチルスルホキシド	
D T T : ジチオスレイトール	
E D T A : エチレンジアミン四酢酸	
E G T A : エチレン - ビス (オキシエチレンニトリロ) 四酢酸	
E t ₂ O : ジエチルエーテル	
E t O A c : 酢酸エチル	10
E t O H : エタノール	
g : グラム	
h : 時間	
H C l : 塩酸	
H P L C : 高速液体クロマトグラフィー	
Hz : ヘルツ	
K ₂ C O ₃ : 炭酸カリウム	
L D A : リチウムジイソプロピルアミド	
mbar : ミリバール	
M e O H : メタノール	20
mg : ミリグラム	
MHz : メガヘルツ	
min : 分	
mL : ミリリットル	
mmol : ミリモル	
M g C l ₂ : 塩化マグネシウム	
M n C l ₂ : 塩化マンガン (I I)	
M S : 質量スペクトル	
N a ₂ C O ₃ : 炭酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₄ : 硫酸ナトリウム	30
N a C l : 塩化ナトリウム	
N a H : 水素化ナトリウム	
N a H C O ₃ : 炭酸水素ナトリウム	
N a N O ₂ : 亜硝酸ナトリウム	
N a O H : 水酸化ナトリウム	
N H ₄ C l : 塩化アンモニウム	
N M R : 核磁気共鳴	
N O E : 核オーバーハウザー効果 (enhancement)	
o b s d : 実測値	
P d (O A c) ₂ : 酢酸パラジウム (I I)	40
P d (P P h ₃) ₄ : テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)	
ppm : 1 0 0 万分の 1	
psi : ポンド毎立方インチ	
q : 四重線	
s : 一重線	
S E M : 2 - (トリメチルシリル) エトキシメチル	
S O C l ₂ : 塩化チオニル	
t : 三重線	
t d : 二重線の三重線	
t d d : 二重線の二重線の三重線	50

T H F : テトラヒドロフラン

【 0 1 7 5 】

一般的な実験の詳細

試薬はAldrich、Oakwood、Matrixその他の供給元より購入し、それ以上精製することなく用いた。加熱のためにマイクロ波照射を用いる反応は、Personal Chemistry Emrys Optimizer System又はCEM Discovery Systemを用いて行った。何ミリグラム～何グラムというスケールの精製は、シリカゲルフラッシュカラムの溶離のような、当業者に公知の (known know to) 方法で行った；ある場合には、分取フラッシュカラム精製はまた、CombiFlash systemで溶離させる使い捨て型 (disposal) プレパックマルチグラム (multigram) シリカゲルカラム (RediSep) を用いて行った。Biotage (商標) 及びISCO (商標) もまた、本発明において中間体の精製に使用し得たフラッシュカラム器具である。

10

【 0 1 7 6 】

化合物の同一性及び純度を判断する目的で、以下のシステムを用いてLC/MS (液体クロマトグラフィー/質量分析) スペクトルを記録した。質量スペクトルの測定用には、システムは次のものからなるものであった：Micromass Platform II spectrometer：陽モードのESIオン化 (質量範囲：150 - 1200)。同時クロマトグラフィー分離は、以下のHPLCシステムを用いて達成された：ES Industries Chromegabond WR C-18 3 μ 120 (3.2 x 30 mm) column cartridge；移動相A：水 (0.02% TFA) 及び相B：アセトニトリル (0.02% TFA)；勾配：3分間で10% B ~ 90% B；平衡化時間1分間；流速2 mL/分。

20

【 0 1 7 7 】

式1の化合物の多くはまた、当業者に周知の方法を用いて逆相HPLCにより精製した。ある場合には、PE Sciex 150 EX Mass Spec (Shimadzu分取HPLCシステム及びLeapオートインジェクターに取り付けたGilson 215 collectorを制御する) を用いて、分取HPLC精製を行った。化合物は、陽イオン検出のLC/MS検出を用いて、溶出液流から回収した：C-18カラム (2.0 x 10 cm、20 mL/分で溶出) からの化合物の溶出は、溶媒 (A) 0.05% TFA / H₂O と、溶媒 (B) 0.035% TFA / CH₃CN の、10分間にわたる適切な直線的グラデーションモードを用いて行った。HPLCシステムへの注入のため、粗試料をMeOH、CH₃CN及びDMSOの混合物に溶解した。

30

【 0 1 7 8 】

¹H-NMRでの特徴づけは、Bruker又はVarian製300又は400 MHz NMR分光計を用いて行った。

【 0 1 7 9 】

本発明の化合物は、公知の技術に従って合成し得る。以下の実施例及び参考文献は、本発明の理解を支援すべく提供されるものである。ただし、実施例は、本発明を限定することを意図するものではなく、その真の範囲は、添付の特許請求の範囲に示されたものである。実施例における最終生成物の名称は、Isis AutoNom 2000を用いて生成されたものである。

【 0 1 8 0 】

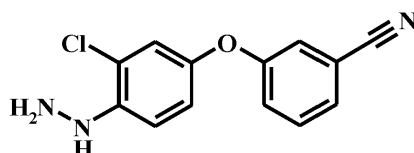
40

中間体の調製

中間体1

3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノフェノキシ) - ベンゾニトリル

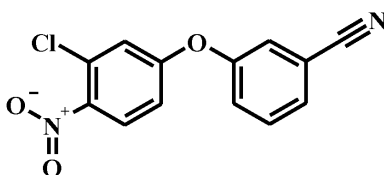
【 化 1 3 】



【 0 1 8 1 】

50

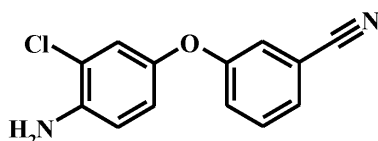
工程 1 : 3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - ベンゾニトリル
【化 1 4】



D M F (1 0 0 mL) 中、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (1 5 g 、 8 5 mmol)、3 - ヒドロキシベンゾニトリル (1 0 . 1 g 、 8 5 mmol) 及び Cs_2CO_3 (3 0 . 4 g 、 9 3 . 5 mmol) の混合物を、1 2 0 °C において 1 時間加熱した。E t O A c を加え、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、蒸発させて、3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (2 3 g 、 9 9 %) を黄色固体として与えた。

【 0 1 8 2】

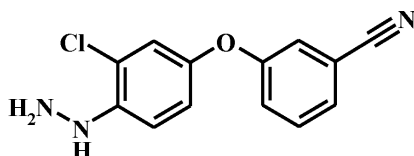
工程 2 : 3 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - ベンゾニトリル
【化 1 5】



H C l (5 0 mL) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (7 5 . 4 g 、 3 3 5 mmol) の溶液を、M e O H (5 0 0 mL) 中、3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロフェノキシ) - ベンゾニトリル (2 3 g 、 8 3 . 9 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で 6 時間撹拌した。2 N N a O H を添加して混合物を塩基性にし、得られた混合物を E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、3 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - ベンゾニトリル (1 3 . 8 g 、 6 7 %) を黄色油状物として与えた。

【 0 1 8 3】

工程 3 : 3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノフェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩
【化 1 6】

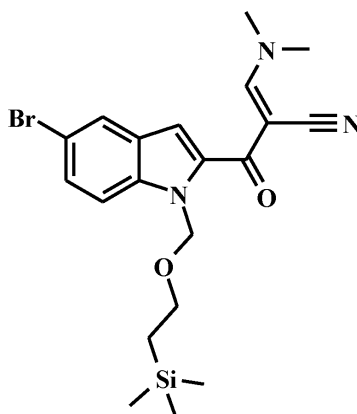


M e O H (3 0 mL) 中の、3 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - ベンゾニトリル (5 g 、 2 0 . 4 mmol) と濃 H C l (3 0 mL) の混合物を、- 5 °C に冷却した。水 (2 mL) 中の、 NaNO_2 (1 . 7 2 g 、 2 4 . 5 mmol) の溶液を添加し、混合物を - 5 °C において 4 0 分間撹拌した。H C l (2 0 mL) 中の、塩化スズ (I I) 二水和物 (2 3 . 1 g 、 1 0 2 mmol) の溶液を添加し、混合物を 1 時間撹拌した。混合物を蒸発させて固体を濾別し、減圧下で乾燥させて、3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノフェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩 (5 . 8 g 、 9 6 %) を与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0 1 8 4】

中間体 2

(E)-2-[5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル
【化17】



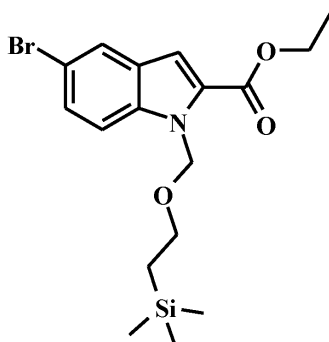
10

【0185】

工程1: 5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル

【化18】

20



30

反応は2バッチで行った。精製のためにそれらのバッチを合わせた。

【0186】

水素化ナトリウム(60%分散液; 821mg、20.5mmol)を、乾燥THF(23.3mL)及びDMF(9.3mL)中、5-ブromo-1H-インドール-2-カルボキシレート(4.40g、16.4mmol)の溶液に、0において少量ずつ添加した。混合物を0において30分間撹拌した。(2-クロロメトキシ-エチル)-トリメチルシラン(3.11g、18.6mmol)を0において添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。

【0187】

水素化ナトリウム(60%分散液; 722mg、18.1mmol)を、乾燥THF(20.5mL)及びDMF(8.2mL)中、5-ブromo-1H-インドール-2-カルボキシレート(4.40g、16.4mmol)の溶液に、0において少量ずつ添加した。混合物を0において30分間撹拌した。(2-クロロメトキシ-エチル)-トリメチルシラン(2.74g、16.4mmol)を0において添加し、混合物を室温で1時間撹拌した。

40

【0188】

反応混合物をEtOAcで希釈し、得られた混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、0-50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル(11.3g、85%)を黄色油状物として与えた。MS C₁₇H₂₄BrNNa

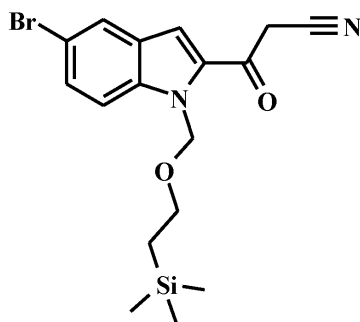
50

$O_3Si[(M+Na)^+]$ についての計算値：420、実測値：421

【0189】

工程2： 3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル

【化19】



10

反応は2バッチで行った。精製のためにそれらのバッチを合わせた。

【0190】

THF (50 mL) 中、5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 . 00 g、7 . 53 mmol) 及び CH_3CN (1 . 85 g、45 . 2 mmol) の溶液を、 - 78 に冷却した。LDA (THF 中 2 M ; 7 . 5 mL、15 mmol) を5分間かけてゆっくり添加した。反応混合物を - 78

20

において30分間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液 (40 mL) を添加した。水 (150 mL) を添加し、混合物を EtOAc (500 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させて油状物を与えた。

【0191】

THF (100 mL) 中、5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (6 . 00 g、15 . 1 mmol) 及び CH_3CN (3 . 71 g、90 . 4 mmol) の溶液を、 - 78 に冷却した。LDA (THF 中 2 M ; 15 mL、30 mmol) を5分間かけてゆっくり添加した。反応混合物を - 78

30

において30分間攪拌し、次いで飽和 NH_4Cl 溶液 (40 mL) を添加した。水 (150 mL) を添加し、混合物を EtOAc (500 mL) で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させて油状物を与えた。

【0192】

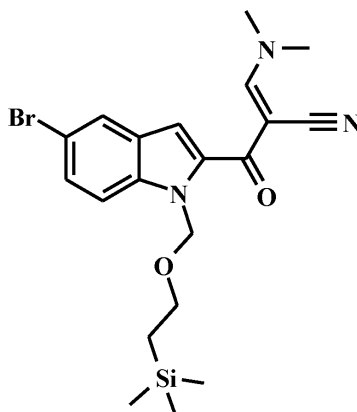
2回の反応からの粗生成物を合わせ、ヘキサンでトリチュレートして濾過し、3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル (8 . 2 g、89 %) を黄色固体として与えた。

【0193】

工程3： (E) - 2 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル

40

【化 2 0】



10

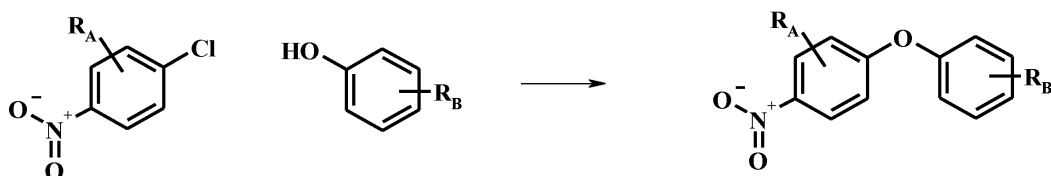
N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (3 . 9 4 g、3 3 mmol) を、トルエン (1 2 2 mL) 中、3 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル (1 0 g、2 5 . 4 mmol) の溶液に添加し、混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、5 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、(E) - 2 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル (7 . 1 g、6 2 %) を黄色油状物として与えた。

20

【 0 1 9 4 】

一般手順 A : 芳香族求核置換

【化 2 1】



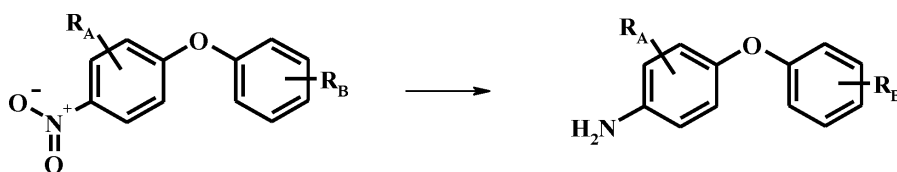
30

Cs_2CO_3 (1 . 5 当量) を、撹拌下、ニトロ化合物 (1 当量) 及びヒドロキシ芳香族化合物 (1 . 2 当量) の乾燥 THF 溶液に添加した。混合物を封管中、1 5 0 °C において 2 4 時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発させた。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、生成物を与えた。

【 0 1 9 5 】

一般手順 B : ニトロ基の還元

【化 2 2】



40

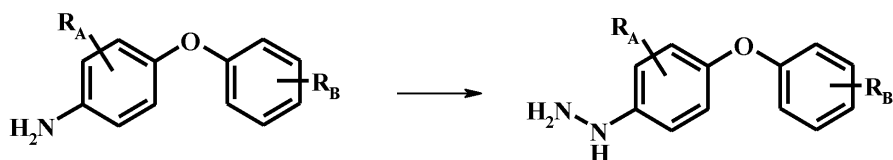
塩酸中、塩化スズ (II) (3 当量) の溶液を、撹拌下の、MeOH 中、ニトロ化合物の溶液に添加した。混合物を室温で 1 2 時間撹拌し、次いで減圧下に蒸発させた。2 N NaOH 溶液を添加して残留物をアルカリ性にした。混合物を EtOAc で抽出した。有機抽出物を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、生成物を与えた。

【 0 1 9 6 】

50

一般手順 C : アリールヒドラジンの調製

【化 2 3】

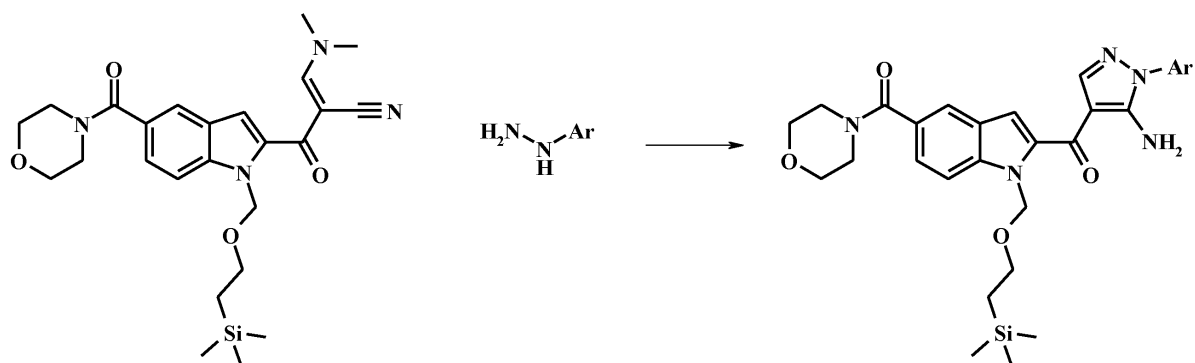


水中、亜硝酸ナトリウム（１．５当量）の溶液を、 -5°C において、攪拌下の、塩酸中、アミノ芳香族化合物（１当量）の溶液に添加し、混合物を -5°C において４５分間攪拌した。塩酸中、塩化スズ（Ⅱ）（３当量）の溶液を添加し、混合物を３０分間攪拌した。 NaOH 水溶液を添加して混合物をアルカリ性にし、混合物を EtOAc で抽出した。有機抽出物を乾燥させて（ Na_2SO_4 ）濾過し、蒸発させて生成物を与え、これをそのまま次の工程に用いた。

【0197】

一般手順 D : ピラゾール環形成

【化 2 4】

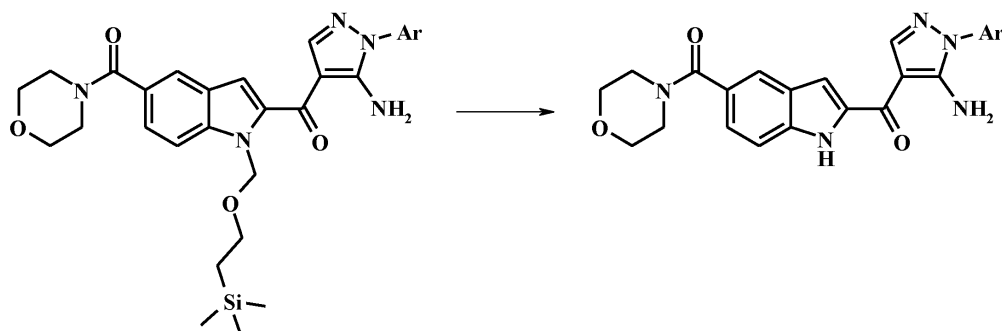


EtOH 中、式 $\text{Ar}-\text{NH}-\text{NH}_2$ のアリールヒドラジン（１．５当量）と、３-ジメチルアミノ-２-[５-(モルホリン-４-カルボニル)-１-(２-トリメチルシリル-エトキシメチル)-１H-インドール-２-カルボニル]-アクリロニトリル（実施例Ⅰ-３０、工程５について記載したようにして調製し得る；１当量）の混合物を、還流下において１６時間加熱した。溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、生成物を与えた。

【0198】

一般手順 E : SEM保護基の脱保護

【化 2 5】



攪拌下の、SEM保護インドール（１当量）の THF 溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオライドの THF 溶液（２０当量）及びエチレンジアミン（１０当量）を添加した。混合物を 70°C において４８時間加熱した。混合物を冷却し、減圧下に蒸発させた。 Na

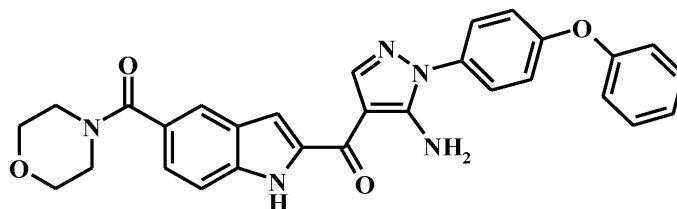
HCO₃ 水溶液を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。有機層を水で洗浄して乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して蒸発させた。残留物をシリカゲル上でのクロマトグラフィーにより精製して、生成物を与えた。

【0199】

実施例 I - 1

[5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

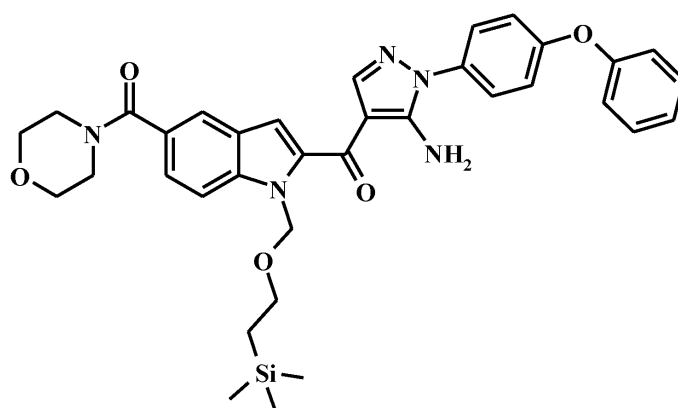
【化26】



10

工程 1 : [5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化27】



20

30

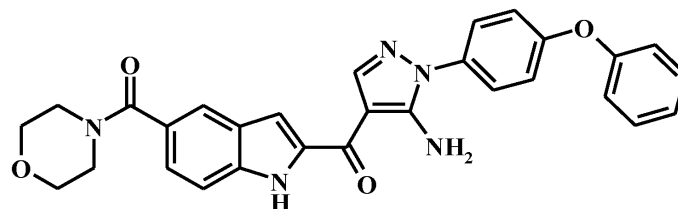
(4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジン (Chem-Impex International, Inc., 935 Dillon Drive, Wood Dale, IL 60191, USAより塩酸塩として購入し得る) を、一般手順 D に要約した条件を用いて、3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS C₃₅H₄₀N₅O₅Si [(M + H)⁺] についての計算値 : 638、実測値 : 638 . 6

40

【0200】

工程 2 : [5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 28】



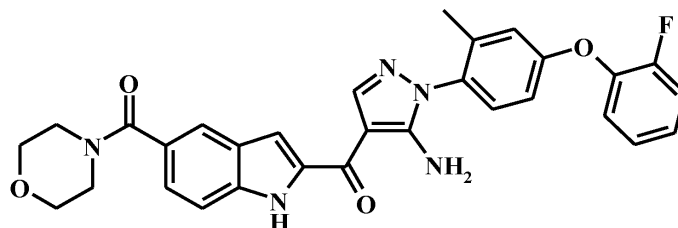
[5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] -
 [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチ
 ル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いて
 処理して、[5 - アミノ - 1 - (4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 -
 イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタ
 ノンを収率 38% 及び 90% 純度で与えた。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) ppm
 8.28 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 - 7.63 (m, 3H),
 7.32 - 7.47 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.09 (d
 , J = 8.1 Hz, 1H), 3.65 - 3.78 (br. s, 8H) MS C₂₉H₂₆
 N₅O₄ [(M + H)⁺] についての計算値: 508、実測値: 508.4

【0201】

実施例 I - 2

{5 - アミノ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1
 H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドー
 ル - 2 - イル] - メタノン

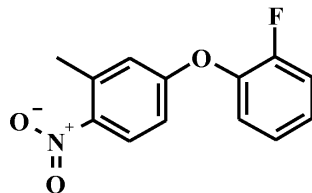
【化 29】



【0202】

工程 1: 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン

【化 30】

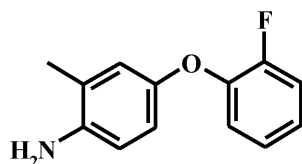


4 - クロロ - 2 - メチル - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 -
 フルオロ - フェノールと反応させて、4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル -
 1 - ニトロ - ベンゼンを与えた。

【0203】

工程 2: 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミン

【化 3 1】



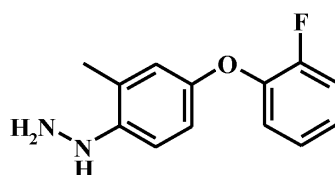
4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを与えた。MS $C_{13}H_{13}FNO [(M+H)^+]$ についての計算値 : 218、実測値 : 218.0

10

【 0 2 0 4】

工程 3 : [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジン

【化 3 2】



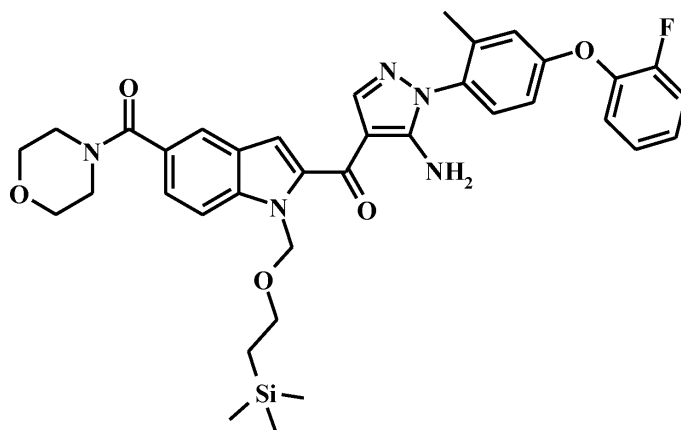
20

4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

【 0 2 0 5】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 3 3】



30

40

[4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させ、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{36}H_{41}FN_5O_5Si [(M+H)^+]$ につい

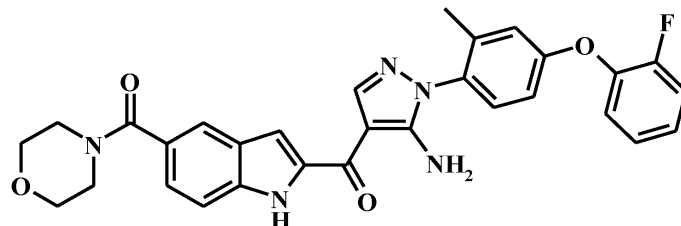
50

での計算値：670、実測値：670.4

【0206】

工程5： {5-アミノ-1-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化34】



10

{5-アミノ-1-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノンを、一般手順Eに要約した条件を用いてエチレンジアミン及びTHF中のテトラブチルアンモニウムフルオリド(20当量)で処理して、{5-アミノ-1-[4-(2-フルオロ-フェノキシ)-2-メチル-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノンを収率50%で与えた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 9.31(br.s., 1H), 8.19(s, 1H), 7.84(s, 1H), 7.48(d, J=8.4Hz, 1H), 7.40(d, J=8.7Hz, 1H), 7.27-7.30(m, 1H), 7.15-7.21(m, 5H), 6.96-6.98(m, 1H), 6.90(d, J=8.7Hz, 1H), 3.55-3.72(m, 8H), 2.15(s, 3H) MS C₃₀H₂₇FN₅O₄ [(M+H)⁺] についての計算値：540、実測値：540.6.

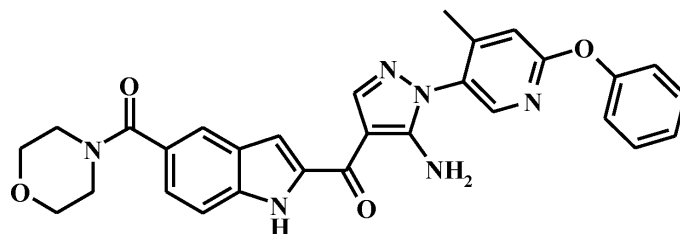
20

【0207】

実施例I-3

[5-アミノ-1-(4-メチル-6-フェノキシ-ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化35】

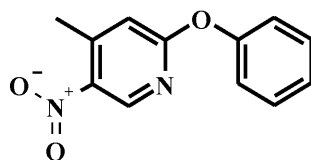


40

【0208】

工程1： 4-メチル-5-ニトロ-2-フェノキシ-ピリジン

【化36】



2-クロロ-4-メチル-5-ニトロピリジンを、一般手順Aに要約した条件を用いて

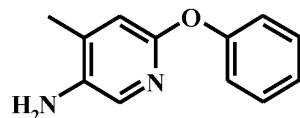
50

フェノールと反応させて、4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェノキシ - ピリジンを与えた。
MS $C_{12}H_{11}N_2O_3$ [(M + H)⁺] についての計算値：231、実測値：230.8

【0209】

工程2： 4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イルアミン

【化37】



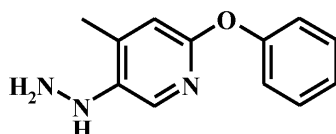
10

4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェノキシ - ピリジンを、一般手順Bに要約した条件を用いて還元して、4 - エチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イルアミンを与えた。
MS $C_{12}H_{13}N_2O$ [(M + H)⁺] についての計算値：201、実測値：201.4

【0210】

工程3： (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - ヒドラジン

【化38】



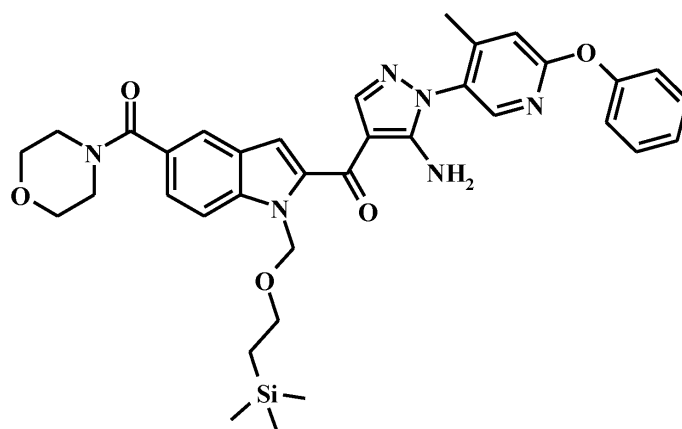
20

4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イルアミンを、一般手順Cに要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、(4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - ヒドラジンを与えた。

【0211】

工程4： [5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化39】



40

(4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - ヒドラジンを、一般手順Dに要約した条件を用いて3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例I - 30、工程5について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 -

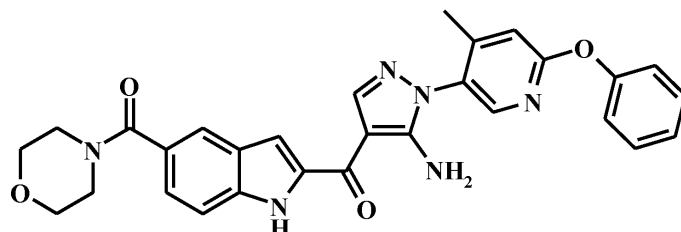
50

(2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS : $C_{35}H_{41}N_6O_5Si$ [(M + H) ⁺] についての計算値 653、実測値 : 653 . 5

【 0 2 1 2 】

工程 5 : [5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 4 0 】



10

[5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、[5 - アミノ - 1 - (4 - メチル - 6 - フェノキシ - ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 50 % で与えた。 ¹ H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9 . 31 (br . s . , 1 H) , 8 . 22 (s , 1 H) , 8 . 17 (s , 1 H) , 7 . 85 (s , 1 H) , 7 . 40 - 7 . 49 (m , 4 H) , 7 . 33 - 7 . 35 (m , 1 H) , 7 . 16 (d , J = 7 . 9 Hz , 1 H) , 6 . 94 (s , 1 H) , 5 . 76 (br . s . , 2 H) , 3 . 67 - 3 . 77 (m , 8 H) , 2 . 22 (s , 3 H) MS $C_{29}H_{27}N_6O_4$ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 523、実測値 : 523 . 4 .

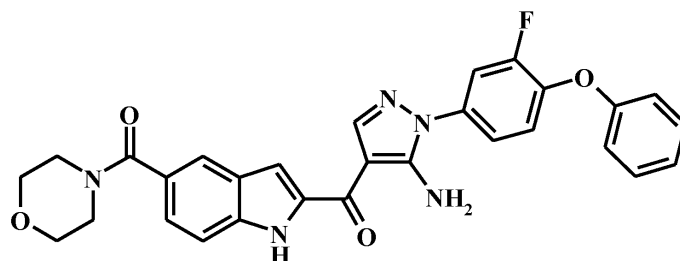
20

【 0 2 1 3 】

実施例 I - 4

[5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 4 1 】



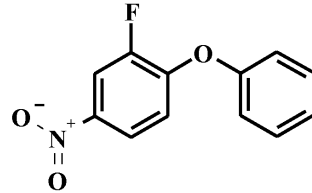
30

40

【 0 2 1 4 】

工程 1 : 2 - フルオロ - 4 - ニトロ - 1 - フェノキシ - ベンゼン

【化 4 2】



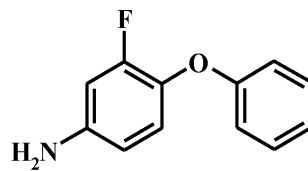
1 - ブロモ - 2 - フルオロ - 4 - - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いてフェノールと反応させて、2 - フルオロ - 4 - ニトロ - 1 - フェノキシ - ベンゼンを与えた。

10

【0 2 1 5】

工程 2 : 3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミン

【化 4 3】



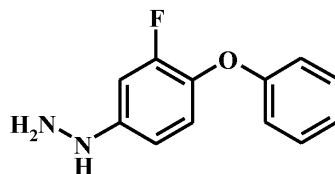
20

2 - フルオロ - 4 - ニトロ - 1 - フェノキシ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを与えた。MS C₁₂H₁₁FN O [(M + H) ⁺] についての計算値 : 2 0 4、実測値 : 2 0 4 . 2

【0 2 1 6】

工程 3 : (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジン

【化 4 4】



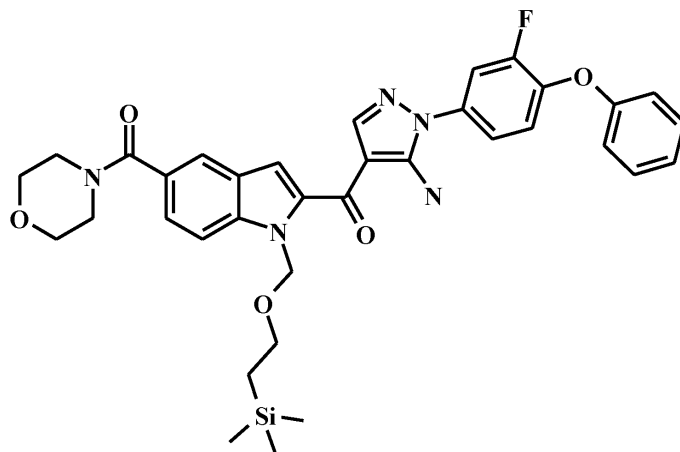
30

3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、(3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを与えた。

【0 2 1 7】

工程 4 : [5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 4 5】



10

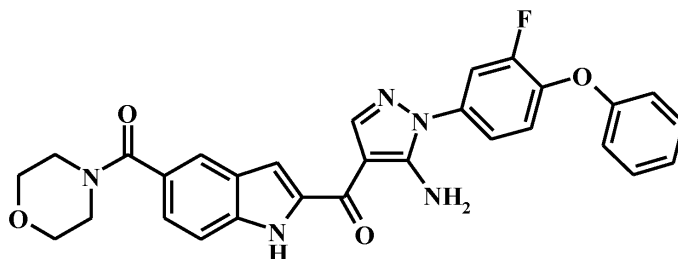
(3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{35}H_{38}FN_5O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値：656、実測値：656.4

20

【 0 2 1 8 】

工程 5： [5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 4 6】



30

[5 - アミノ - 1 - (3 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 22 % で与えた。 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.30 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.31 - 7.42 (m, 6 H), 7.15 - 7.19 (m, 2 H), 7.04 (d, J = 7.9 Hz, 1 H), 6.07 (br. s., 2 H), 3.67 - 3.77 (m, 8 H), 2.22 (s, 3 H) MS $C_{29}H_{25}FN_5O_4$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値：526、実測値：526.2

40

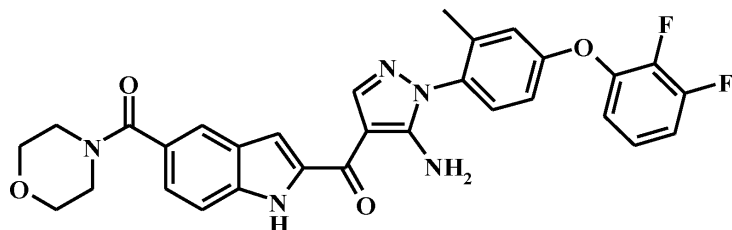
50

【 0 2 1 9 】

実施例 I - 5

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【 化 4 7 】

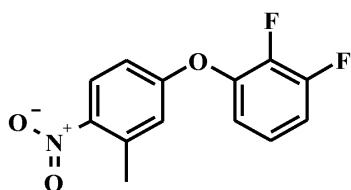


10

【 0 2 2 0 】

工程 1 : 2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ) - フェノキシ - ベンゼン

【 化 4 8 】



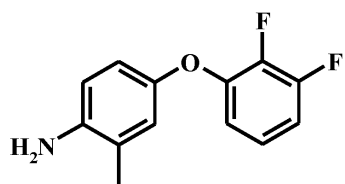
20

4 - クロロ - 2 - メチル - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 , 3 - ジフルオロ - フェノールと反応させて、2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ) - フェノキシ - ベンゼンを与えた。MS $C_{13}H_{10}F_2NO_3$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 266、実測値 : 266 . 2

【 0 2 2 1 】

工程 2 : 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミン

【 化 4 9 】



30

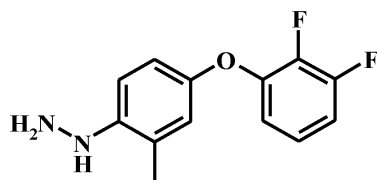
2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ) - フェノキシ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを与えた。MS $C_{13}H_{12}F_2NO$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 236、実測値 : 235 . 8

【 0 2 2 2 】

工程 3 : [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジン

40

【化 5 0】



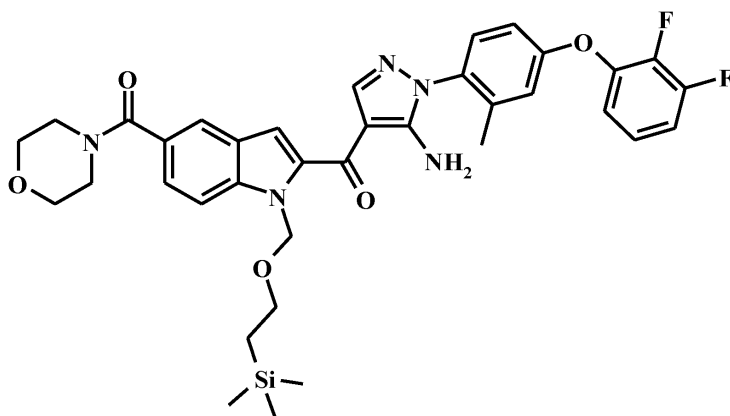
4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

10

【 0 2 2 3 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 5 1】



20

[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0 、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{36}H_{40}F_2N_5O_5Si[(M+H)^+]$ についての計算値 : 688、実測値 : 688.4

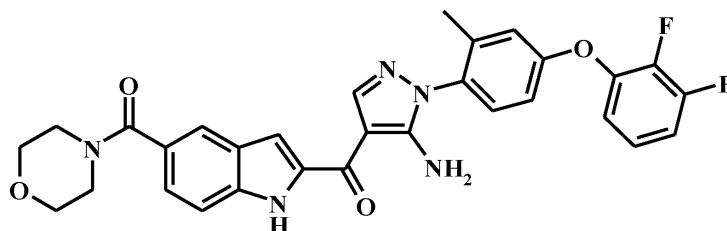
30

【 0 2 2 4 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

40

【化 5 2】

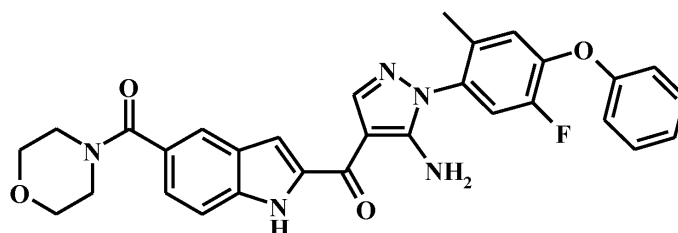


{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニ
ル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノ
ンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び T H F 中のテトラブチルア
ンモニウムフルオリド (2 0 当量) で処理して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジ
フルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル
} - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンを収率 3 8 % で与
えた。 ^1H - N M R (4 0 0 \text{ MHz } , \text{ C D C l } _3) \text{ ppm } 9 . 3 7 (\text{ br . s . } , 1 \text{ H }) , 8 . 2 0 (\text{ s } , 1 \text{ H }) , 7 . 8 5 (\text{ s } , 1 \text{ H }) , 7 . 4 8 (\text{ d } , J = 8 . 6 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 7 . 4 0 (\text{ dd } , J = 8 . 6 , 1 . 4 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 7 . 3 4 - 7 . 3 6 (\text{ m } , 1 \text{ H }) , 7 . 3 2 (\text{ d } , J = 8 . 5 \text{ Hz } , 1 \text{ H }) , 6 . 9 9 - 7 . 1 0 (\text{ m } , 3 \text{ H }) , 6 . 8 9 - 7 . 1 0 (\text{ m } , 2 \text{ H }) , 3 . 7 2 (\text{ br . s . } , 8 \text{ H }) , 2 . 1 7 (\text{ s } , 3 \text{ H }) \text{ MS } \text{ C } _3 \text{ O } _4 \text{ H } _{26} \text{ F } _2 \text{ N } _5 [(\text{ M } + \text{ H }) ^+] についての計算値 : 5 5 8 、実測値 : 5 5 8 . 2

【 0 2 2 5 】
実施例 I - 6

{ 2 - [5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン

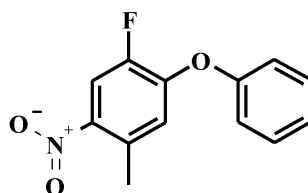
【化 5 3】



【 0 2 2 6 】

工程 1 : 1 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェノキシ - ベンゼン

【化 5 4】

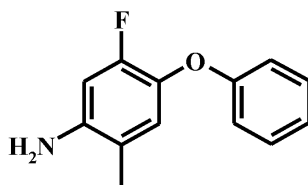


1 - クロロ - 2 - フルオロ - 5 - メチル - 4 - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いてフェノールと反応させて、1 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェノキシ - ベンゼンを与えた。

【 0 2 2 7 】

工程 2 : 5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニルアミン

【化 5 5】



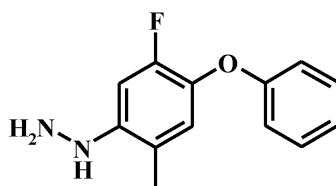
1 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - ニトロ - 2 - フェノキシ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを与えた。MS $C_{13}H_{13}FNO [(M+H)^+]$ についての計算値：218、実測値：218.3

10

【0228】

工程 3： (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジン

【化 5 6】



20

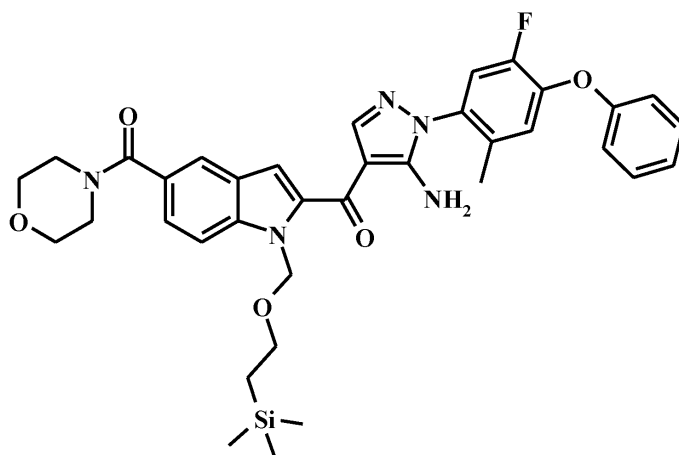
5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、(5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを与えた。

【0229】

工程 4： [5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 5 7】

30



40

(5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 35、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル

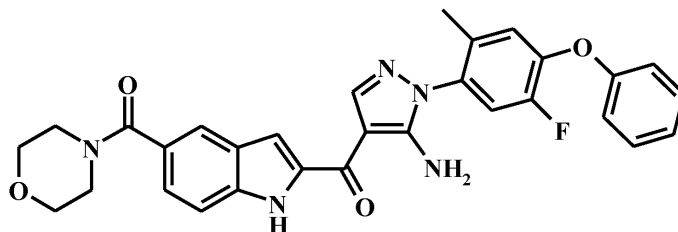
50

) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{36}H_{41}FN_5O_5Si [(M+H)^+]$ についての計算値：670、実測値：670.6

【0230】

工程5： { 2 - [5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【化58】



10

[5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順Eに要約した条件を用いてエチレンジアミン及びTHF中のテトラブチルアンモニウムフルオリド(20当量)で処理して、{ 2 - [5 - アミノ - 1 - (5 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノンを収率60%で与えた。 ^1H-NMR (400MHz, $CDCl_3$) ppm 9.32 (br. s., 1H), 8.21 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 4H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.16 - 7.19 (m, 1H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.81 (br. s., 2H), 3.55 - 3.76 (m, 8H), 2.11 (s, 3H) MS $C_{30}H_{27}FN_5O_4 [(M+H)^+]$ についての計算値：540、実測値：540.4

20

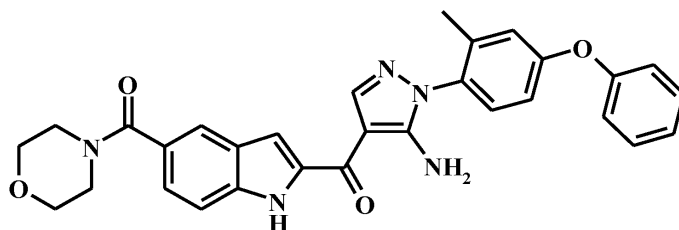
30

【0231】

実施例I - 7

{ 2 - [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【化59】

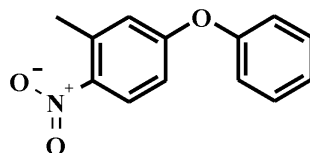


40

【0232】

工程1： 2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼン

【化 6 0】

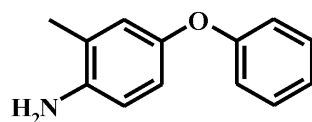


4 - クロロ - 2 - メチル - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いてフェノールと反応させて、2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼンを与えた。MS $C_{13}H_{12}NO_3 [(M+H)^+]$ についての計算値：230、実測値：230。 10

【0233】

工程 2： 2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニルアミン

【化 6 1】

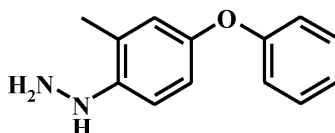


2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを与えた。MS $C_{13}H_{14}NO [(M+H)^+]$ についての計算値：200、実測値：200。0 20

【0234】

工程 3： (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジン

【化 6 2】

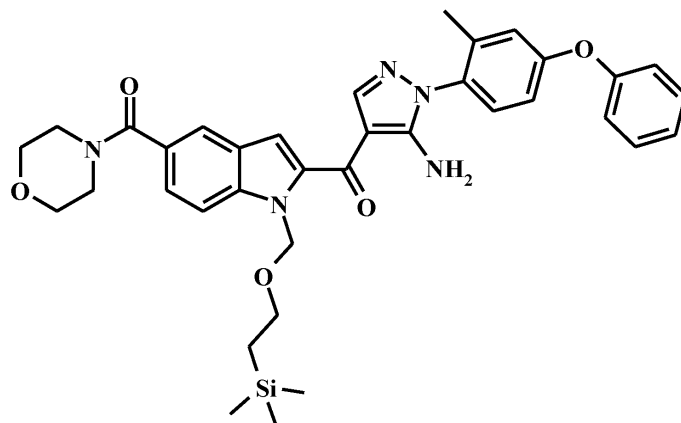


2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、(2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを与えた。

【0235】

工程 4： [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 6 3】



10

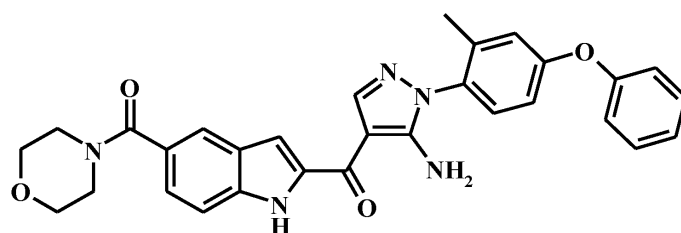
(2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{36}H_{42}N_5O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値：652、実測値：652.2

20

【 0 2 3 6 】

工程 5： { 2 - [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【化 6 4】



30

[5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、{ 2 - [5 - アミノ - 1 - (2 - メチル - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル] - 1 H - インドール - 5 - イル } - モルホリン - 4 - イル - メタノンを収率 26 % で与えた。 1H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.34 (br. s., 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 4 H), 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 1 H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 6.97 - 7.02 (m, 1 H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 5.76 (br. s., 2 H), 3.53 - 3.76 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H) MS $C_{30}H_{28}N_5O_4$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値：522、実測値：522.2

40

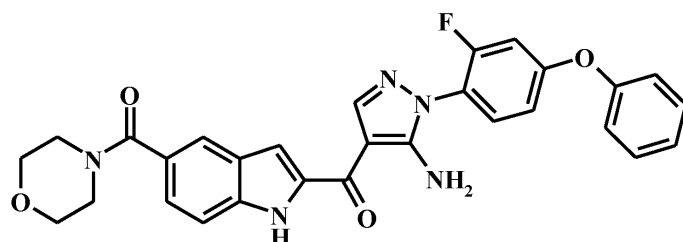
50

【 0 2 3 7 】

実施例 I - 8

[5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 6 5 】

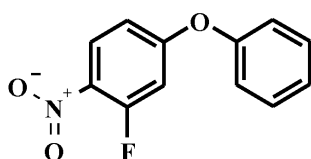


10

【 0 2 3 8 】

工程 1 : 2 - フルオロ - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼン

【 化 6 6 】



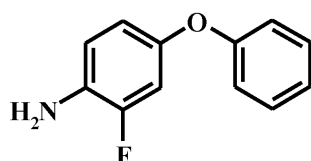
20

4 - クロロ - 2 - フルオロ - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いてフェノールと反応させて、2 - フルオロ - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼンを与えた。MS $C_{12}H_9FNO_3 [(M+H)^+]$ についての計算値 : 234、実測値 : 234.2

【 0 2 3 9 】

工程 2 : 2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミン

【 化 6 7 】



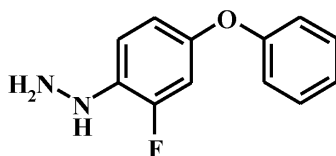
30

2 - フルオロ - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを与えた。MS $C_{12}H_{11}FNO [(M+H)^+]$ についての計算値 : 204、実測値 : 204.2

【 0 2 4 0 】

工程 3 : (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジン

【 化 6 8 】



40

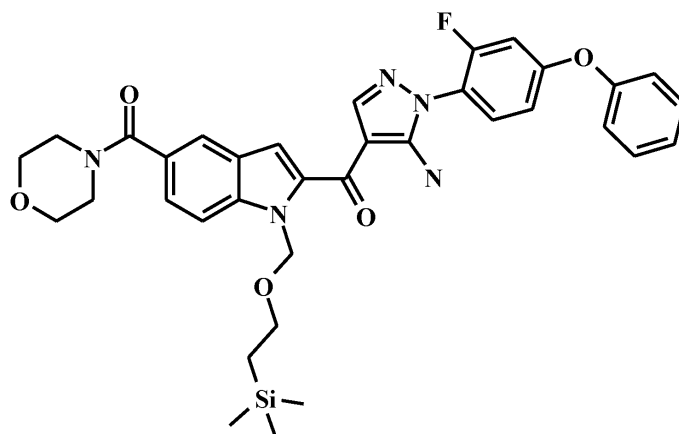
2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、(2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを与えた。

50

【 0 2 4 1 】

工程 4 : [5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 6 9 】



10

(2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{35}H_{39}FN_5O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 656、実測値 : 656.4

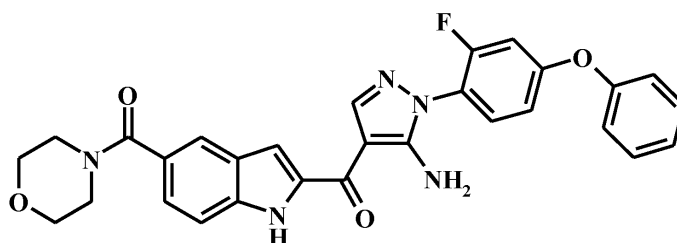
20

【 0 2 4 2 】

工程 5 : [5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

30

【 化 7 0 】



40

[5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、[5 - アミノ - 1 - (2 - フルオロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 50 % で与えた。 1H - NMR (400 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.28 (br. s. , 1 H) , 8.16 (s , 1 H) , 7.82 (s , 1 H) , 7.53 - 7.56 (m , 1 H) , 7.46 (d , J = 8.5 Hz , 1 H) , 7.32 - 7.40 (m , 4 H) , 7.28 (br. s. , 1 H) , 7.16 (t , J =

50

7.2 Hz, 1 H), 6.97 - 7.03 (m, 3 H), 6.74 (dd, J = 9.5, 2.4 Hz, 1 H), 6.05 (br. s., 2 H), 3.55 - 3.72 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H) MS $C_{29}H_{25}FN_5O_4$ [(M + H)⁺] についての計算値: 526、実測値: 526.4

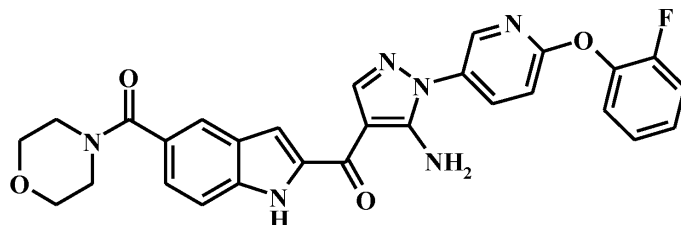
【0243】

実施例 I - 9

{5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化71】

10

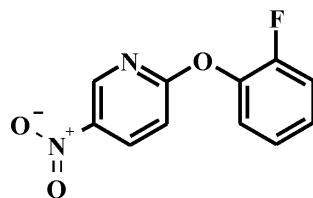


【0244】

工程 1: 2 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジン

【化72】

20



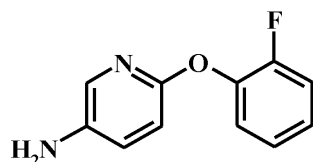
2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2, 3 - ジフルオロ - フェノールと反応させて、2 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジンを与えた。MS $C_{11}H_8FN_2O_3$ [(M + H)⁺] についての計算値: 235、実測値: 235.4

30

【0245】

工程 2: 6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミン

【化73】



【0246】

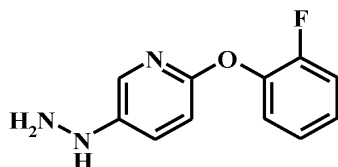
40

2 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミンを与えた。MS $C_{11}H_{10}FN_2O$ [(M + H)⁺] についての計算値: 205、実測値: 205.2

【0247】

工程 3: [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジン

【化 7 4】



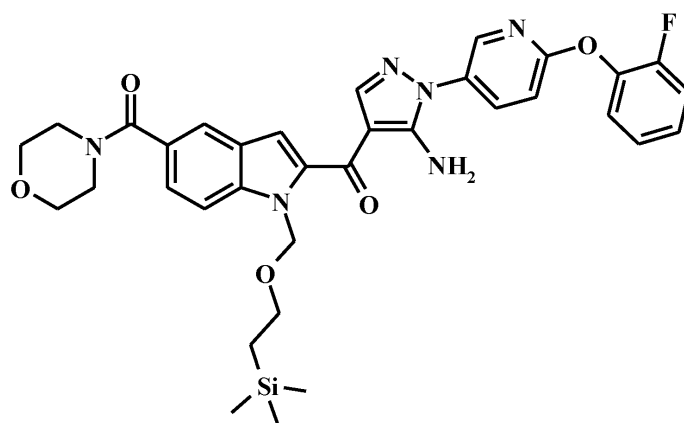
6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジンを与えた。

10

【 0 2 4 8】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 7 5】



20

[6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{34}H_{38}FN_6O_5Si$ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 657、実測値 : 657.3

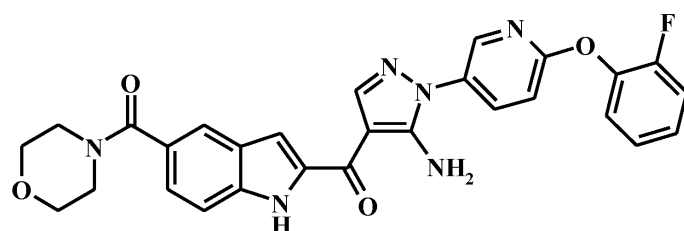
30

【 0 2 4 9】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

40

【化 7 6】



50

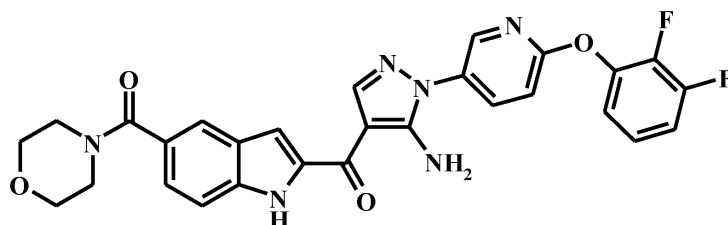
{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び T H F 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (2 0 当量) で処理して、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 2 2 % で与えた。
 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz, CDCl_3) ppm 9 . 2 6 (b r . s . , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 9 4 (d , J = 8 . 7 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 8 4 (b r . s . , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 5 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 3 2 (b r . s . , 1 H) , 7 . 1 8 - 7 . 2 3 (m , 2 H) , 6 . 0 0 (b r . s . , 2 H) , 3 . 5 1 - 3 . 7 2 (m , 8 H) MS $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{FN}_6\text{O}_4$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 5 2 7 、実測値 : 5 2 7 . 0

【 0 2 5 0 】

実施例 I - 1 0

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

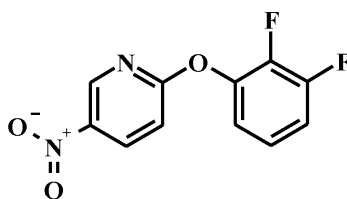
【 化 7 7 】



【 0 2 5 1 】

工程 1 : 2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジン

【 化 7 8 】

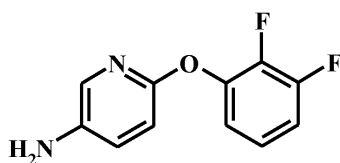


2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 , 3 - ジフルオロ - フェノールと反応させて、2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジンを与えた。MS $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 2 5 3 、実測値 : 2 5 2 . 8

【 0 2 5 2 】

工程 2 : 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミン

【 化 7 9 】



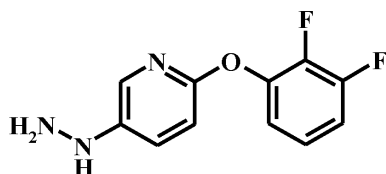
2 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジンを、一般手順 B に要

約した条件を用いて還元して、6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミンを与えた。MS $C_{11}H_9F_2N_2O$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 223、実測値 : 223 . 2

【 0 2 5 3 】

工程 3 : [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジン

【 化 8 0 】



10

6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[6 - (2 , 3 - ジフルオロ (difluoro) - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジンを与えた。

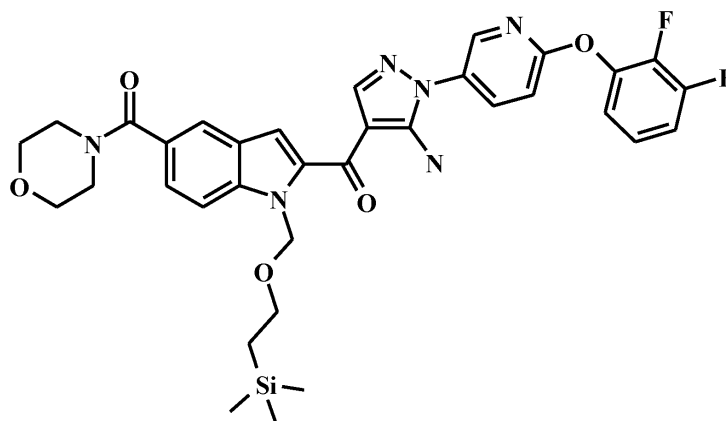
【 0 2 5 4 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メ

20

タノン

【 化 8 1 】



30

[6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェ

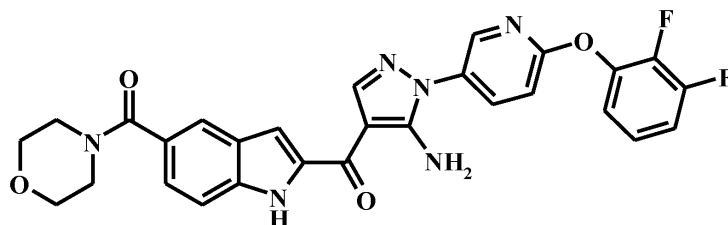
40

ノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{34}H_{37}F_2N_6O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 675、実測値 : 675 . 4

【 0 2 5 5 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 8 2】



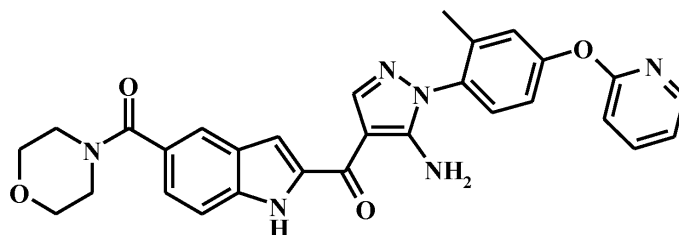
{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び T H F 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (2 0 当量) で処理して、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 1 7 % で与えた。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 MHz , CDCl_3) ppm 9 . 3 0 (b r . s . , 1 H) , 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 9 7 (d , $J = 8 . 7 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 8 4 (s . , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 7 . 4 1 (d , $J = 8 . 8 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 3 (b r . s . , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 3 (m , 1 H) , 7 . 0 8 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 0 2 - 7 . 0 7 (m , 1 H) , 6 . 0 2 (b r . s . , 2 H) , 3 . 5 1 - 3 . 7 5 (m , 8 H) MS $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}_4$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 5 4 5 、実測値 : 5 4 5 . 5

【 0 2 5 6 】

実施例 I - 1 1

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

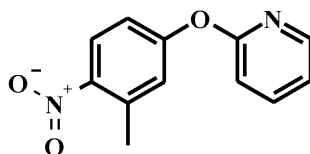
【化 8 3】



【 0 2 5 7 】

工程 1 : 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピリジン

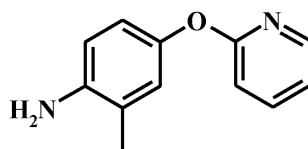
【化 8 4】



4 - クロロ - 2 - メチル - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 - ヒドロキシピリジンと反応させて、2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピリジンを与えた。MS $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 2 3 1 、実測値 : 2 3 1 . 1

【 0 2 5 8 】

工程 2 : 2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニルアミン
【化 8 5】

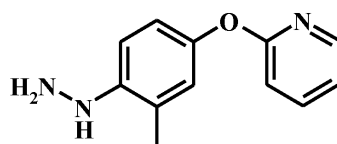


2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ピリジンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニルアミン
【化 8 5】

10

【 0 2 5 9 】

工程 3 : [2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - ヒドラジン
【化 8 6】



20

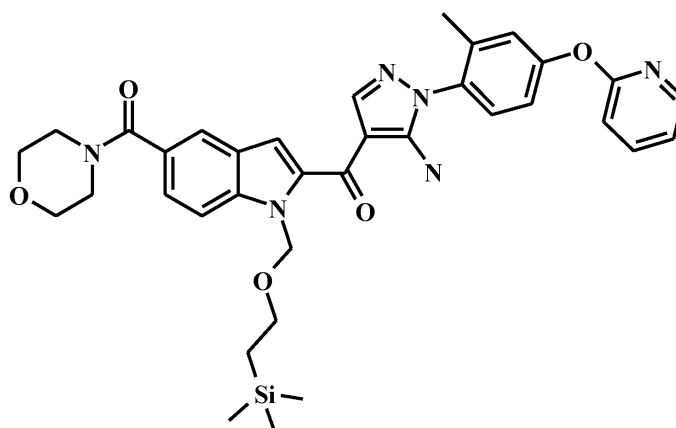
2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

【 0 2 6 0 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 8 7】

30



40

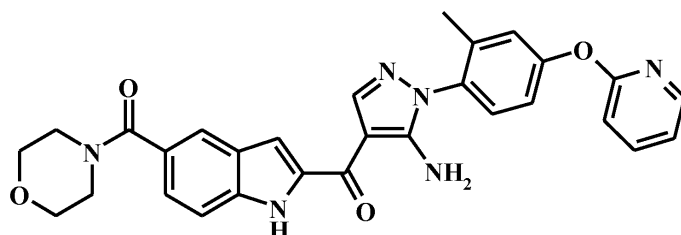
[2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0 、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [2 - メチル - 4 - (ピリジン - 2 - イルオキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2

50

-イル]-メタノンを与えた。MS $C_{35}H_{41}N_6O_5Si[(M+H)^+]$ についての計算値：653、実測値：653.0

【0261】

工程5： {5-アミノ-1-[2-メチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
【化88】



10

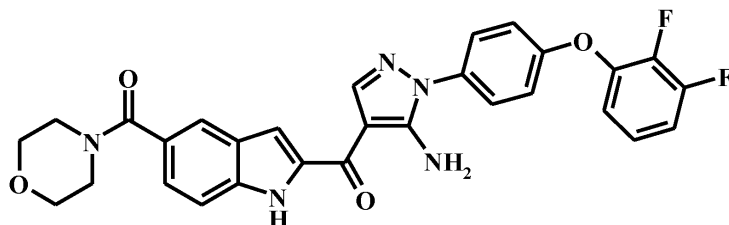
{5-アミノ-1-[2-メチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノンを、一般手順Eに要約した条件を用いてエチレンジアミン及びTHF中のテトラブチルアンモニウムフルオリド(20当量)で処理して、{5-アミノ-1-[2-メチル-4-(ピリジン-2-イルオキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノンを収率38%で与えた。 1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$) ppm 9.33(br.s., 1H), 8.23(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.39-7.52(m, 6H), 7.33-7.35(m, 1H), 6.70(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.30(t, $J=6.7$ Hz, 1H), 5.94(br.s., 2H), 3.52-3.74(m, 8H), 2.27(s, 3H) MS $C_{29}H_{27}N_7O_4[(M+H)^+]$ についての計算値：523、実測値：523.2

20

【0262】

実施例I-12

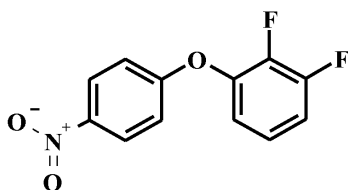
{5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン
【化89】



40

【0263】

工程1： 1,2-ジフルオロ-3-(4-ニトロ-フェノキシ)-ベンゼン
【化90】



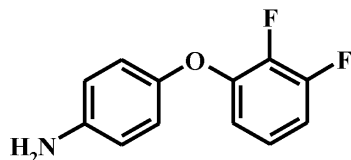
50

1 - クロロ - 4 - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 , 3 - ジフルオロ - フェノールと反応させて、2 - メチル - 1 - ニトロ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ) - フェノキシ - ベンゼンを与えた。MS $C_{12}H_8F_2NO_3$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 252、実測値 : 252.0

【 0264 】

工程 2 : 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニルアミン

【 化 9 1 】



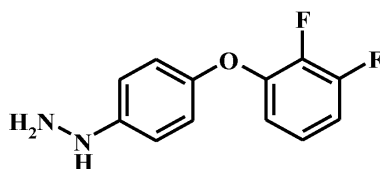
10

1 , 2 - ジフルオロ - 3 - (4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニルアミンを与えた。MS $C_{12}H_{10}F_2NO$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 222、実測値 : 222.2

【 0265 】

工程 3 : [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - ヒドラジン

【 化 9 2 】



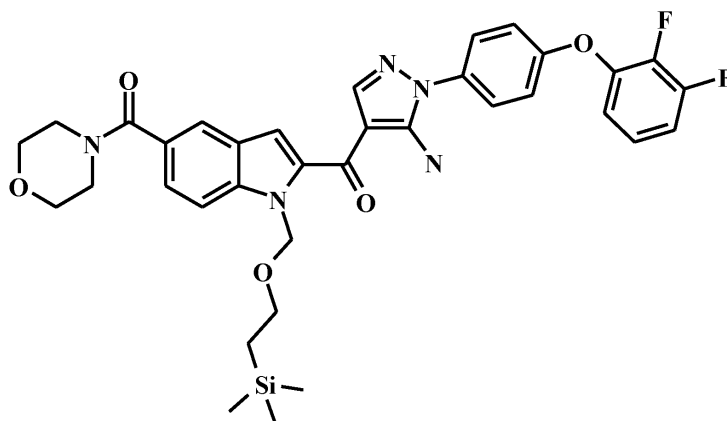
20

4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

【 0266 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリルエトキシ) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 9 3 】



40

[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル

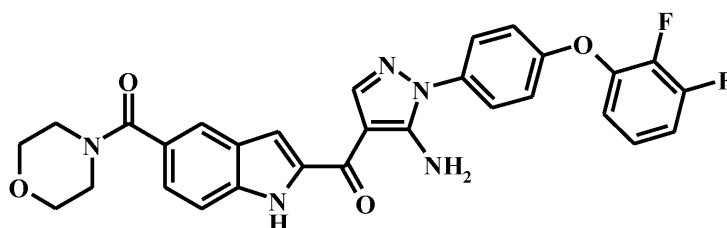
50

) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{35}H_{38}F_2N_5O_5Si$ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 674、実測値 : 674.0

【 0267 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 94 】



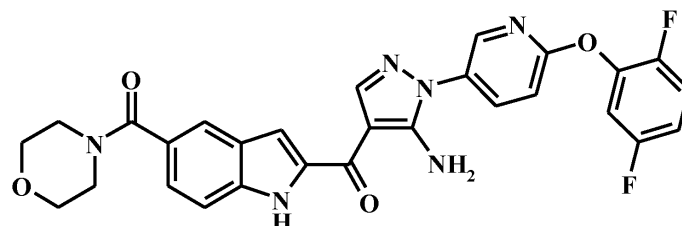
{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 21% で与えた。 ¹ H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.29 (br. s., 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.33 (br. s., 1 H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.02 - 7.10 (m, 2 H), 6.90 (t, J = 7.4 Hz, 1 H), 6.01 (br. s., 2 H), 3.50 - 3.74 (m, 8 H) MS $C_{29}H_{24}F_2N_5O_4$ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 544、実測値 : 544.4

【 0268 】

実施例 I - 13

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

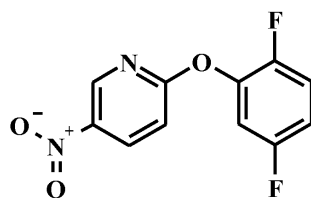
【 化 95 】



【 0269 】

工程 1 : 2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジン

【化 9 6】



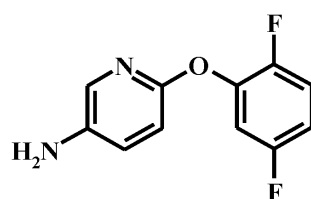
2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 , 5 - ジフルオロ-フェノールと反応させて、2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニ
 トロ - ピリジンを与えた。MS $C_{11}H_7F_2N_2O_3$ [(M + H) $^{+}$] についての計
 算値 : 253、実測値 : 253 . 1

10

【 0 2 7 0 】

工程 2 : 6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミン

【化 9 7】



20

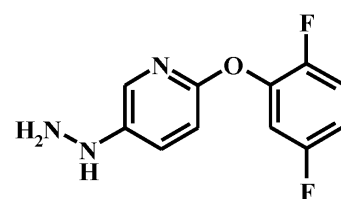
2 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - 5 - ニトロ - ピリジンを、一般手順 B に要
 約した条件を用いて還元して、6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3
 - イルアミンを与えた。MS $C_{11}H_9F_2N_2O$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値
 : 223、実測値 : 223 . 0

【 0 2 7 1 】

工程 3 : [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラ
 ジン

【化 9 8】

30



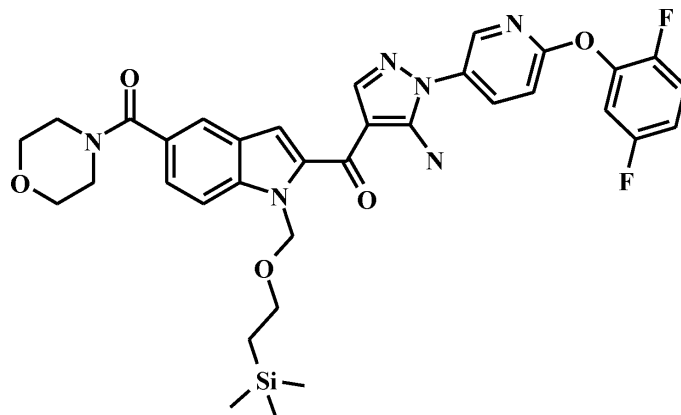
6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イルアミンを、一般手順 C
 に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[6 - (2 , 5 - ジフルオロ-フェノキ
 シ)-ピリジン - 3 - イル] -ヒドラジンを与えた。

40

【 0 2 7 2 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン -
 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) -
 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メ
 タノン

【化 9 9】



10

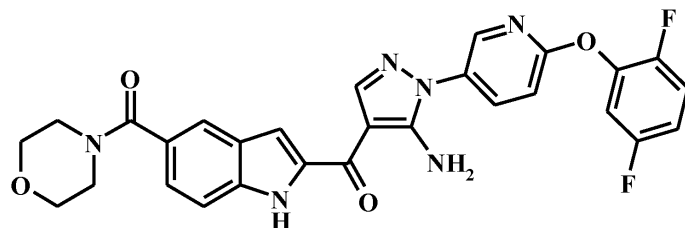
〔 6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル 〕 - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0 、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{34}H_{37}F_2N_6O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 675 、実測値 : 675 . 4

20

【 0 2 7 3 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 0 0】



30

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 5 - ジフルオロ - フェノキシ) - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 50 % で与えた。 1H -NMR (400 MHz , $CDCl_3$) ppm 9 . 28 (br . s . , 1 H) , 8 . 35 (s , 1 H) , 8 . 21 (s , 1 H) , 7 . 96 (d , J = 8 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 84 (s . , 1 H) , 7 . 47 - 7 . 51 (m , 1 H) , 7 . 41 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 33 (br . s . , 1 H) , 7 . 15 - 7 . 23 (m , 2 H) , 6 . 93 - 7 . 05 (m , 2 H) , 6 . 01 (br . s . , 2 H) , 3 . 51 - 3 . 75 (m , 8 H) MS $C_{29}H_{24}F_2N_5O_4$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 544 、実測値 : 545 . 2

40

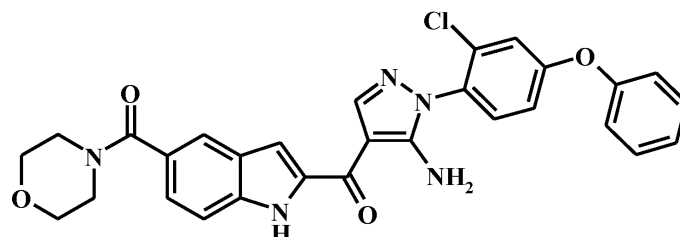
50

【 0 2 7 4 】

実施例 I - 1 4

[5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 1 0 1 】

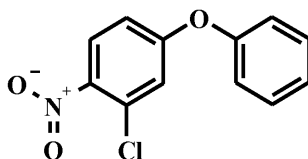


10

【 0 2 7 5 】

工程 1 : 2 - クロロ - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼン

【 化 1 0 2 】



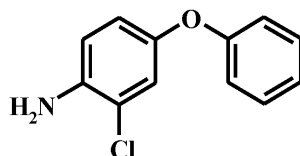
20

2 , 4 - ジクロロ - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いてフェノールと反応させて、2 - クロロ - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼンを与えた。MS $C_{12}H_9ClNO_3 [M^+]$ についての計算値 : 249、実測値 : 249

【 0 2 7 6 】

工程 2 : 2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミン

【 化 1 0 3 】



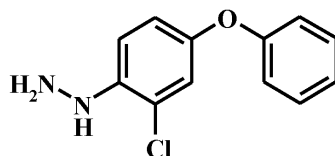
30

2 - クロロ - 1 - ニトロ - 4 - フェノキシ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを与えた。MS $C_{12}H_{11}ClNO [(M+H)^+]$ についての計算値 : 220、実測値 : 219 . 8

【 0 2 7 7 】

工程 3 : (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジン

【 化 1 0 4 】



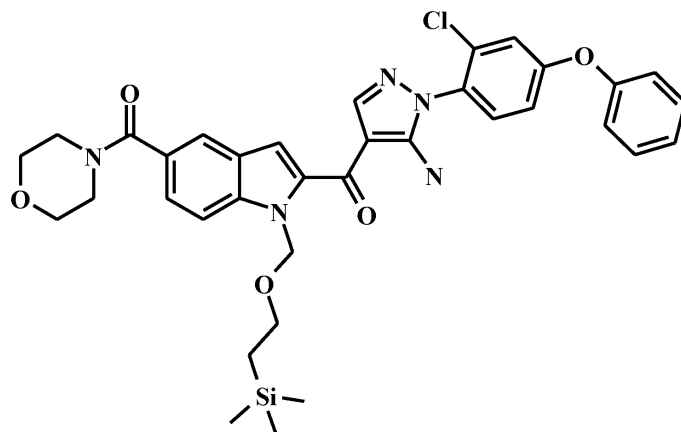
40

2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、(2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを与えた。

【 0 2 7 8 】

50

工程 4 : [5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン
【化 1 0 5】



10

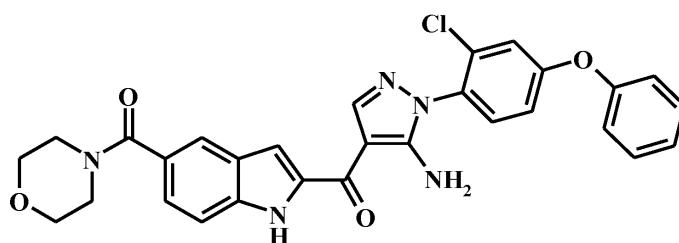
(2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、[5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS C₃₅H₃₉ClN₅O₅Si [(M + H) ⁺] についての計算値 : 672、実測値 : 672.6

20

【 0 2 7 9 】

工程 5 : [5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン
【化 1 0 6】

30



[5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び THF 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (20 当量) で処理して、[5 - アミノ - 1 - (2 - クロロ - 4 - フェノキシ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 25 % で与えた。 ¹ H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.32 (br. s., 1 H), 8.22 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.39 - 7.49 (m, 5 H), 7.35 (br. s., 1 H), 7.20 - 7.24 (m, 1 H), 7.17 (br. s., 1 H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 2 H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 5.85 (br. s., 2 H), 3.5

40

50

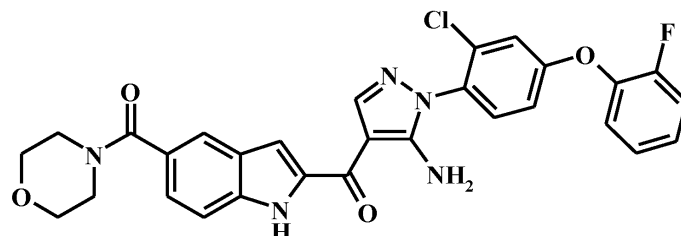
2 - 3 . 7 4 (m , 8 H) M S $C_{29}H_{25}ClN_5O_4 [(M+H)^+]$ についての計算値 : 542、実測値 : 542 . 0

【 0 2 8 0 】

実施例 I - 15

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 1 0 7 】

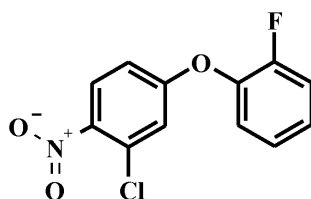


10

【 0 2 8 1 】

工程 1 : 2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - ニトロ - ベンゼン

【 化 1 0 8 】



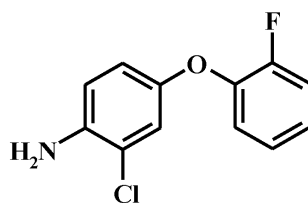
20

2 , 4 - ジクロロ - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 2 - フルオロ - フェノールと反応させて、2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - ニトロ - ベンゼンを与えた。MS $C_{12}H_7ClFNO_3 [M^+]$ についての計算値 : 267、実測値 : 267

【 0 2 8 2 】

工程 2 : 2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニルアミン

【 化 1 0 9 】



30

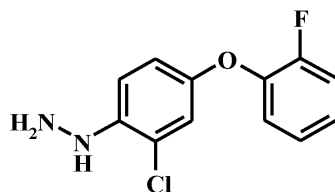
2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - 1 - ニトロ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニルアミンを与えた。MS $C_{12}H_{10}ClFNO [(M+H)^+]$ についての計算値 : 238、実測値 : 237 . 7

【 0 2 8 3 】

工程 3 : [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - ヒドラジン

40

【化 1 1 0】



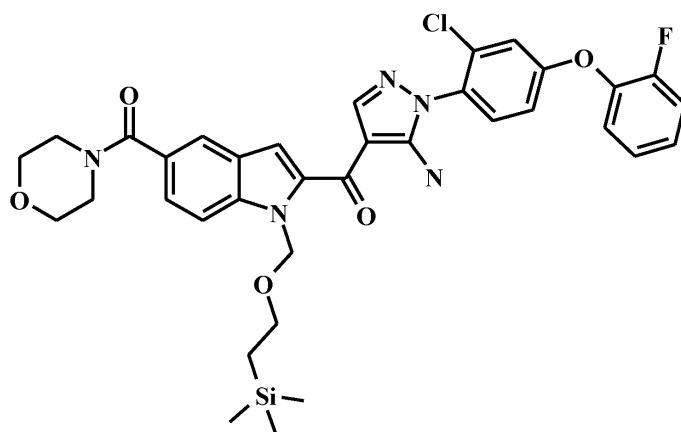
2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

10

【 0 2 8 4】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 1 1】



20

[2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{35}H_{38}ClFN_5O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 690、実測値 : 690.4

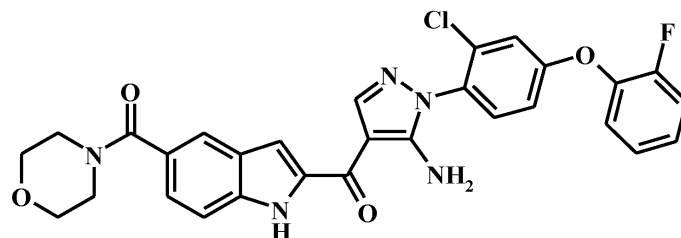
30

【 0 2 8 5】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

40

【化 1 1 2】



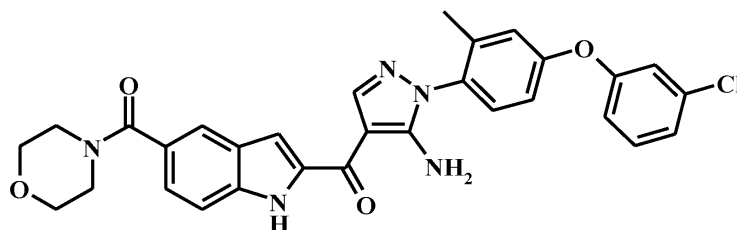
{ 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び T H F 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (2 0 当量) で処理して、{ 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを収率 2 3 % で与えた。¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) ppm 9 . 3 1 (b r . s . , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 4 9 (m , 5 H) , 7 . 3 4 (b r . s . , 1 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 1 4 (b r . s . , 1 H) , 6 . 9 9 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 5 . 8 4 (b r . s . , 2 H) , 3 . 5 2 - 3 . 7 4 (m , 8 H) M S C ₂₉ H ₂₄ C l F N ₅ O ₄ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 5 6 0 、実測値 : 5 6 0 . 3

【 0 2 8 6 】

実施例 I - 1 6

(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

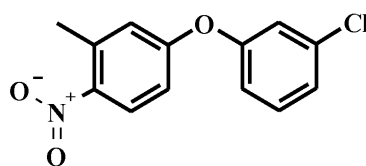
【化 1 1 3】



【 0 2 8 7 】

工程 1 : 4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン

【化 1 1 4】

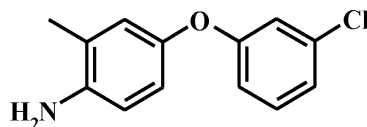


4 - クロロ - 2 - メチル - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 3 - クロロ - フェノールと反応させて、4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼンを与えた。M S C ₁₃ H ₁₁ C l N O ₃ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 2 6 4 、実測値 : 2 6 4 . 3。

【 0 2 8 8 】

工程 2 : 4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミン

【化 1 1 5】



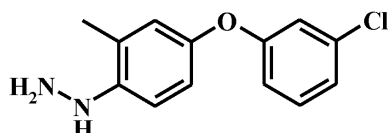
4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼンを、一般手順 B に要約した条件を用いて還元して、4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを与えた。MS $C_{13}H_{13}ClNO$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 234、実測値 : 234 . 3

10

【 0 2 8 9 】

工程 3 : [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジン

【化 1 1 6】



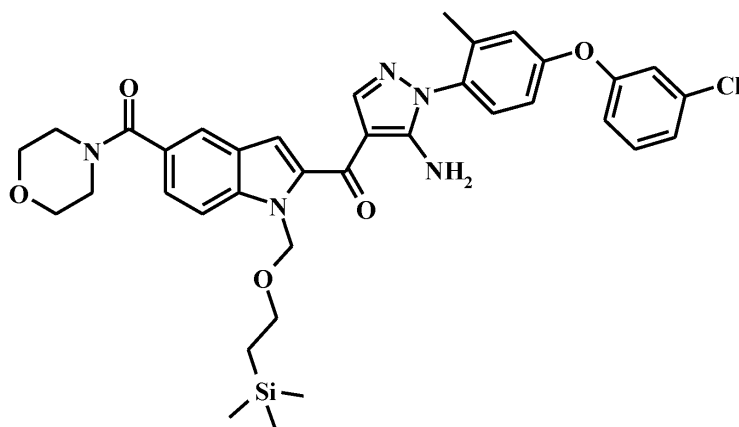
4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを、一般手順 C に要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

20

【 0 2 9 0 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 1 7】



30

[4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順 D に要約した条件を用いて 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを与えた。MS $C_{36}H_{41}ClN_5O_5Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 686、実測値 : 686 . 4。

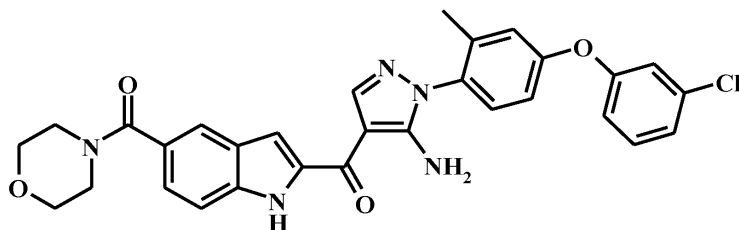
40

【 0 2 9 1 】

工程 5 : (2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル -

50

フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン
【化 1 1 8】



10

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順 E に要約した条件を用いてエチレンジアミン及び T H F 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (2 0 当量) で処理して、(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンを収率 2 3 % で与えた。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz, CDCl_3) ppm 9 . 3 3 (b r . s . , 1 H) , 8 . 2 1 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 4 9 (d , J = 8 . 5 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 8 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 7 . 1 5 (d , J = 8 . 2 \text{ Hz} , 1 H) , 7 . 0 6 (b r . s . , 1 H) , 7 . 0 2 (d , J = 1 . 6 \text{ Hz} , 1 H) , 6 . 9 5 - 6 . 9 8 (m , 2 H) , 5 . 7 7 (b r . s . , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 7 5 (m , 8 H) , 2 . 1 8 (s , 3 H) MS $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_4$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 5 5 6 、実測値 : 5 5 6 . 2

20

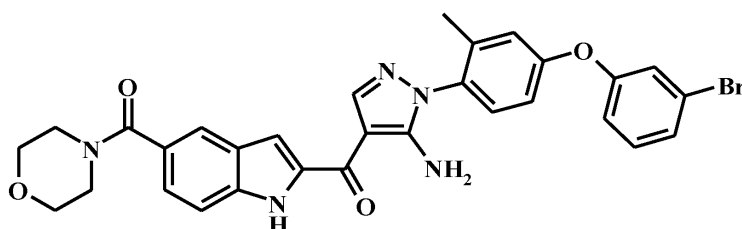
【 0 2 9 2 】

実施例 I - 1 7

(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

30

【化 1 1 9】

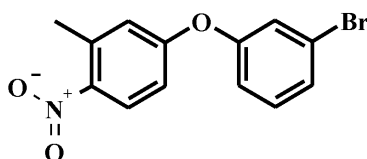


【 0 2 9 3 】

工程 1 : 4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン

40

【化 1 2 0】



4 - クロロ - 2 - メチル - ニトロベンゼンを、一般手順 A に要約した条件を用いて 3 - ブロモ - フェノールと反応させて、4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼンを与えた。

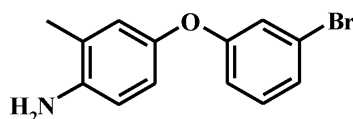
50

MS $C_{13}H_{11}BrNO_3$ $[(M+H)^+]$ についての計算値：310、実測値：310.3

【0294】

工程2： 4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミン

【化121】



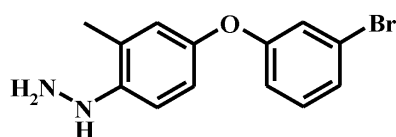
10

4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼンを、一般手順Bに要約した条件を用いて還元して、4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを与えた。MS $C_{13}H_{13}BrNO$ $[(M+H)^+]$ についての計算値：280、実測値：280.2

【0295】

工程3： [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジン

【化122】



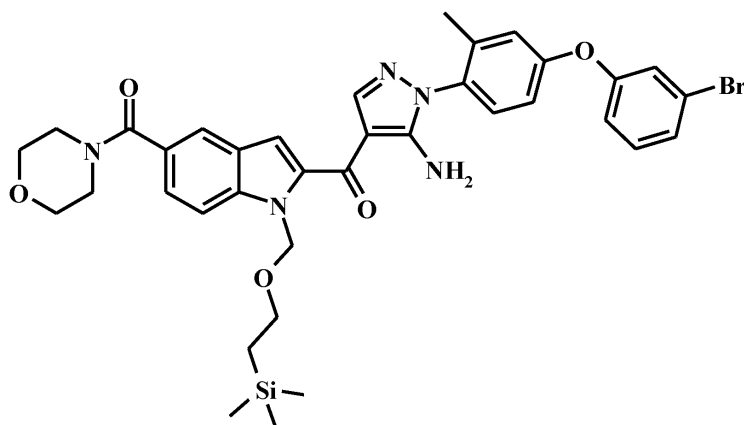
20

4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニルアミンを、一般手順Cに要約した条件を用いてジアゾ化及び還元して、[4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを与えた。

【0296】

工程4： {5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化123】



30

40

[4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - ヒドラジンを、一般手順Dに要約した条件を用いて3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例I - 30、工程5について記載したようにして調製し得る) と反応させて、{5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イ

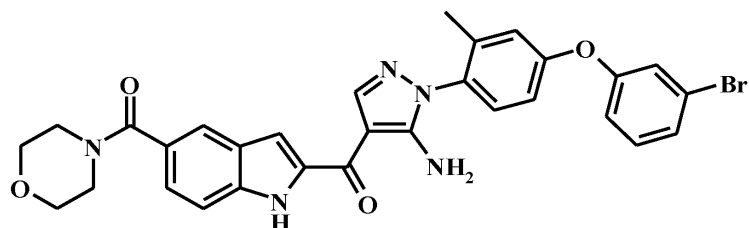
50

ル] - メタノンを与えた。MS $C_{36}H_{41}BrN_5O_5Si[(M+H)^+]$ についての計算値：732、実測値：732.4

【0297】

工程5： (2 - {5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノン

【化124】



10

{5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノンを、一般手順Eに要約した条件を用いてエチレンジアミン及びTHF中のテトラブチルアンモニウムフルオリド(20当量)で処理して、(2 - {5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - ブロモ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1H - インドール - 5 - イル) - モルホリン - 4 - イル - メタノンを収率22%で与えた。¹H - NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 9.38(br.s., 1H), 8.21(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.48(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.26 - 7.36(m, 4H), 7.21 - 7.24(m, 1H), 6.95 - 7.01(m, 3H), 5.77(br.s., 2H), 3.60 - 3.75(m, 8H), 2.15(s, 3H) MS $C_{30}H_{27}BrN_5O_4[(M+H)^+]$ についての計算値：602、実測値：602.2

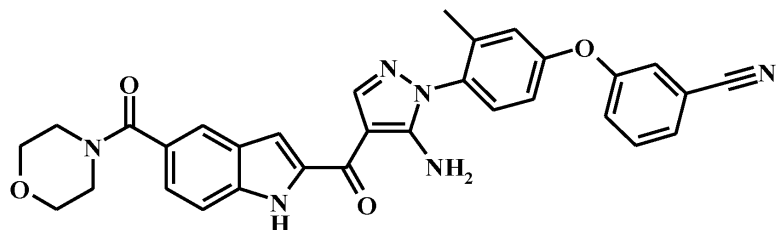
20

【0298】

実施例I - 18

3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化125】

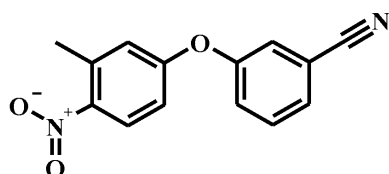


40

【0299】

工程1： 3 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化126】



50

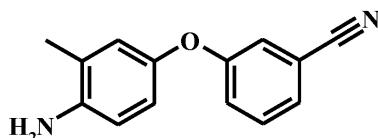
D M F (1 0 0 m L) 中、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン (1 3 . 1 g、8 4 m m o l)、3 - ヒドロキシベンゾニトリル (1 0 g、8 4 m m o l) 及び $C s_2 C O_3$ (3 0 . 1 g、9 2 m m o l) の混合物を、1 2 0 において3時間加熱した。E t ₂ O を添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させて3 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (1 9 . 2 g、9 0 %) を与えた。¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 8 . 0 9 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 1 - 7 . 7 7 (m , 2 H) , 7 . 6 2 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 4 8 - 7 . 5 5 (m , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 0 4 (d d , J = 8 . 9 , 2 . 9 H z , 1 H) M S C ₁₄ H ₁₁ N ₂ O ₃ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 2 5 5、実測値 : 2 5 4 . 9

10

【 0 3 0 0 】

工程 2 : 3 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【 化 1 2 7 】



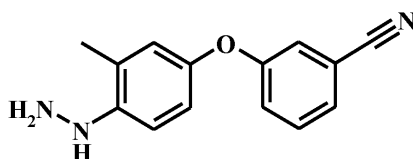
濃 H C l (3 5 m L) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (3 4 . 9 g、1 5 5 m m o l) の溶液を、M e O H (3 0 0 m L) 中、3 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (9 . 8 5 g、3 8 . 7 m m o l) の溶液に添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物を蒸発させ、残留物に 2 N N a O H を添加して塩基性にした。得られた混合物を E t O A c で4回抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄して乾燥させ (N a ₂ S O ₄)、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、3 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (4 . 6 g、5 3 %) を黒色液体として与えた。M S C ₁₄ H ₁₃ N ₂ O ([M + H] ⁺) についての計算値 : 2 2 5、実測値 : 2 2 5 . 0

20

【 0 3 0 1 】

工程 3 : 3 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【 化 1 2 8 】



30

水 (1 m L) 中、N a N O ₂ (3 4 0 m g、4 . 9 m m o l) の溶液を、4 において、3 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (1 g、4 . 4 6 m m o l)、濃 H C l (2 m L)、水 (4 m L) 及び M e O H (2 m L) の混合物に添加した。混合物を 3 0 分間撹拌した。濃 H C l (1 0 m L) 中、塩化スズ (I I) (4 . 2 3 g、2 2 m m o l) の溶液をゆっくり添加し、混合物を3時間撹拌した。M e O H (1 0 m L)、次いで 1 0 M N a O H (注意 : 発熱性) を添加した。混合物を冷却し、E t O A c 及び 1 0 M N a O H を添加した。有機相をブラインで洗浄し、蒸発させて粗 3 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (6 0 0 m g、5 6 %) を赤褐色油状物として与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。M S C ₁₄ H ₁₄ N ₃ O ([M + H] ⁺) についての計算値 : 2 4 0、実測値 : 2 2 2 . 9

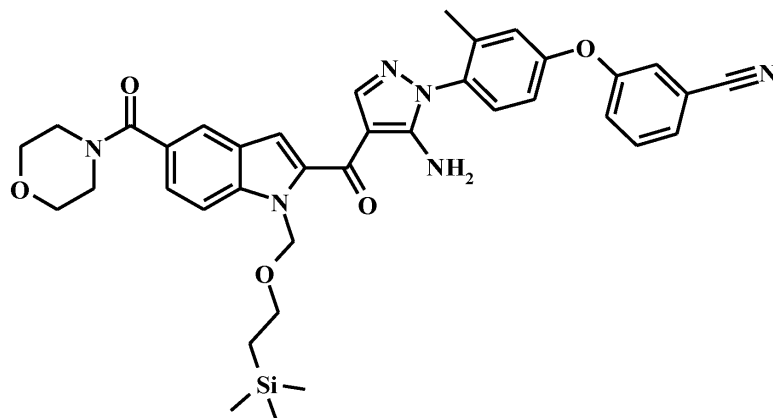
40

【 0 3 0 2 】

工程 4 : 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

50

【化 1 2 9】



10

3 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (2 9 7 mg、 1 . 2 4 mmol)、 (E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0、工程 5 について記載したようにして調製し得る ; 3 0 0 mg、 0 . 6 2 mmol) 及び E t O H (5 mL) の混合物を、 7 8 において 1 6 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (1 0 1 mg、 2 4 %) を泡状物として与えた。 $^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz, CDCl_3) ppm 8 . 0 2 (s, 1 H), 7 . 8 4 (s, 1 H), 7 . 6 4 (d, $J = 8 . 5$ Hz, 1 H), 7 . 4 3 - 7 . 5 5 (m, 3 H), 7 . 3 9 (d, $J = 8 . 5$ Hz, 1 H), 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (m, 2 H), 7 . 2 5 (s, 1 H), 7 . 0 5 (s, 1 H), 7 . 0 0 (dd, $J = 8 . 5$, 2 . 8 Hz, 1 H), 5 . 9 8 (s, 2 H), 5 . 8 2 (br . s . , 1 H), 3 . 7 4 (br . s . , 7 H), - 0 . 1 1 (s, 9 H) MS $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) についての計算値 : 6 7 7、実測値 : 6 7 7 . 1

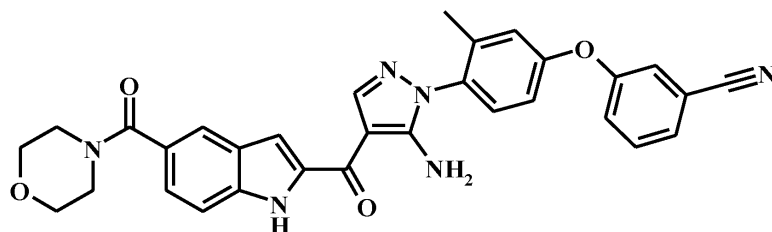
20

30

【 0 3 0 3】

工程 5 : 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化 1 3 0】



40

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (4 6 mg、 0 . 0 6 8 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M ; 1 . 4 mL、 1 . 4 mmol)、エチレンジアミン (4 0 . 8 mg、 0 . 6 8 mmol) 及び THF (2 mL) の混合物を、 7 0 において週末にかけて加熱した。溶媒を蒸発させ、E t O A c を添加した。混合物を NH_4Cl 水溶液で洗浄し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた E t O A c 溶液を NH_4C

50

1 水溶液で洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (16 mg、43%) を明黄色泡状物として与えた。 ^1H - NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 9.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.48 - 7.66 (m, 6H), 7.41 - 7.47 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.17 (d, $J = 2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J = 8.6, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.85 (br. s., 8H), 2.33 (s, 3H) MS $\text{C}_{31}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_4$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) についての計算値: 547、実測値: 547.1

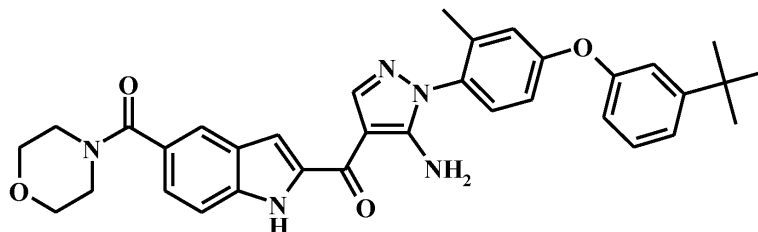
10

【0304】

実施例 I - 19

{5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化131】

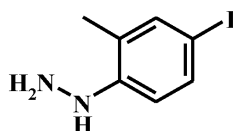


20

【0305】

工程 1: (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニル) - ヒドラジン

【化132】



30

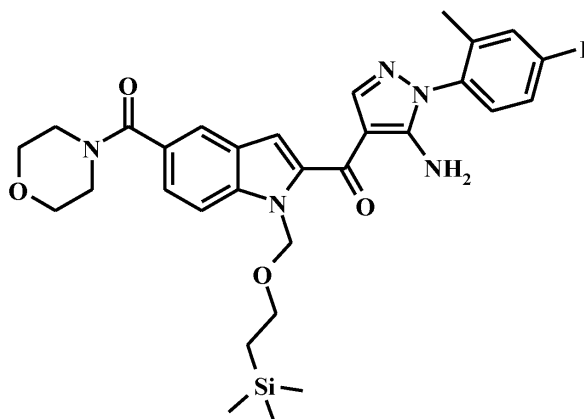
水 (30 mL) 中、 NaNO_2 (2.96 g、42.9 mmol) の溶液を、-5 において、4 - ヨード - 2 - メチル - アニリン (Aldrich より入手可能; 5 g、21.5 mmol) と HCl (30 mL) の混合物に添加した。混合物を -5 において 45 分間攪拌した。塩化スズ (II) 二水和物 (24.1 g、107 mmol) を添加し、混合物を 30 分間攪拌した。 NaOH 水溶液を添加して混合物をアルカリ性にした。固体を濾別し、クロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、(4 - ヨード - 2 - メチル - フェニル) - ヒドラジン (1 g、19%) を与えた。 ^1H - NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7.33 (dd, $J = 8.5, 2.1\text{ Hz}$, 1H), 7.23 (d, $J = 1.3\text{ Hz}$, 1H), 6.87 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 2.01 (s, 3H, 残留 EtOAc 溶媒からの CH_3 ピークと重複) MS $\text{C}_7\text{H}_9\text{IN}_2$ ($[\text{M} + \text{H}]^+$) についての計算値: 249、実測値: 231.8

40

【0306】

工程 2: [5 - アミノ - 1 - (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 3 3】



10

(4 - ヨード - 2 - メチル - フェニル) - ヒドラジン (411 mg、1.66 mmol)、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る；400 mg、0.83 mmol) 及び EtOH (5 mL) の混合物を、78 °C において 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、[5 - アミノ - 1 - (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン (471 mg、83%) を与えた。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8.00 (s, 1H), 7.82 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 7.68 - 7.75 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.79 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 7H), 3.45 - 3.54 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 0.79 - 0.90 (m, 2H), 0.12 (s, 9H). MS C₃₀H₃₆IN₅O₄Si ([M + H]⁺) についての計算値：686、実測値：685.9

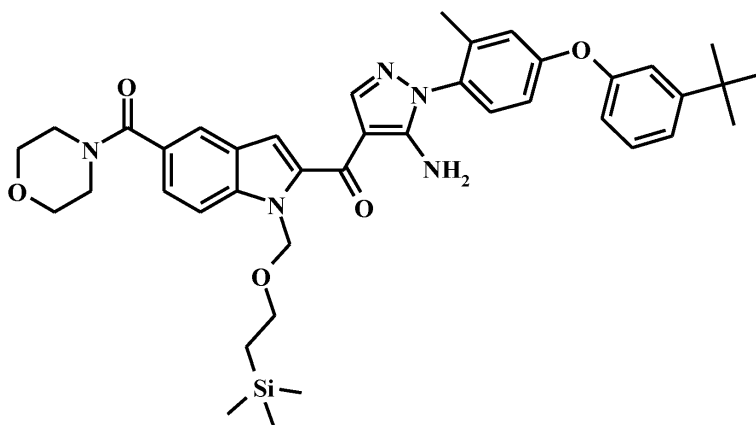
20

30

【0307】

工程 3：{5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 3 4】



40

DMSO (2 mL) 中、[5 - アミノ - 1 - (4 - ヨード - 2 - メチル - フェニル) - 1

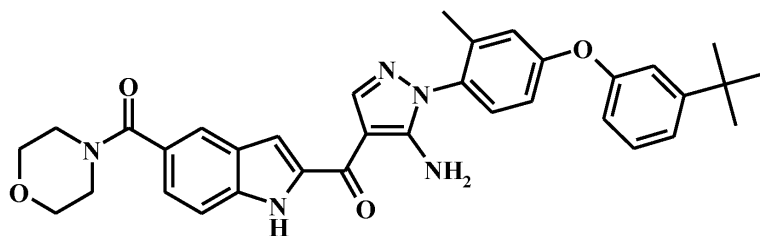
50

H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (6 0 mg、0 . 0 8 8 mmol)、N , N - ジメチルグリシン塩酸塩 (3 mg、0 . 0 2 2 mmol) 及び 3 - tert - ブチルフェノール (1 9 . 7 mg、0 . 1 3 mmol) の溶液に、リン酸カリウム (3 7 mg、0 . 1 7 5 mmol) 及びヨウ化銅 (I) (3 mg、0 . 0 1 6 mmol) を添加した。混合物を 8 0 °C において 1 6 時間加熱した。すべての試薬を更なる量添加し、混合物を 1 1 0 °C において 8 時間加熱した。混合物を E t O A c とブラインの間で分配し、有機相を蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (1 3 mg、2 1 %) を与えた。¹ H - N M R (3 0 0 MHz , C D C l ₃) ppm 7 . 9 9 (b r . s . , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 4 4 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 7 (m , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 2 H) , 7 . 1 5 (t , J = 2 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 8 3 - 6 . 9 6 (m , 2 H) , 5 . 9 7 (s , 2 H) , 5 . 7 8 (b r . s . , 2 H) , 3 . 7 4 (b r . s . , 8 H) , 3 . 4 7 - 3 . 5 5 (m , 2 H) , 2 . 1 7 (s , 2 H) , 0 . 8 1 - 0 . 8 9 (m , 2 H) , - 0 . 1 2 (s , 9 H) M S C ₄₀ H ₅₀ N ₅ O ₅ S i ([M + H] ⁺) についての計算値 : 7 0 8、実測値 : 7 0 8 . 2

【 0 3 0 8 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 1 3 5 】



{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (3 0 mg、0 . 0 4 2 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (T H F 中 1 M ; 1 mL、1 mmol)、エチレンジアミン (2 5 . 5 mg、0 . 4 2 mmol) 及び T H F (1 mL) の混合物を、7 0 °C において週末にかけて加熱した。溶媒を蒸発させて、E t O A c を添加した。混合物を N H ₄ C l 水溶液で洗浄し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた E t O A c 溶液を N H ₄ C l 水溶液で洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - tert - ブチル - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (1 4 mg、5 7 %) を明黄色油状物として与えた。¹ H - N M R (3 0 0 MHz , C D C l ₃) ppm 9 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 8 6 (s , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 5 2 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (m , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 2 5 (m , 1 H) , 7 . 1 5 (t , J = 1 . 9 Hz , 1 H) , 7 . 0 1 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 8 3 - 6 . 9 7 (m , 2 H) , 5 . 8 0 (s , 2 H) , 3 . 7 3 (b r . s . , 9 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) , 1 . 3 4 (s , 9 H) M S C ₃₄ H ₃₆ N ₅ O ₄ ([M + H] ⁺) についての計算値 : 5 7 8、実

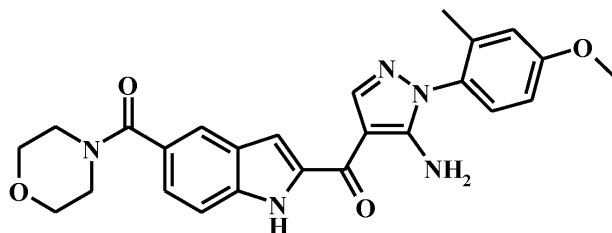
測値：578.2

【0309】

実施例 I - 20

[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化136】

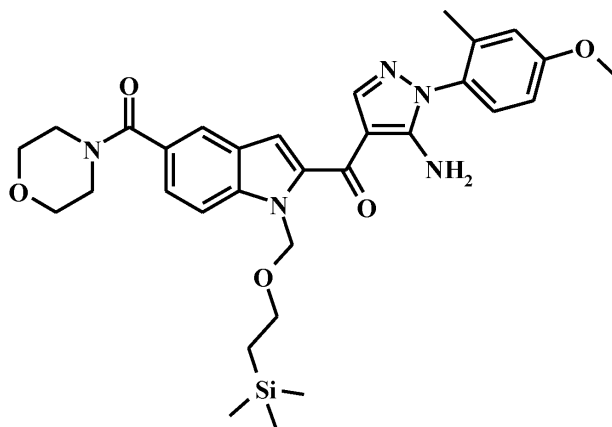


10

【0310】

工程1：[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化137】



20

30

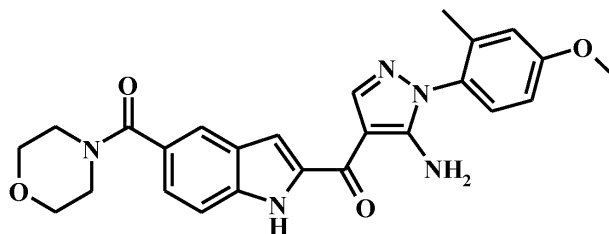
(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-ヒドラジン塩酸塩 (ALFA AESAR, 26 Parkridge Road, Ward Hill, MA 01835-8099, USAより購入し得る；391mg、2.07mmol)、(E)-3-ジメチルアミノ-2-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-カルボニル]-アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程5について記載したようにして調製し得る；500mg、1.04mmol) 及び EtOH (10mL) の混合物を、80℃において一晩撹拌した。溶媒を減圧下に除去して、[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン (80mg、13%) を与えた。MS $C_{31}H_{40}N_5O_5Si$ [(M+H)⁺] についての計算値：590、実測値：590.1

40

【0311】

工程2：[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化 1 3 8】



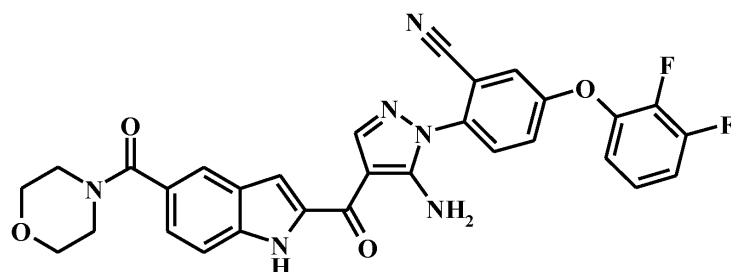
[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-
 -イル]-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エ
 トキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(70mg、0.119mmol)
 、テトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M; 2.4mL、2.4mmol)、エチ
 レンジアミン(71.3mg、1.19mmol)及びTHF(1mL)の混合物を、70にお
 いて一晩加熱した。更なるテトラブチルアンモニウムフルオリド(THF中1M; 2mL、
 2mmol)を添加し、混合物を2時間撹拌した。EtOAcを添加して、混合物をブライン
 で洗浄した。有機層を乾燥させて(Na_2SO_4)濾過し、蒸発させた。残留物をクロマ
 トグラフィー(シリカゲル)により精製して、[5-アミノ-1-(4-メトキシ-2-
 メチル-フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[5-(モルホリン-4-カルボ
 ニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン(25mg、46%)を明褐色粉末として
 与えた。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) ppm 9.36(s, 1H), 8.
 21(s, 1H), 7.81-7.90(m, 1H), 7.48-7.53(m, 1H)
 , 7.40-7.45(m, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 6.85-6.
 95(m, 2H), 5.73(s, 2H), 3.88(s, 3H), 3.75(br.s
 , 8H), 2.18(s, 3H) MS $\text{C}_{35}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$]につ
 いての計算値: 460、実測値: 460.0

【0312】

実施例I-21

2-{5-アミノ-4-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-
 -カルボニル]-ピラゾール-1-イル}-5-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-
 ベンズニトリル

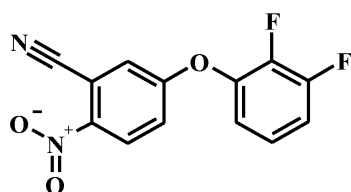
【化 1 3 9】



【0313】

工程1: 5-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-ニトロ-ベンズニトリル

【化 1 4 0】



10

20

30

40

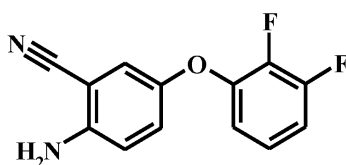
50

D M F (5 0 m L) 中、2 - シアノ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (6 . 4 2 g 、 3 8 . 4 m m o l) 、 2 , 3 - ジフルオロフェノール (5 g 、 3 8 . 4 m m o l) 及び Cs_2CO_3 (1 8 . 8 g 、 5 7 . 7 m m o l) の混合物を、1 2 0 °C において3 時間加熱した。Et O A c を添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 2 0 % Et O A c / ヘキサン) により精製して、5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ニトロ - ベンゾニトリル (6 . 0 g 、 5 6 %) を黄色固体として与えた。 1H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) ppm 8 . 4 0 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 9 7 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 1 - 7 . 5 6 (m , 1 H) , 7 . 4 7 (d d d d , J = 1 0 . 2 , 8 . 6 , 7 . 2 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (t d d , J = 8 . 4 , 8 . 4 , 6 . 1 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 2 - 7 . 3 0 (m , 1 H)

10

【 0 3 1 4 】

工程 2 : 2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル
【 化 1 4 1 】



20

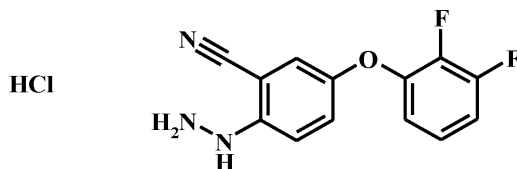
濃 H C l (5 m L) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (6 . 1 3 g 、 2 7 . 2 m m o l) の溶液を、Me O H (1 0 0 m L) 中、5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ニトロ - ベンゾニトリル (2 . 5 g 、 9 . 0 5 m m o l) の溶液に添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物を蒸発させ、残留物に 2 N N a O H を添加して塩基性にした。得られた混合物を Et O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 2 0 % Et O A c / ヘキサン) により精製して、2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (1 . 1 3 g 、 5 1 %) を褐色油状物として与えた。 1H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) ppm 7 . 2 4 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 1 0 - 7 . 2 0 (m , 3 H) , 6 . 8 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 2 - 6 . 7 9 (m , 1 H) , 6 . 0 4 (s , 2 H)

30

【 0 3 1 5 】

工程 3 : 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドラジノ - ベンゾニトリル
塩酸塩

【 化 1 4 2 】



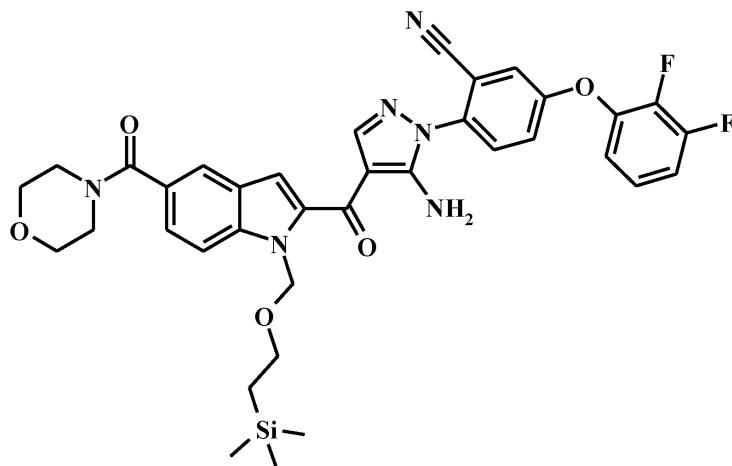
40

水 (0 . 3 m L) 中、 $NaNO_2$ (1 0 2 m g 、 1 . 5 m m o l) の溶液を、2 - アミノ - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (0 . 3 g 、 1 . 2 2 m m o l) 、濃 H C l (2 . 8 m L) 及び Me O H (2 . 8 m L) の混合物に添加した。混合物を - 5 °C において4 5 分間撹拌した。H C l (2 m L) 及び水 (0 . 1 m L) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (1 . 3 7 g 、 6 . 1 m m o l) の溶液を添加し、混合物を1 時間撹拌した。混合物を蒸発させ、固体を濾別し減圧下で乾燥させて、5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドラジノ - ベンゾニトリル塩酸塩 (2 0 3 m g 、 5 6 %) を与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0 3 1 6 】

50

工程 4 : 2 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル
【化 1 4 3】



10

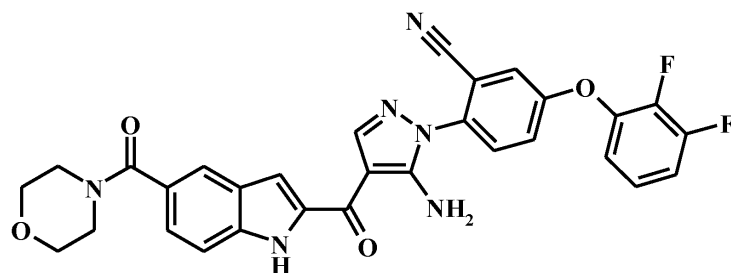
5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドラジノ - ベンゾニトリル塩酸塩 (203 mg、0.78 mmol)、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したようにして調製し得る ; 250 mg、0.521 mmol)、 K_2CO_3 (215 mg、1.55 mmol) 及び EtOH (3 mL) の混合物を、80 °C において 12 時間撹拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、2 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (248 mg、69 %) を黄色泡状物として与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d_6) ppm 9.41 (br. s., 2 H), 8.83 (s, 1 H), 7.89 (dd, J = 9.4, 0.6 Hz, 1 H), 7.76 - 7.86 (m, 2 H), 7.60 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J = 9.4, 2.4 Hz, 1 H), 7.44 - 7.49 (m, 1 H), 7.19 - 7.33 (m, 3 H), 6.96 - 7.03 (m, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 3.48 - 3.67 (m, 8 H), 3.40 - 3.47 (m, 2 H), 0.70 - 0.76 (m, 2 H), -0.22 (s, 9 H)
【0317】

20

30

工程 5 : 2 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル
【化 1 4 4】

40



2 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチ

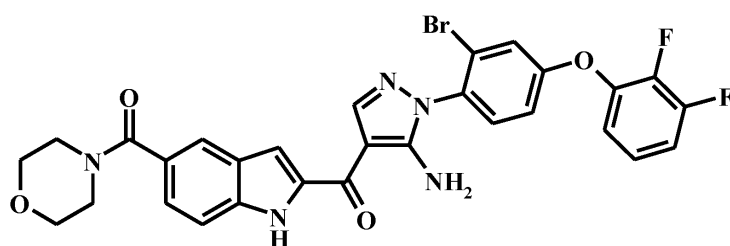
50

ルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (50 mg, 0.072 mmol)、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M; 0.7 mL, 0.7 mmol)、エチレンジアミン (21.5 mg, 0.36 mmol) 及び THF (1 mL) の混合物を、マイクロ波オープン内で 80 °C において 20 分間加熱した。更なる量のテトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M; 0.7 mL, 0.7 mmol) 及びエチレンジアミン (25 µL) を添加し、混合物をマイクロ波オープン内で 100 °C において 30 分間、次いで 110 °C において 30 分間加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、2 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (15 mg, 37 %) を、不純物を含有する固体として与えた。MS $C_30H_{23}F_2N_6O_4$ [(M + H)⁺] についての計算値: 569、実測値: 569.0【0318】

10

実施例 I - 22

{5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン
【化 145】



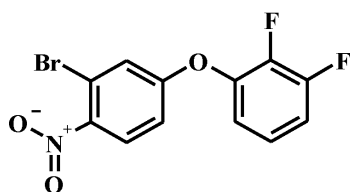
20

【0319】

工程 1: 2 - ブロモ - 4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 - ニトロ - ベンゼン

【化 146】

30



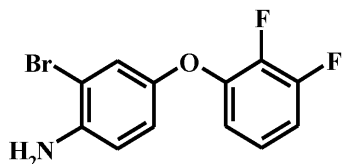
DMF (30 mL) 中、2 - ブロモ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (4.42 g, 20 mmol)、2, 3 - ジフルオロフェノール (1.91 g, 14.7 mmol) 及び Cs_2CO_3 (7.18 g, 22 mmol) の混合物を、120 °C において 3 時間加熱した。EtOAc を添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 10 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、2 - ブロモ - 4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 - ニトロ - ベンゼン (4.1 g, 70 %) を明黄色固体として与えた。

40

【0320】

工程 2: 2 - ブロモ - 4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニルアミン

【化 1 4 7】



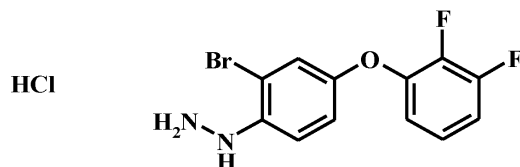
濃 HCl (5 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (4.1 g、18.2 mmol) の溶液を、MeOH (100 mL) 中、2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-1-ニトロ-ベンゼン (2.0 g、6.1 mmol) の溶液に添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物を蒸発させ、残留物に 2N NaOH を添加して塩基性にした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0-20% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニルアミン (1.23 g、68%) を褐色油状物として与えた。MS C₁₂H₉BrF₂NO [(M + H)⁺] についての計算値：302、実測値：301.9

10

【0321】

工程 3： [2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニル]-ヒドラジン塩酸塩

【化 1 4 8】



20

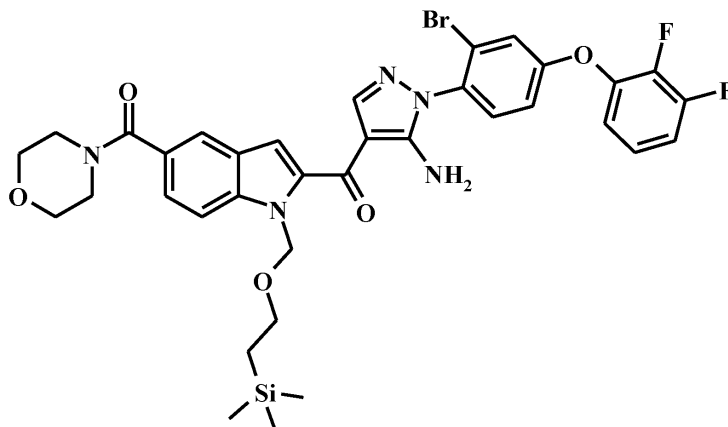
水 (0.5 mL) 中、NaNO₂ (168 mg、2.4 mmol) の溶液を、2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニルアミン (0.6 g、2 mmol)、濃 HCl (4.6 mL) 及び MeOH (4.6 mL) の混合物に添加した。混合物を -5 °C において 45 分間攪拌した。HCl (2 mL) 及び水 (0.1 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (2.26 g、10 mmol) の溶液を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、固体を濾別し減圧下で乾燥させて、[2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニル]-ヒドラジン塩酸塩 (630 mg、90%) を与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

30

【0322】

工程 4： {5-アミノ-1-[2-ブロモ-4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化 1 4 9】



10

〔 2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル 〕 - ヒドラジン塩
酸塩 (630 mg、2 mmol)、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4
- カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール
- 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30、工程 5 について記載したよう
にして調製し得る ; 483 mg、1 mmol)、 K_2CO_3 (415 mg、3 mmol) 及び EtOH
(3 mL) の混合物を、80 °C において 12 時間撹拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下
に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 % MeOH / CH_2Cl_2)
により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ -
フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 -
カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール -
2 - イル] - メタノン (396 mg、53 %) を明黄色泡状物として与えた。MS $C_{35}H_{37}BrF_2N_5O_5Si$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 754、実測値 : 754 . 1

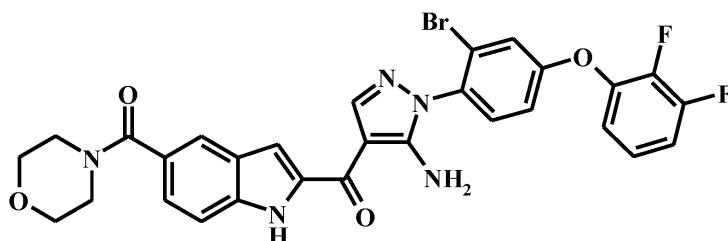
20

【 0 3 2 3 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ)
- フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル)
- 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

30

【化 1 5 0】



40

{ 5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン
(50 mg、0 . 066 mmol)、10 M HCl (2 mL) 及び EtOH (4 mL) の混合物を、
85 °C において 10 分間加熱した。溶媒を蒸発させて、EtOAc を添加した。混合物を
ブライン及び飽和 $NaHCO_3$ 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させて (Na_2SO_4)
濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 % MeOH /
 CH_2Cl_2) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [2 - ブロモ - 4 - (2 , 3 - ジフル
オロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリ
ン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (20 mg、48 %) を

50

黄色泡状物として与えた。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11.89 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (dd, $J = 5.6, 2.9\text{Hz}$, 2H), 7.49 - 7.57 (m, 2H), 7.31 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 3H), 7.13 - 7.27 (m, 2H), 7.10 (s, 2H), 3.48 - 3.69 (m, 8H) MS $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{BrF}_2\text{N}_5\text{O}_4$ [(M+H) $^+$] についての計算値: 622、実測値: 623

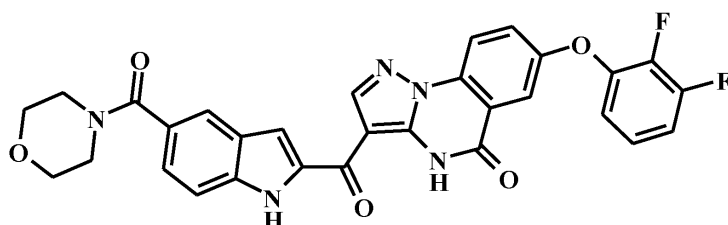
【0324】

実施例 I - 23

7 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - 4H - ピラゾロ[1, 5 - a]キナゾリン - 5 - オン

10

【化151】



20

2 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 5 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (実施例 I - 21、工程 5 に記載のようにして調製し得る; 20mg、0.035mmol)、ヒドリド (dimethylphosphinousacid-kP)[hydrogenbis(dimethylphosphinito-kP)]白金 (II) (Strem Chemicals, Inc., 7 Mulliken Way, Dexter Industrial Park, Newburyport, MA 01950-4098, USAより入手可能; 1.5mg)、水 (0.5mL) 及び EtOH (5mL) の混合物を、80℃において4時間加熱した。EtOAcを添加し、溶液をブラインで洗浄し、乾燥させて(Na_2SO_4)濾過した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3% MeOH/ CH_2Cl_2) により精製して、7 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 3 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - 4H - ピラゾロ[1, 5 - a]キナゾリン - 5 - オン (12mg、60%) とした。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) ppm 9.39 (br. s., 1H), 9.17 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (dd, $J = 9.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 7.36 - 7.50 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 1.5\text{Hz}$, 1H), 6.89 - 7.05 (m, 2H), 6.75 - 6.86 (m, 1H), 3.66 (br. s., 8H)

30

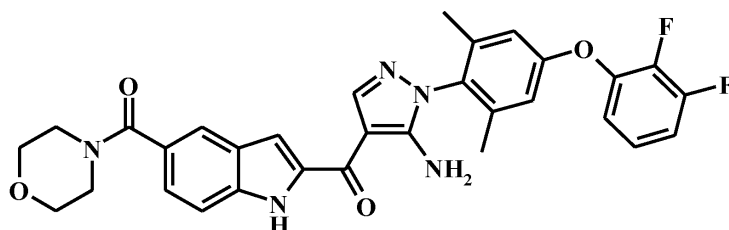
【0325】

実施例 I - 24

{5 - アミノ - 1 - [4 - (2, 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2, 6 - ジメチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - イル] - メタノン

40

【化152】

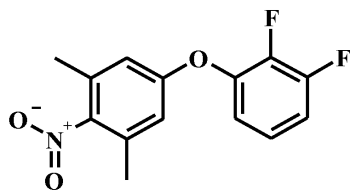


【0326】

50

工程 1 : 5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - ニトロ - ベンゼン

【化 1 5 3】



10

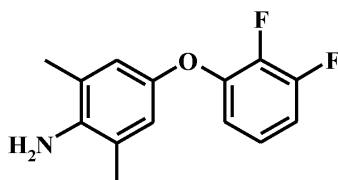
DMF (3 0 mL) 中、2 , 6 - ジメチル - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (2 . 4 9 g 、 1 4 . 7 mmol)、2 , 3 - ジフルオロフェノール (1 . 9 1 g 、 1 4 . 7 mmol) 及び Cs_2CO_3 (7 . 1 8 g 、 2 2 mmol) の混合物を、1 2 0 °C において 3 時間加熱した。EtOAc を添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 1 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (2 . 9 0 g 、 7 9 %) を明黄色固体として与えた。MS $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_3$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 2 8 0、実測値 : 2 7 9 . 8

【 0 3 2 7 】

工程 2 : 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミン

20

【化 1 5 4】



5 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 1 , 3 - ジメチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (3 . 8 g 、 1 3 . 5 mmol)、炭素上のパラジウム (1 0 % ; 0 . 3 g)、濃 HCl (5 mL) 及び MeOH (7 0 mL) の混合物を、一晩水素化した。溶媒を蒸発させ、2 N NaOH 溶液を添加して混合物を塩基性にした。EtOAc を添加し、混合物をブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 2 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミン (1 . 0 g 、 7 7 %) を与えた。 ^1H -NMR (4 0 0 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7 . 0 0 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 6 . 5 7 - 6 . 6 9 (m , 3 H) , 4 . 5 0 (s , 2 H) , 2 . 0 8 (s , 6 H)

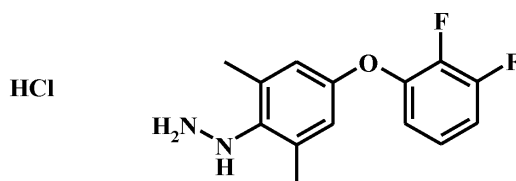
30

【 0 3 2 8 】

工程 3 : [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - ヒドラジン塩酸塩

40

【化 1 5 5】



水 (0 . 3 mL) 中、 NaNO_2 (1 0 1 mg 、 1 . 4 4 mmol) の溶液を、- 5 °C において

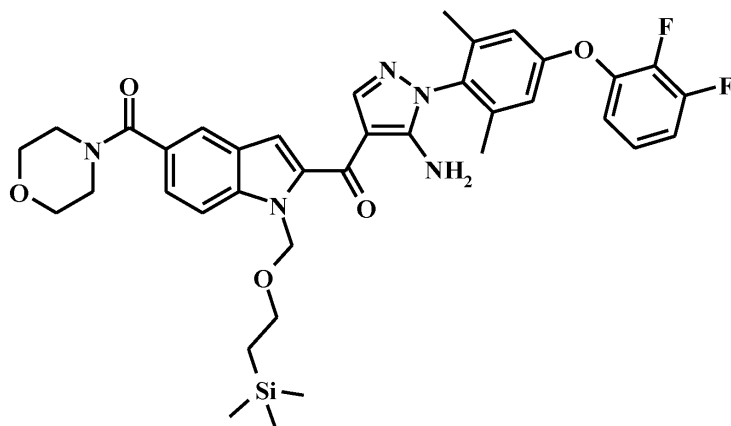
50

、 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニルアミン (0 . 3 g 、 1 . 2 mmol) 、 濃 HCl (2 . 3 mL) 及び MeOH (2 . 3 mL) の混合物に添加した。混合物を - 5 において 1 時間攪拌した。HCl (2 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (1 . 36 g 、 6 mmol) の溶液を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、固体を濾別し減圧下で乾燥させて [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - ヒドラジン塩酸塩 (317 mg 、 88 %) を与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0329 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【 化 156 】

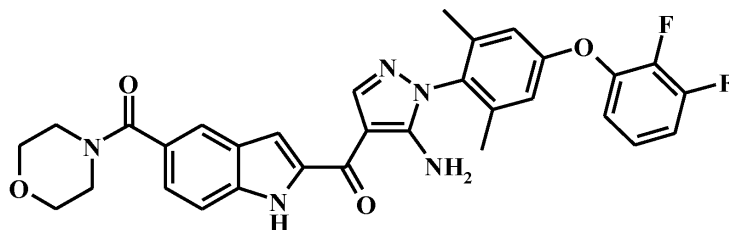


[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - ヒドラジン塩酸塩 (317 mg 、 1 . 2 mmol) 、 (E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 30 、 工程 5 について記載したようにして調製し得る ; 362 mg 、 0 . 75 mmol) 、 K_2CO_3 (311 mg 、 2 . 5 mmol) 及び EtOH (3 mL) の混合物を、 80 において 12 時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 3 % MeOH / CH_2Cl_2) により精製して、 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (140 mg 、 27 %) を黄色泡状物として与えた。MS $C_{37}H_{42}F_2N_5O_5Si$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 702 、 実測値 : 702 . 4

【 0330 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 5 7】



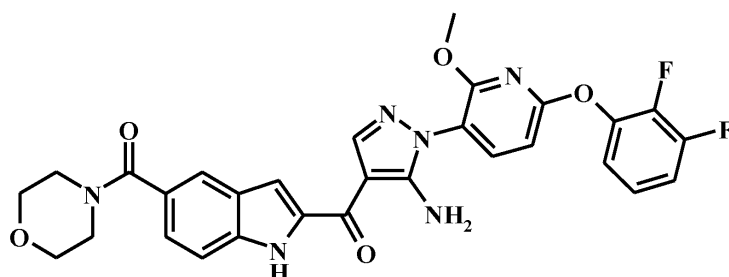
{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (90 mg、0 . 13 mmol)、濃 HCl (1 . 5 mL) 及び EtOH (3 mL) の混合物を、85 において5分間加熱した。EtOAcを添加し、混合物をブライン及び飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 % MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 , 6 - ジメチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (45 mg、61 %) を黄色泡状物として与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 11 . 90 (s, 1 H), 8 . 36 (s, 1 H), 7 . 78 (s, 1 H), 7 . 49 - 7 . 57 (m, 2 H), 7 . 24 - 7 . 40 (m, 3 H), 7 . 09 (t, J = 7 . 7 Hz, 1 H), 6 . 97 (s, 2 H), 6 . 92 (s, 2 H), 3 . 50 - 3 . 68 (m, 8 H), 2 . 01 (s, 6 H) MS C₃₁H₂₆F₂N₅O₄ [(M - H)⁺] についての計算値 : 570、実測値 : 570 . 1

【 0 3 3 1 】

実施例 I - 2 5

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

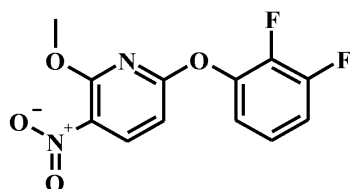
【化 1 5 8】



【 0 3 3 2 】

工程 1 : 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン

【化 1 5 9】



10

20

30

40

50

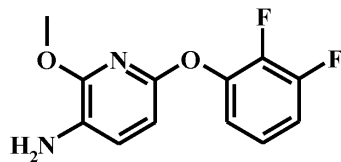
D M F (3 0 mL) 中、 6 - クロロ - 2 - メトキシ - 3 - ニトロピリジン (Oakwood Products, Inc., 1741 Old Dunbar Road, West Columbia, SC 29172, USAより入手可能 ; 3 g、 1 5 . 8 mmol)、 2 , 3 - ジフルオロフェノール (2 . 0 6 g、 1 5 . 8 mmol) 及び Cs_2CO_3 (7 . 7 3 g、 2 3 . 7 mmol) の混合物を、 1 2 0 °C において 3 時間加熱した。 E t O A c を添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 2 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン (2 . 2 6 g、 5 0 %) を明黄色固体として与えた。 $\text{MS} \quad \text{C}_{12}\text{H}_9\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4 [(\text{M} + \text{H}) ^ +]$ についての計算値 : 2 8 3、実測値 : 2 8 3

10

【 0 3 3 3 】

工程 2 : 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミン

【 化 1 6 0 】



20

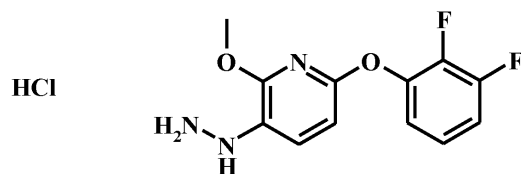
濃 H C l (2 mL) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (2 . 0 3 g、 9 mmol) の溶液を、 M e O H (3 0 mL) 中、 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - 3 - ニトロ - ピリジン (8 4 7 mg、 3 mmol) の溶液に添加し、混合物を一晩撹拌した。混合物に 2 N N a O H を添加して塩基性にし、得られた混合物を E t O A c で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 2 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミン (2 . 4 5 g、 7 2 %) を褐色油状物として与えた。 $\text{MS} \quad \text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2 [(\text{M} + \text{H}) ^ +]$ についての計算値 : 2 5 3、実測値 : 2 5 2 . 9

【 0 3 3 4 】

30

工程 3 : [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジン塩酸塩

【 化 1 6 1 】



40

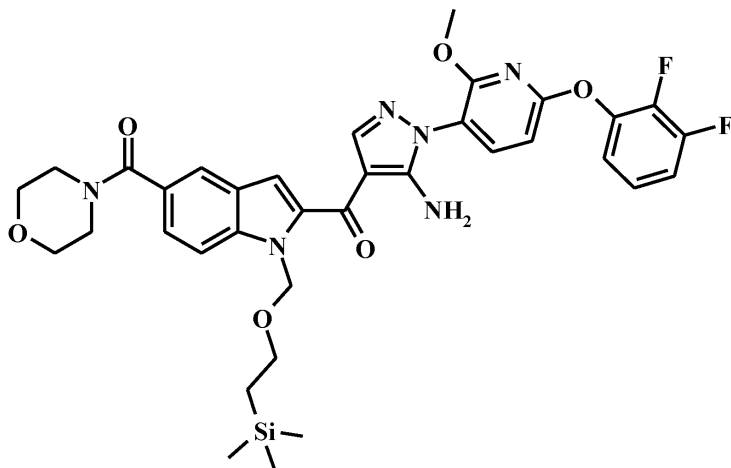
水 (0 . 2 mL) 中、 NaNO_2 (8 3 . 3 mg、 1 . 2 mmol) の溶液を、 6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミン (0 . 2 5 g、 0 . 9 9 mmol)、 H C l (2 mL) 及び M e O H (2 mL) の混合物に添加した。混合物を - 5 °C において 1 時間撹拌した。 H C l (1 . 5 mL) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (1 . 1 2 g、 5 mmol) の溶液を添加し、混合物を 1 時間撹拌した。固体を濾別し減圧下で乾燥させて、 [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - ヒドラジン塩酸塩 (2 5 7 mg、 8 5 %) を与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0 3 3 5 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキ

50

シ - ピリジン - 3 - イル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 -
カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール -
2 - イル] - メタノン
【化 1 6 2】



10

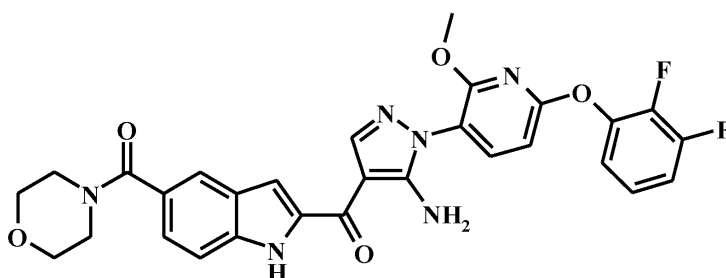
[6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] -
ヒドラジン塩酸塩 (2 5 7 mg、0 . 9 6 mmol)、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5
- (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル)
- 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0、工程 5 に
ついて記載したようにして調製し得る ; 2 9 0 mg、0 . 6 mmol)、 K_2CO_3 (2 4 9 mg
、1 . 8 mmol) 及び EtOH (3 mL) の混合物を、8 0 °C において 3 時間攪拌した。混合
物を冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 -
7 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 -
ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール -
4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル -
エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (2 4 0 mg、5 7 %) を与
えた。MS $C_{31}H_{32}BrF_2N_4O_4Si$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 7
0 5、実測値 : 7 0 5 . 2

20

30

【0336】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ
シ - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 -
カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン
【化 1 6 3】



40

{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリ
ジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニ
ル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル
] - メタノン (5 0 mg、0 . 0 7 mmol)、HCl (2 mL)、及び EtOH (4 mL) の混合
物を、8 5 °C において 1 0 分間加熱した。溶媒を蒸発させて、EtOAc を添加した。混

50

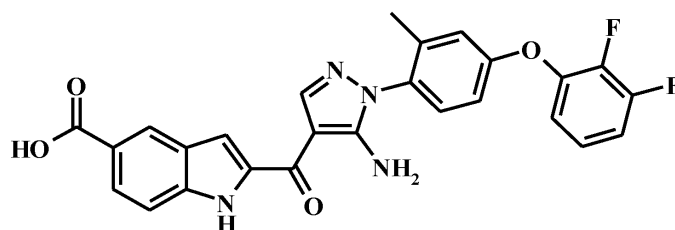
合物をブライン及び飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [6 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (32 mg、79 %) を黄色泡状物として与えた。 ^1H - NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 11.88 (s , 1 H) , 8.27 (s , 1 H) , 7.94 (d , $J = 8.0$ Hz , 1 H) , 7.77 (s , 1 H) , 7.48 - 7.54 (m , 2 H) , 7.37 - 7.46 (m , 1 H) , 7.28 - 7.34 (m , 3 H) , 7.09 (s , 2 H) , 6.84 (d , $J = 8.0$ Hz , 1 H) , 3.51 - 3.66 (m , 11 H) .

10

【 0337 】

実施例 I - 26

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸
【 化 164 】



20

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (実施例 I - 5、工程 5 について記載したようにして調製し得る ; 60 mg、0.108 mmol)、 NaOH (172 mg、4.3 mmol)、 EtOH (4 mL) 及び水 (2 mL) の混合物を、80 において一晩加熱した。反応混合物を 10 % HCl で酸性にし、 EtOAc で抽出した。 EtOAc 層を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させて、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (40 mg、76 %) を黄色固体として与えた。 ^1H - NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 10.23 (s , 1 H) , 8.64 (s , 1 H) , 8.28 (s , 1 H) , 8.09 (dd , $J = 8.7, 1.5$ Hz , 1 H) , 7.53 (d , $J = 8.7$ Hz , 1 H) , 7.46 (d , $J = 1.1$ Hz , 1 H) , 7.35 (d , $J = 8.5$ Hz , 1 H) , 7.00 - 7.16 (m , 4 H) , 6.87 - 6.98 (m , 2 H) , 5.85 (br . s . , 2 H) , 2.20 (s , 3 H) MS $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$ [($\text{M} + \text{H}$) $^+$] についての計算値 : 489、実測値 : 488.8

30

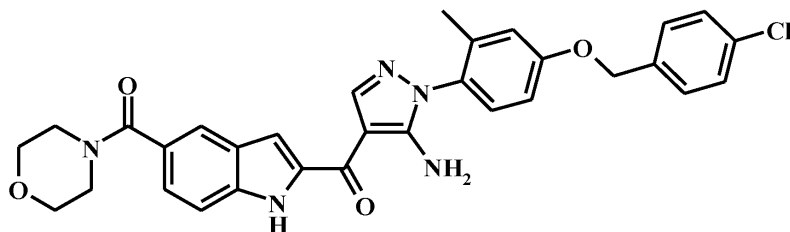
【 0338 】

実施例 I - 27

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

40

【化 1 6 5】

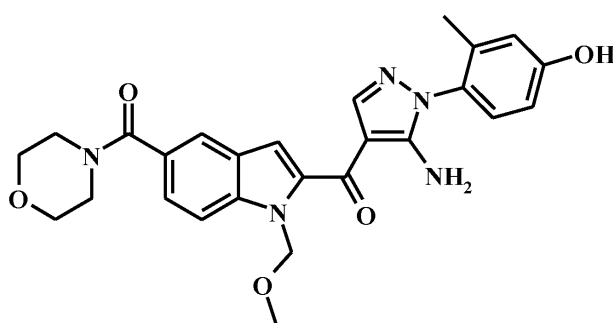


【 0 3 3 9】

10

工程 1 : [5 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [1 - メトキシメチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 6 6】



20

[5 - アミノ - 1 - (4 - メトキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (実施例 I - 20、工程 1 について記載したようにして調製し得る ; 150 mg、0.254 mmol) を、4 において、 CH_2Cl_2 (5 mL) 中、 BBr_3 (1 M ; 1.27 mL、1.27 mmol) と合わせた。冷却浴を除去し、反応物を一晩撹拌した。MeOH、ブライン及び EtOAc を添加した。有機層を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、[5 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [1 - メトキシメチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (52 mg、42%) を与えた。 ^1H - NMR (300 MHz, CDCl_3) ppm 7.95 (s, 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.62 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.44 (d, $J = 8.7\text{ Hz}$, 1 H), 7.20 - 7.32 (m, 1 H), 7.05 (d, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1 H), 6.57 - 6.68 (m, 2 H), 5.91 (s, 2 H), 5.79 (br. s., 2 H), 3.74 (br. s., 8 H), 3.45 (s, 5 H), 3.29 (s, 3 H), 2.01 (s, 3 H) MS $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 490、実測値 : 489.7

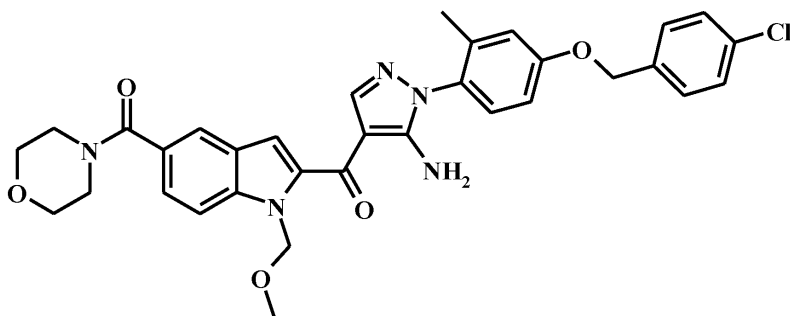
30

40

【 0 3 4 0】

工程 2 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [1 - メトキシメチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 6 7】



10

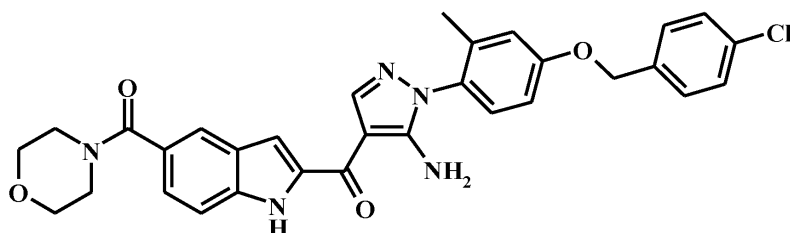
DMF (4 mL) 中、[5 - アミノ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [1 - メトキシメチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (50 mg、0.10 mmol)、4 - クロロ - ベンジルブロミド (25.1 mg、0.123 mmol) 及び K_2CO_3 (42.3 mg、0.31 mmol) の混合物を、室温で 24 時間撹拌した。EtOAc を添加し、混合物をブラインで洗浄した。有機相を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させて粗 {5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [1 - メトキシメチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (40 mg、64%) を与えた。この物質を、それ

20

【0 3 4 1】

工程 3: {5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 6 8】



30

{5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [1 - メトキシメチル - 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (20 mg、0.033 mmol)、10% 水性 HCl (1 mL) 及び EtOH (1 mL) の混合物を、80 °C において 1 時間加熱した。EtOAc を添加し、混合物をブラインで洗浄した。有機相を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、{5 - アミノ - 1 - [4 - (4 - クロロ - ベンジルオキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル} - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (7 mg、36%) を明黄色固体として与えた。 1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 9.34 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 - 7.42 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (br. s., 1H), 7.17 (s, 1H), 7.15 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 6.75 - 6.83 (m, 1H), 5.62 (s, 2H), 4.97 (s, 2H), 3.61 (br. s., 8H), 2.05 (s, 3H) MS $C_{31}H_{29}ClN_5O_5$

40

50

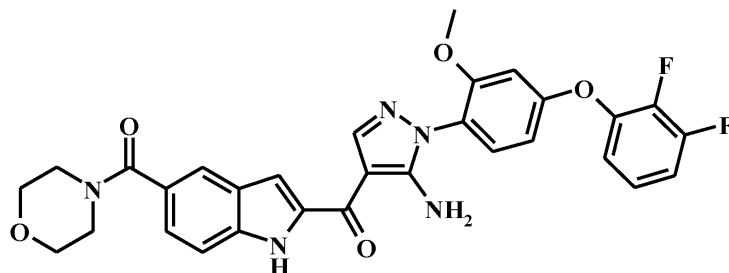
$5 O_4 [(M+H)^+]$ についての計算値：570、実測値：570.0

【0342】

実施例 I - 28

{5-アミノ-1-[4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-フェニル]-1H-ピラゾール-4-イル}-[5-(モルホリン-4-カルボニル)-1H-インドール-2-イル]-メタノン

【化169】

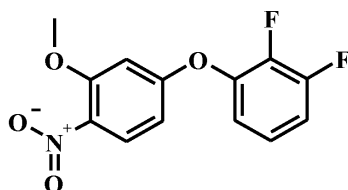


10

【0343】

工程1：4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-1-ニトロ-ベンゼン

【化170】



20

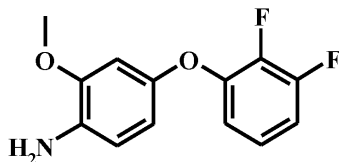
DMF中、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロ-ベンゼン(3g、17.4mmol)、2,3-ジフルオロフェノール(2.27g、17.4mmol)及び Cs_2CO_3 (6.81g、20.9mmol)の混合物を、120において3時間加熱した。混合物を冷却した。EtOAcを添加し、混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて(Na_2SO_4)濾過し、蒸発させて4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-1-ニトロ-ベンゼン(4.80g、98%)を黄色固体として与えた。

30

【0344】

工程2：4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-フェニルアミン

【化171】



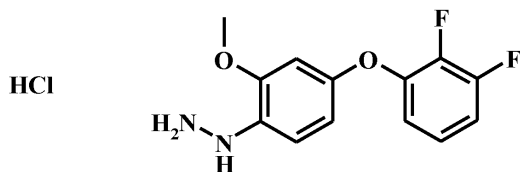
40

HCl(9mL)中、塩化スズ(II)二水和物(9.11g、40.4mmol)の溶液を、MeOH(100mL)中、4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-1-ニトロ-ベンゼン(3.8g、13.5mmol)の溶液に添加し、混合物を一晩攪拌した。混合物に2N NaOHを添加して塩基性にし、得られた混合物をEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、(Na_2SO_4)で乾燥させて濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、0-20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、4-(2,3-ジフルオロ-フェノキシ)-2-メトキシ-フェニルアミン(2.45g、72%)を黒色油状物として与えた。

【0345】

50

工程 3 : [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - ヒ
 ドラジン塩酸塩
 【化 1 7 2】

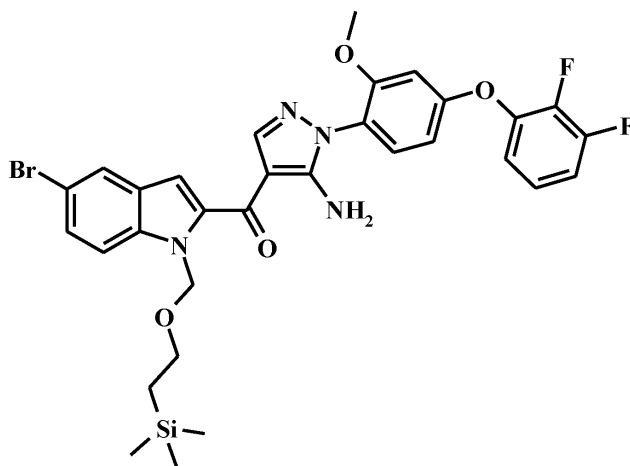


水 (2 mL) 中、 NaNO_2 (1 . 7 2 g、2 4 . 5 mmol) の溶液を、 - 5 において、
 4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニルアミン (0 . 9 g、
 3 . 6 mmol)、濃 HCl (2 . 3 mL) 及び MeOH (2 . 3 mL) の混合物に添加した。混
 合物を - 5 において 4 0 分間攪拌した。 HCl (2 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物
 (1 . 1 2 g、5 mmol) の溶液を添加し、混合物を 1 時間攪拌した。混合物を蒸発させ、
 固体を濾別し、減圧下で乾燥させて、[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 -
 メトキシ - フェニル] - ヒドラジン塩酸塩 (9 5 3 mg、8 8 %) を与えた。この物質を、
 それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0 3 4 6 】

工程 4 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキ
 シ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - プロモ - 1 - (2 - トリメチル
 シラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 7 3】

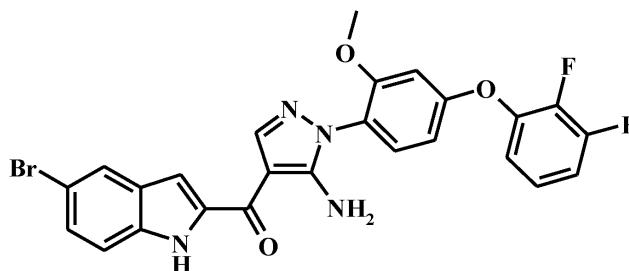


[4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - ヒドラジン
 塩酸塩 (9 5 3 mg、3 . 6 mmol)、(E) - 2 - [5 - プロモ - 1 - (2 - トリメチルシ
 ラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ
 - アクリロニトリル (中間体 2 について記載したようにして調製し得る ; 6 2 8 mg、1 .
 4 mmol)、 Cs_2CO_3 (9 6 7 mg、7 mmol) 及び EtOH (1 0 mL) の混合物を、8 0
 において 1 2 時間攪拌した。混合物を冷却し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロ
 マトグラフィー (シリカゲル、0 - 2 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、{
 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル
] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - プロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エ
 トキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (2 1 0 mg、2 2 %) を与え
 た。 $\text{MS } \text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{BrF}_2\text{N}_4\text{O}_4\text{Si} [(\text{M} + \text{H}) ^+]$ についての計算値 : 6 6
 9、実測値 : 6 6 9

【 0 3 4 7 】

工程 5 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキ

シ - フェニル } - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン
【化 1 7 4 】



10

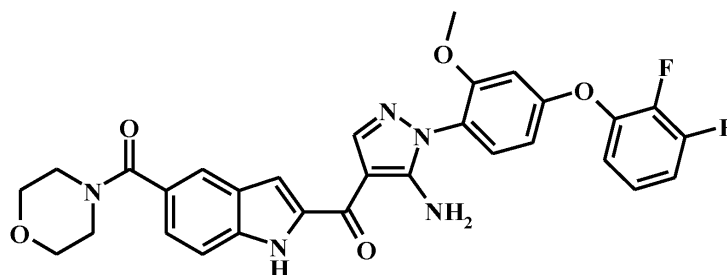
{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (2 1 0 mg、0 . 3 1 mmol)、濃 H C l (4 mL) 及び E t O H (1 2 mL) の混合物を、8 3 において 3 0 分間加熱した。C H ₂ C l ₂ を添加し、混合物をブライン及び飽和 N a ₂ C O ₃ 水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン (1 4 0 mg、8 3 %) を与えた。MS C ₂₅ H ₁₈ B r F ₂ N ₄ O ₃ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 5 4 1、実測値 : 5 4 0 . 8 N M R スペクトルが不純物の存在を示していたが、この物質をそれ以上精製することなくそのまま次の工程に用いた。

20

【 0 3 4 8 】

工程 6 : { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化 1 7 5 】



30

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - イル) - メタノン (7 0 mg、0 . 1 3 mmol)、P d (O A c) ₂ (2 . 9 mg、0 . 0 1 3 mmol)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (X a n t p h o s) (1 5 mg、0 . 0 2 6 mmol)、モルホリン (2 2 6 mg、2 . 6 mmol)、トリエチルアミン (0 . 2 mL) 及び D M F (2 mL) の混合物を、一酸化炭素でフラッシュした。一酸化炭素の風船を付けて、反応混合物を 9 0 において一晩加熱した。反応混合物を冷却した。C H ₂ C l ₂ を添加し、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 4 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (5 2 mg、7 0 %) を黄色油状物として与えた。MS C ₃₀ H ₂₆ F ₂ N ₅ O ₅ [(M +

40

50

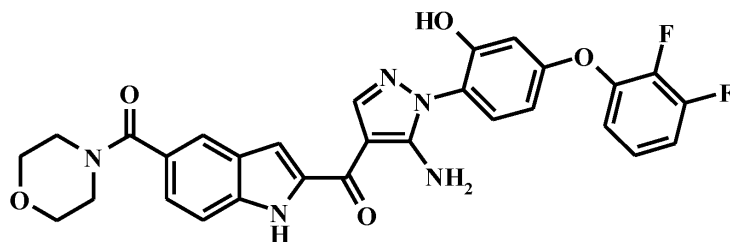
H) +] についての計算値 : 574、実測値 : 574.1

【0349】

実施例 I - 29

{ 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン

【化176】



10

CH₂Cl₂ (4 . 5 mL) 中、 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メトキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (実施例 I - 28、工程 6 について記載したようにして調製し得る ; 45 mg、0 . 079 mmol) の溶液を - 78 に冷却し、BBr₃ (2 M ; 200 μL、0 . 4 mmol) を添加した。冷却浴を除去し、混合物を 5 時間撹拌されるにまかせた。EtOAc を添加し、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 6 % MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、 { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - ヒドロキシ - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル } - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - メタノン (20 mg、46 %) を与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 11 . 82 - 11 . 94 (m, 1 H), 8 . 26 (s, 1 H), 7 . 78 (s, 1 H), 7 . 45 - 7 . 59 (m, 2 H), 7 . 25 - 7 . 42 (m, 5 H), 7 . 07 - 7 . 21 (m, 1 H), 6 . 58 - 6 . 72 (m, 3 H), 3 . 70 - 3 . 50 (m, 8 H)

20

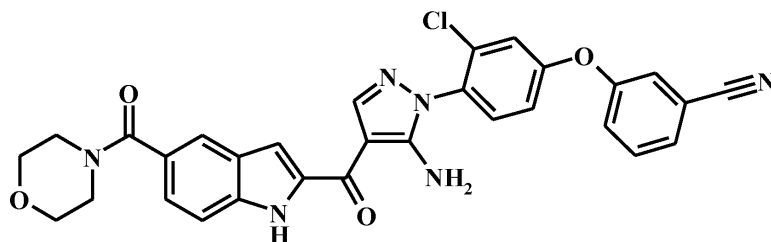
30

【0350】

実施例 I - 30

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化177】

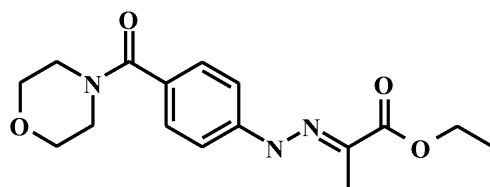


40

【0351】

工程 1 : 2 - { [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ヒドラゾノ } - プロピオン酸エチルエステル

【化 1 7 8】

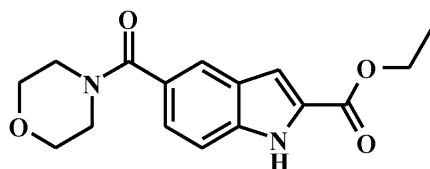


4 - { N ' - [1 - エトキシカルボニル - エト - (E) - イリデン] - ヒドラジノ } - 安息香酸 (Pierson, P. D. et al. J. Med. Chem. 2009, 52, 3855-3868 に記載されているようにして製造し得る ; 12.75 g、50.9 mmol)、モルホリン (4.88 g、56 mmol)、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (10.7 g、56 mmol) 及び DMF (51 mL) の混合物を 3 時間攪拌し、次いで 40 において減圧下に蒸発させた。EtOAc を添加し、得られた混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過して蒸発させ、粗 2 - { [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ヒドラゾノ } - プロピオン酸エチルエステル (17.5 g) を褐色泡状物として与え、推定純度 90 % であった。この物質を、それ以上精製することなくそのまま次の工程に用いた。

【 0 3 5 2 】

工程 2 : 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化 1 7 9】

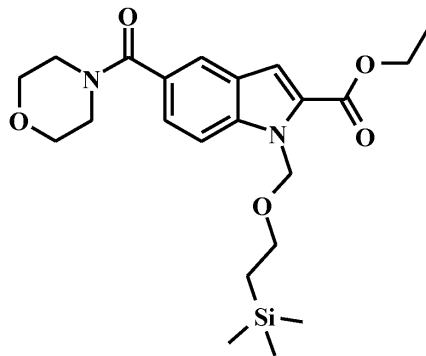


粗 2 - { [4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - フェニル] - ヒドラゾノ } - プロピオン酸エチルエステル (19 g、~ 53.5 mmol、純度 90 % と推定)、ポリリン酸 (272 g) 及びトルエン (70 mL) の混合物を、120 において 3 時間加熱し、次いで氷水 (500 mL) 中に注いだ。EtOAc (500 mL) を添加し、得られた混合物を 30 分間攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、20 - 80 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル (4.6 g、28 %) を与えた。¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm 12.09 (br. s., 1 H), 7.76 (s, 1 H), 7.49 (d, J = 8.7 Hz, 1 H), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 3.45 - 3.65 (m, 8 H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)

【 0 3 5 3 】

工程 3 : 5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシリニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチルエステル

【化 180】



10

水素化ナトリウム（60%分散液；147mg、3.7mmol）を、0 において、乾燥 THF（4mL）及びDMF（2mL）中、5-（モルホリン-4-カルボニル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（1.0g、3.3mmol）の溶液に少量ずつ添加した。混合物を0 において30分間攪拌した。（2-クロロメトキシ-エチル）-トリメチル-シラン（634mg、3.8mmol）を0 において添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。EtOAcを添加し、得られた混合物を水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させて（Na₂SO₄）濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、0-50% EtOAc / ヘキサン）により精製して、5-（モルホリン-4-カルボニル）-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（1.40g、98%）を黄色油状物として与えた。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）ppm 7.81（d, J = 0.8Hz, 1H）, 7.75（d, J = 8.8Hz, 1H）, 7.38-7.46（m, 2H）, 5.98（s, 2H）, 4.33（d, J = 7.0Hz, 2H）, 3.48-3.68（m, 7H）, 3.44（t, J = 7.9Hz, 3H）, 1.34（t, J = 7.0Hz, 3H）, 0.77（t, J = 7.9Hz, 2H）, -0.14（s, 9H）

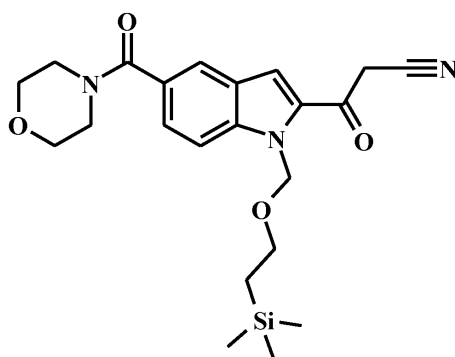
20

【0354】

工程4： 3-[5-（モルホリン-4-カルボニル）-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-1H-インドール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル

30

【化 181】



40

5-（モルホリン-4-カルボニル）-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシメチル）-1H-インドール-2-カルボン酸エチルエステル（800mg、1.85mmol）、CH₃CN（0.6mL、11.5mmol）及びTHF（20mL）の混合物を、-78 に冷却した。LDA（THF中2M；1.4mL、2.8mmol）を添加し、混合物を-78 において30分間攪拌した。飽和水性NH₄Clを添加した。混合物をEtOAc（350mL）で抽出した。有機層を乾燥させて（Na₂SO₄）濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、0-70% EtOAc / ヘキサン）により精製して、3-[5-（モルホリン-4-カルボニル）-1-（2-トリメチルシラニル-エトキシ

50

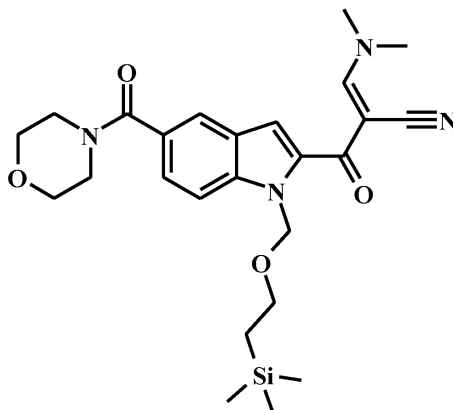
メチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル (4 2 0 mg、5 3 %) を与えた。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d_6) ppm 7 . 8 6 (d , J = 0 . 8 Hz, 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 8 Hz, 1 H) , 7 . 7 1 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (dd , J = 8 . 8 , 1 . 5 Hz, 1 H) , 5 . 9 5 (s , 2 H) , 4 . 7 7 (s , 2 H) , 3 . 4 5 - 3 . 6 6 (m , 1 0 H) , 0 . 7 4 - 0 . 8 2 (m , 2 H) , - 0 . 1 2 (s , 9 H)

【 0 3 5 5 】

工程 5 : (E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル

10

【 化 1 8 2 】



20

3 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル (1 . 7 1 g、4 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (1 . 9 g、1 5 . 9 mmol) 及びトルエン (3 1 . 7 mL) の混合物を、1 5 時間攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、4 0 - 9 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (1 . 5 1 g、7 8 %) を与えた。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz, DMSO - d_6) ppm 8 . 0 4 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d , J = 1 . 0 Hz, 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 5 Hz, 1 H) , 7 . 3 7 (dd , J = 8 . 5 , 1 . 5 Hz, 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 5 . 7 9 (s , 2 H) , 3 . 4 7 - 3 . 6 4 (m , 7 H) , 3 . 4 0 (s , 3 H) , 3 . 3 4 - 3 . 3 9 (m , 3 H) , 3 . 3 1 (s , 3 H) , - 0 . 1 3 (s , 9 H)

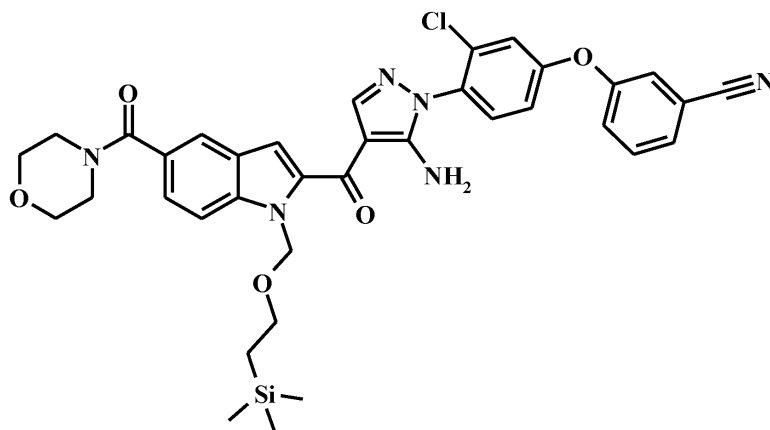
30

【 0 3 5 6 】

工程 6 : 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル

40

【化 183】



10

3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩 (中間体 1 について記載したようにして調製し得る ; 242mg、0.93mmol)、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (150mg、0.31mmol)、 Cs_2CO_3 (258mg、1.86mmol) 及び EtOH (80mL) の混合物を、80 °C において 2 時間加熱した。混合物を冷却し、 EtOAc を添加した。混合物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (201mg、93 %) を明黄色泡状物として与えた。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) ppm 7.97 (s, 1H), 7.79 - 7.82 (m, 1H), 7.63 - 7.76 (m, 4H), 7.59 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H), 7.48 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.5, 1.5\text{Hz}$, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.7, 2.6\text{Hz}$, 1H), 7.18 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.49 - 3.68 (m, 8H), 3.35 - 3.41 (m, 2H), -0.18 (m, 9H)

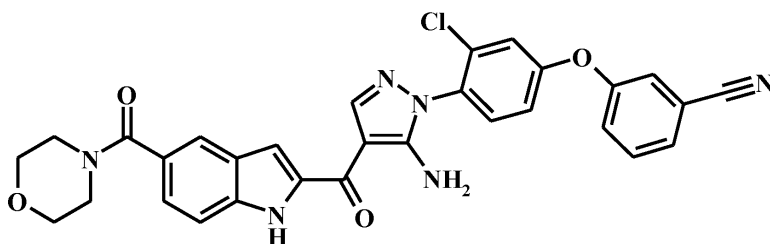
20

30

【0357】

工程 7 : 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化 184】



40

反応は 2 バッチで行った。精製のためにそれらのバッチを合わせた。

【0358】

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (50mg、0.072mmol)

50

)、濃HCl (1 mL) 及び EtOH (2 mL) の混合物を、還流下に15分間加熱した。混合物を蒸発させ、EtOAcを添加した。溶液をブライン及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させて(Na₂SO₄)濾過した。溶媒を減圧下に除去した。

【0359】

3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (150 mg、0.215 mmol)、濃HCl (3 mL) 及び EtOH (6 mL) の混合物を、還流下に15分間加熱した。混合物を蒸発させ、EtOAcを添加した。溶液をブライン及び飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機相を乾燥させて(Na₂SO₄)濾過した。溶媒を減圧下に除去した。

【0360】

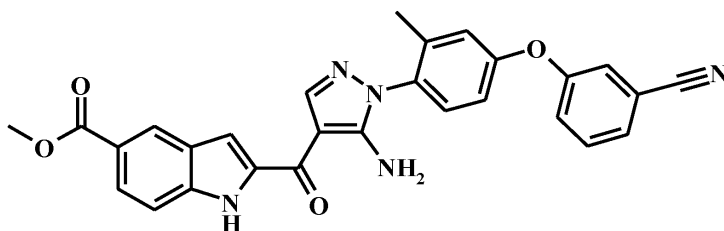
2回の反応からの残留物を合わせ、クロマトグラフィー(シリカゲル、0 - 3% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (118 mg、74%) を黄色泡状物として与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 11.88 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 - 7.72 (m, 4H), 7.47 - 7.55 (m, 4H), 7.31 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 3.47 - 3.67 (m, 8H)

【0361】

実施例 I - 31

2 - {5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル

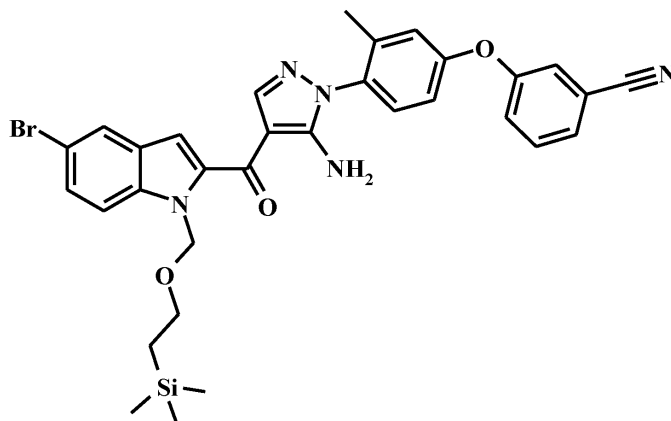
【化185】



【0362】

工程1: 3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化186】



10

20

30

40

50

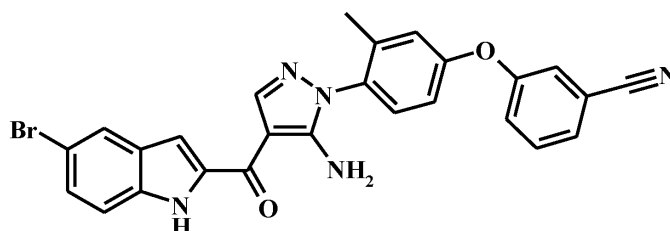
3 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (実施例 I - 18、工程 3 に記載したようにして調製し得る ; 840 mg、3.51 mmol)、(E) - 2 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル (中間体 2 について記載したようにして調製し得る ; 787 mg、1.76 mmol) 及び EtOH (35 mL) の混合物を、還流下に一晚加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、30% EtOAc / ヘキサン) により精製して、3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (745 mg、66%) を泡状物として与えた。

10

【 0363 】

工程 2 : 3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル

【 化 187 】



20

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (820 mg、1.28 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (THF 中 1 M ; 25.5 mL、25.5 mmol) 及びエチレンジアミン (767 mg、12.8 mmol) の混合物を、75 °C において 8 時間加熱した。水 (50 mL) を添加し、混合物を EtOAc (150 mL) で抽出した。EtOAc 層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル (308 mg、47%) を油状物として与えた。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 9.26 (br. s., 1H), 8.22 (s, 1H), 7.86 - 7.98 (m, 1H), 7.30 - 7.54 (m, 7H), 6.97 - 7.07 (m, 2H), 5.80 (s, 2H), 2.21 (s, 3H)

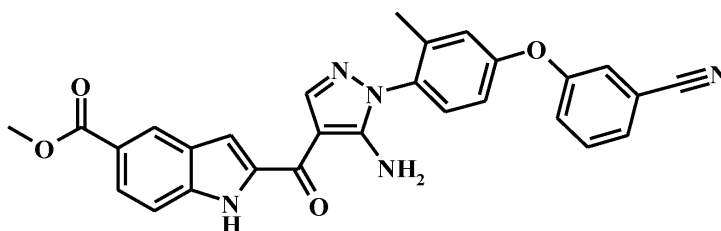
30

【 0364 】

工程 3 : 2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル

40

【 化 188 】



3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) -

50

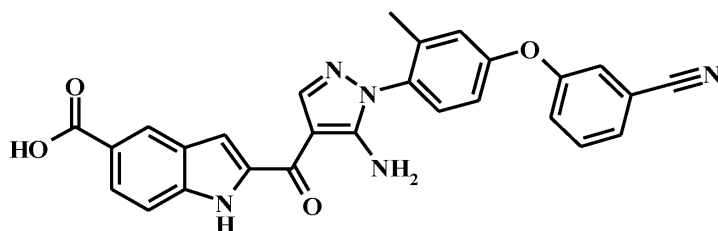
ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル (3 0 5 mg、0 . 5 9 5 mmol)、P d (P P h ₃) ₄ (2 0 6 mg、0 . 1 8 mmol)、D I P E A (1 . 0 4 mL、5 . 9 5 mmol)、M e O H (2 mL、4 9 mmol) 及び T H F (3 0 mL) の混合物を含む密閉できる管を、3 0 psi の一酸化炭素で満たし、密閉して 9 5 °C において一晩加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、4 5 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル (1 7 8 mg、6 1 %) を明黄色泡状物として与えた。¹ H - N M R (4 0 0 MHz, C D C l ₃) ppm 9 . 3 7 (b r s . , 1 H) , 8 . 5 3 - 8 . 6 0 (m , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 0 5 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 3 7 - 7 . 5 6 (m , 6 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 6 (m , 2 H) , 6 . 9 6 - 7 . 1 0 (m , 3 H) , 5 . 8 0 (s , 2 H) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H)

【 0 3 6 5 】

実施例 I - 3 2

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

【 化 1 8 9 】



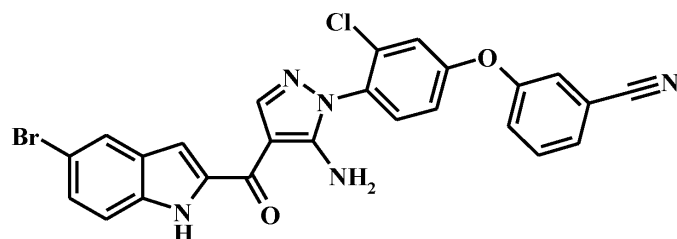
2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル (実施例 I - 3 0、工程 3 について記載したようにして調製し得る ; 1 6 4 mg、0 . 3 3 4 mmol)、1 M N a O H 水溶液 (0 . 4 mL、0 . 4 mmol) 及び T H F (2 5 mL) の混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を濃 H C l で中和し、溶媒を減圧下に除去した。残留物を分取 H P L C により精製し、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (4 8 mg、3 0 %) を明黄色粉末として与えた。¹ H - N M R (4 0 0 MHz, D M S O - d ₆) ppm 1 1 . 7 7 (b r . s . , 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 9 2 (d d , J = 8 . 5 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 6 9 - 7 . 7 3 (m , 2 H) , 7 . 6 3 - 7 . 6 6 (m , 1 H) , 7 . 5 9 (s , 1 H) , 7 . 4 3 - 7 . 5 5 (m , 3 H) , 7 . 2 6 (d , J = 2 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 1 4 (d d , J = 8 . 8 , 2 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 9 8 (s , 2 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H)

【 0 3 6 6 】

実施例 I - 3 3

3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - ベンゾニトリル

【化 190】

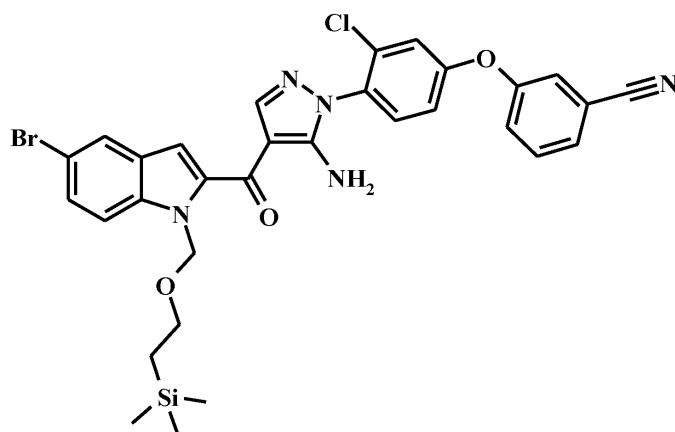


【0367】

工程 1 : 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル

10

【化 191】



20

3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩 (中間体 1 について記載したようにして調製し得る ; 5 . 92 g、20 mmol)、(E) - 2 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル (中間体 2 について記載したようにして調製し得る ; 4 . 48 g、10 mmol)、 Cs_2CO_3 (9 . 77 g、30 mmol) 及び EtOH (80 mL) の混合物を、室温で 30 分間、次いで 80 °C において 2 時間撹拌した。混合物を冷却し、 EtOAc を添加した。混合物を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 30 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (4 . 05 g、61 %) を黄色泡状物として与えた。MS $\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{BrClN}_5\text{O}_3\text{Si}$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 662、実測値 : 662 . 1

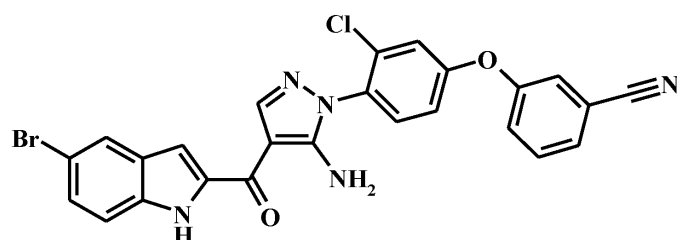
30

【0368】

40

工程 2 : 3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - ベンゾニトリル

【化 192】



50

反応は2バッチで行った。精製のためにそれらのバッチを合わせた。

【0369】

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (3 . 0 g 、 4 . 5 2 mmol) 、 濃 H C l (2 8 mL) 及び E t O H (9 0 mL) の混合物を、 8 0 の浴で 3 0 分間加熱した。

【0370】

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (1 . 0 g 、 1 . 5 1 mmol) 、 濃 H C l (9 . 3 mL) 及び E t O H (3 1 mL) の混合物を、 3 0 分間 8 0 の浴で加熱した。

【0371】

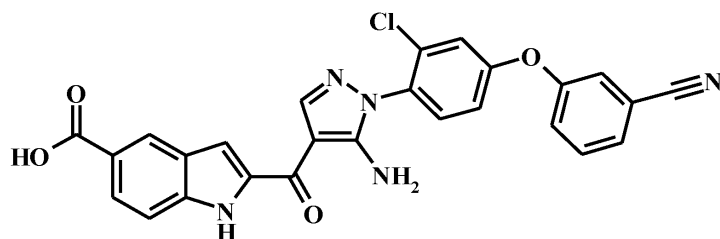
2つの溶液を合わせた。E t O A c を添加し、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 4 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、 3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - ベンゾニトリル (1 . 7 4 g 、 5 4 %) を黄色固体として与えた。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 1 1 . 8 9 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 8 8 (d , J = 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 6 2 - 7 . 7 6 (m , 4 H) , 7 . 5 0 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 4 2 - 7 . 4 9 (m , 2 H) , 7 . 3 7 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 4 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 6 H z , 1 H) , 7 . 1 3 (s , 2 H) M S C ₂₅ H ₁₆ B r C l N ₅ O ₂ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 5 3 4 、 実測値 : 5 3 3 . 8

【0372】

実施例 I - 3 4

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

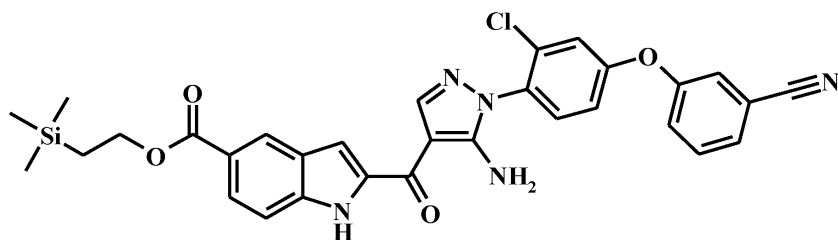
【化193】



【0373】

工程 1 : 2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 2 - トリメチルシラニル - エチルエステル

【化194】



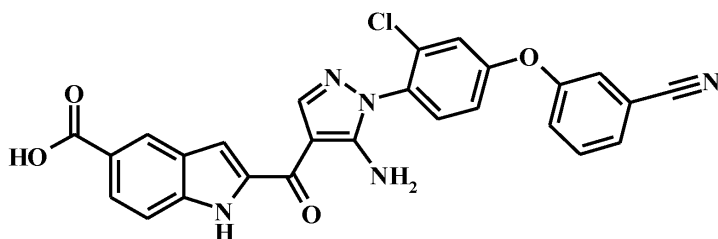
3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) -

ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ} - ベンゾニトリル (実施例 I - 3 3、工程 2 に記載したようにして調製し得る ; 2 0 0 mg、0 . 3 7 5 mmol)、P d (O A c)₂ (8 . 4 mg、0 . 0 3 8 mmol)、1 , 3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (4 3 mg、0 . 0 7 5 mmol)、2 - トリメチルシリルエタノール (1 mL、7 mmol)、トリエチルアミン (0 . 5 mL) 及び D M F (2 mL) の混合物を、4 5 psi の一酸化炭素下に 2 日間加熱した。バルブを交換し、一酸化炭素下に混合物を 1 1 0 において一晩加熱した。E t O A c を添加し、溶液をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a₂ S O₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 5 % M e O H / C H₂ C l₂) により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 2 - トリメチルシリル - エチルエステル (7 6 mg、3 4 %) を与えた。

【 0 3 7 4 】

工程 2 : 2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

【 化 1 9 5 】



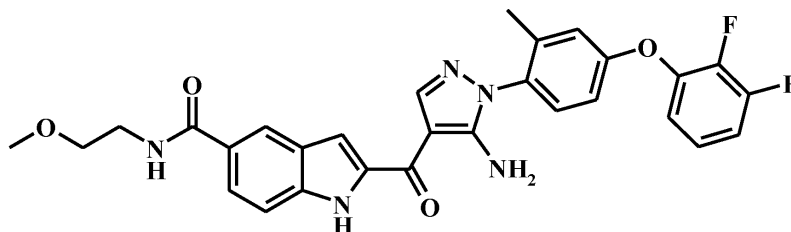
2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 2 - トリメチルシリル - エチルエステル (2 7 0 mg、0 . 4 5 mmol)、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (T H F 中 1 M ; 2 . 3 mL、2 . 3 mmol) 及び D M F (3 . 4 mL) の混合物を、室温で 3 0 分間攪拌し、次いで 4 5 において 1 時間加熱した。E t O A c を添加し、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (N a₂ S O₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を C H₂ C l₂ でトリチュレートして、2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (1 3 5 mg、6 0 %) を黄色固体として与えた。¹ H - N M R (4 0 0 MHz , D M S O - d₆) ppm 1 2 . 6 0 (b r . s . , 1 H) , 1 2 . 0 1 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 7 4 (m , 5 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 8 (m , 3 H) , 7 . 2 4 (d d , J = 8 . 7 , 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 1 4 (s , 2 H)

【 0 3 7 5 】

実施例 I - 3 5

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド

【化 1 9 6】



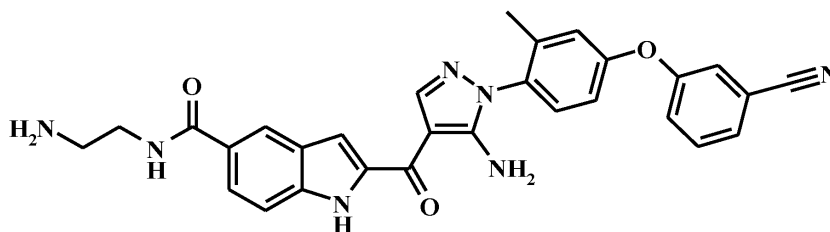
2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (実施例 I - 26 について記載したようにして調製し得る ; 30 mg、0 . 061 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N ' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (30 mg、0 . 16 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (30 mg、0 . 2 mmol)、2 - メトキシエタナミン (60 mg、0 . 8 mmol) 及び DMF の混合物を、室温で 24 時間撹拌した。EtOAc を添加し、混合物を水で洗浄した。有機層を乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (2 , 3 - ジフルオロ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド (20 mg、60 %) を与えた。¹H - NMR (300 MHz, CD₃OD) ppm 8 . 41 - 8 . 48 (m , 2 H) , 7 . 93 (dd , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 61 - 7 . 75 (m , 2 H) , 7 . 54 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 28 - 7 . 41 (m , 2 H) , 7 . 24 (d , J = 2 . 6 Hz , 1 H) , 7 . 10 - 7 . 20 (m , 2 H) , 3 . 76 (s , 4 H) , 3 . 56 (s , 3 H) , 3 . 47 (d , J = 1 . 5 Hz , 4 H) MS C₂₉H₂₆F₂N₅O₄ [(M + H)⁺] についての計算値 : 546、実測値 : 546 . 1

【 0 3 7 6 】

実施例 I - 36

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド

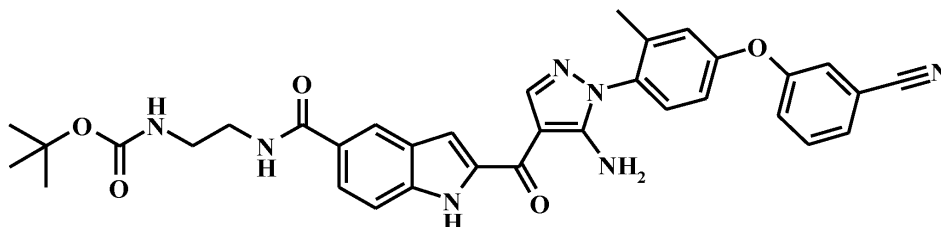
【化 1 9 7】



【 0 3 7 7 】

工程 1 : { 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 1 9 8】

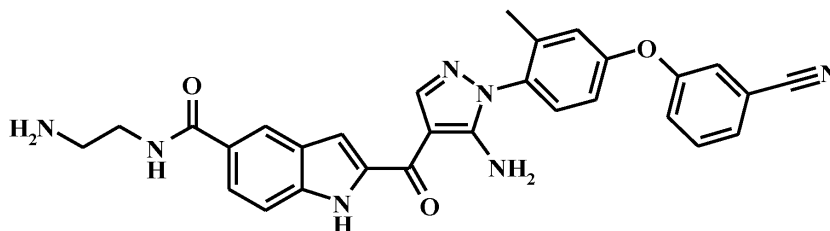


密閉できる管に、3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル (実施例 I - 3 1、工程 2 に記載したようにして調製し得る ; 1 5 7 mg、0 . 3 1 mmol)、Pd (P P h ₃) ₄ (1 0 6 mg、0 . 0 9 2 mmol)、N - (2 - アミノエチル) カルバミン酸 tert - ブチル (T C I より入手可能 ; 2 4 5 mg、1 . 5 3 mmol)、D I P E A (0 . 5 4 mL) 及び T H F (1 5 mL) を入れた。反応管を 3 0 psi の一酸化炭素で満たし、密閉し、1 0 0 °C において一晩加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、8 0 % E t O A c / ヘキサン) により精製して、トリフェニルホスフィンオキシドが混入している { 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2 2 0 mg、3 6 %) を油状物として与えた。この物質を、それ以上精製することなくそのまま次の工程に用いた。

【 0 3 7 8】

工程 2 : 2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド

【化 1 9 9】



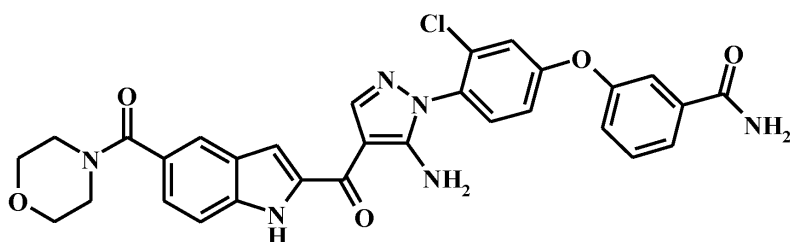
{ 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (2 2 0 mg、0 . 3 6 mmol)、トリフルオロ酢酸 (5 mL、6 5 mmol) 及び C H ₂ C l ₂ (1 0 mL) の混合物を、室温で 1 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を分取 H P L C により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - アミノ - エチル) - アミド (4 6 mg、2 5 %) をオフホワイト固体として与えた。¹ H - N M R (4 0 0 MHz, C D C l ₃) ppm 9 . 4 0 (b r . s . , 1 H) , 8 . 2 0 - 8 . 3 1 (m , 2 H) , 7 . 7 5 - 7 . 8 6 (m , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 5 6 (m , 3 H) , 7 . 3 6 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7 . 2 9 - 7 . 3 5 (m , 2 H) , 7 . 0 6 (d , J = 2 . 8 Hz , 1 H) , 6 . 9 7 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 5 . 8 1 (s , 2 H) , 4 . 1 3 (q , J = 7 . 0 Hz , 1 H) , 3 . 5 1 - 3 . 8 0 (m , 3 H) , 3 . 0 1 (t , J = 5 . 8 Hz , 1 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H)

【 0 3 7 9】

実施例 I - 37

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンズアミド

【化 2 0 0】



10

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンズニトリル (実施例 I - 30、工程 7 に記載したようにして調製し得る ; 30 mg、0.053 mmol)、ヒドリド (ジメチル亜ホスフィン酸 - k P) [ハイドロジェンビス (ジメチルホスフィニト - k P)] 白金 (I I) (Strem Chemicals, Inc., 7 Mulliken Way, Dexter Industrial Park, Newburyport, MA 01950-4098, USA より入手可能 ; 2 mg)、水 (0.5 mL) 及び T H F (1.5 mL) の混合物を、60 °C において 1 時間、次いで 70 °C において 1 時間加熱した。C H ₂ C l ₂ を添加し、溶液をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンズアミド (23 mg、74 %) を明黄色粉末として与えた。¹ H - NMR (DMSO - d ₆) ppm 11.91 (s, 1 H), 8.33 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.73 - 7.84 (m, 2 H), 7.67 (s, 1 H), 7.51 - 7.65 (m, 5 H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.30 - 7.38 (m, 2 H), 7.10 - 7.18 (m, 3 H), 3.49 - 3.69 (m, 8 H)

20

M S C ₃₀ H ₂₆ C l N ₆ O ₅ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 585、実測値 : 585

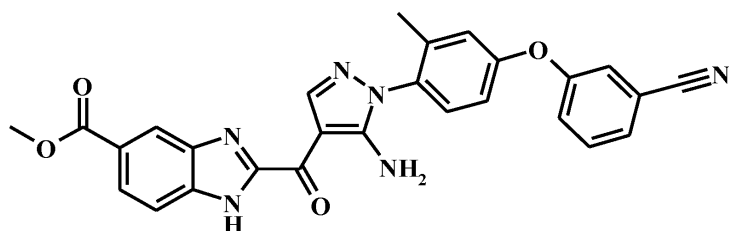
30

【 0 3 8 0】

実施例 I - 38

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

【化 2 0 1】

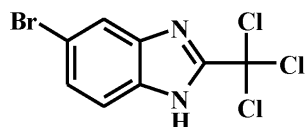


40

【 0 3 8 1】

工程 1 : 5 - ブロモ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール

【化 2 0 2】



この中間体は、Anikin, A. V. et al. 国際公開公報第 2 0 0 7 0 5 6 1 5 5 号、第 2 6 4 頁に記載の手順を用いて調製した。

【0 3 8 2】

2, 2, 2 - トリクロロアセトイミド酸メチル (8 . 5 5 g、4 8 . 5 mmol) を、A c O H (6 0 mL) 中、4 - ブロモ - ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン (5 g、2 6 . 7 mmol) の 0 の溶液に添加した。混合物を室温まで温まるにまかせ、氷水を添加した。混合物を 3 0 分間攪拌した。固体を濾別し風乾して、5 - ブロモ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (7 . 9 5 g、9 5 %) を褐色粉末として与えた。¹ H - N M R (3 0 0 MHz , D M S O - d ₆) ppm 1 3 . 3 2 (b r . s . , 1 H) 7 . 8 7 (b r . s . , 1 H) 7 . 6 3 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) 7 . 4 8 (d d , J = 8 . 7 , 1 . 7 Hz , 1 H) M S C ₈ H ₅ B r C l ₃ N ₂ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 3 1 3、実測値 : 3 1 2 . 8

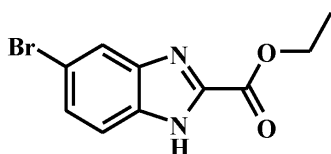
10

【0 3 8 3】

工程 2 : 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

20

【化 2 0 3】



5 - ブロモ - 2 - トリクロロメチル - 1 H - ベンゾイミダゾール (5 g、1 5 . 9 mmol)、Na ₂ C O ₃ (1 . 6 9 g、1 5 . 9 mmol) 及び E t O H (1 0 0 mL) の混合物を、7 0 において一晩加熱した。更なる Na ₂ C O ₃ (1 g) を添加し、混合物を 8 0 において加熱した。水を添加し、混合物を濾過した。濾液を蒸発させ、蒸発からの残留物を E t O A c で抽出した。E t O A c 抽出物を乾燥させて (Na ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させて、5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル (3 . 9 g、9 1 %) を褐色油状物として与えた。¹ H - N M R (3 0 0 MHz , D M S O - d ₆) ppm 1 3 . 6 4 (b r . s . , 1 H) , 7 . 8 6 (b r . s . , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 8 . 7 Hz , 1 H) , 7 . 4 7 (d d , J = 8 . 8 , 1 . 8 Hz , 1 H) , 4 . 4 1 (q , J = 7 . 1 Hz , 2 H) , 1 . 3 7 (t , J = 7 . 2 Hz , 3 H) M S C ₁₀ H ₁₀ B r N ₂ O ₂ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 2 6 9、実測値 : 2 6 8 . 9

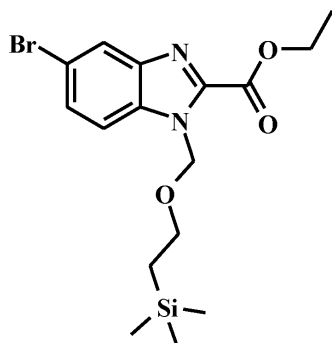
30

【0 3 8 4】

工程 3 : 5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル

40

【化 2 0 4】



10

水素化ナトリウム（60%分散液；640 mg、26.7 mmol）を、5 - ブロモ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - カルボン酸エチル（3.9 g、14.5 mmol）の溶液に添加し、0 においてクロロメトキシ - エチル - トリメチル - シラン（2.75 g、16.5 mmol）を添加した。混合物を室温まで加温し、3 時間撹拌した。水（150 mL）を添加し、得られた混合物を EtOAc（500 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて（Na₂SO₄）濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、15% EtOAc / ヘキサン）により精製して、2 種の位置異性体生成物を与えた。所望の異性体である 5 - ブロモ - 1 - （2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル（2.36 g、41%）を、NMR における NOE 実験を行って同定した。¹H - NMR（400 MHz, CDCl₃）ppm 8.06（dd, J = 1.8, 0.8 Hz, 1 H）, 7.53（dd, J = 6.0, 1.3 Hz, 2 H）, 6.06（s, 1 H）, 4.54（q, J = 7.3 Hz, 2 H）, 3.49 - 3.62（m, 2 H）, 1.50（t, J = 7.2 Hz, 3 H）, 0.82 - 0.93（m, 2 H）, -0.06（s, 9 H）

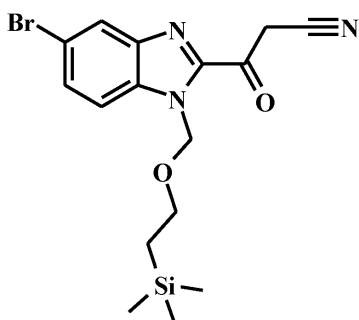
20

【0385】

工程 4： 3 - [5 - ブロモ - 1 - （2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル

【化 2 0 5】

30



40

THF（40 mL）中、5 - ブロモ - 1 - （2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボン酸エチルエステル（2.34 g、5.86 mmol）及び CH₃CN（1.44 g、35.2 mmol）の溶液を、-78 に冷却した。LDA（THF 中 2 M；5.9 mL、11.7 mmol）を 5 分間かけてゆっくり添加した。反応混合物を -78 において 30 分間撹拌し、次いで飽和 NH₄Cl 溶液（40 mL）を添加した。水（150 mL）を添加し、混合物を EtOAc（500 mL）で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させて（Na₂SO₄）濾過し、蒸発させて油状物を与えた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、30% EtOAc / ヘキサン）により精製して、3 - [5 - ブロモ - 1 - （2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル] - 3 - オキソ - プロピオニトリル（1.73 g、75%）を固

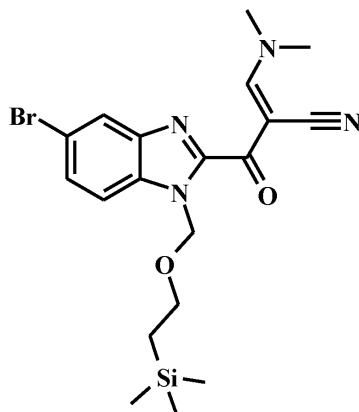
50

体として与えた。

【0386】

工程5： (E)-2-[5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル

【化206】



10

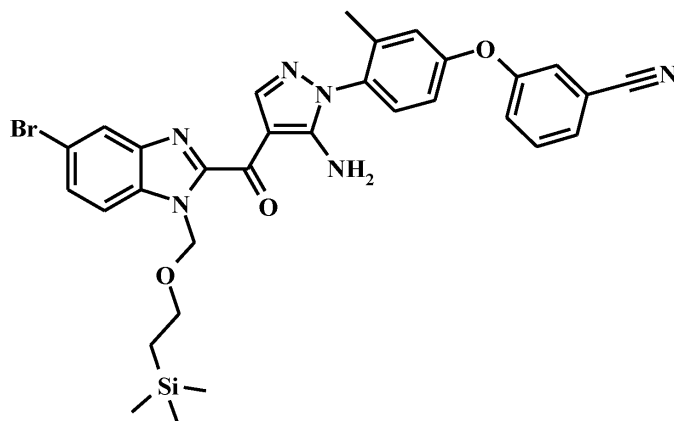
3-[5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-3-オキソ-プロピオニトリル(1.73 g、4.4 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール(784 mg、6.6 mmol)及びトルエン(25 mL)の混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、70% EtOAc)により精製して、(E)-2-[5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボニル]-3-ジメチルアミノ-アクリロニトリル(976 mg、50%)を与えた。¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm 8.00(t, J = 1.1 Hz, 1H) 7.51(d, J = 1.3 Hz, 2H) 5.88(s, 2H) 3.51-3.57(m, 5H) 3.33(s, 3H) 0.82-0.92(m, 2H) -0.05(s, 9H)

30

【0387】

工程6： 3-(4-{5-アミノ-4-[5-ブromo-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル}-3-メチル-フェノキシ)-ベンゾニトリル

【化207】



40

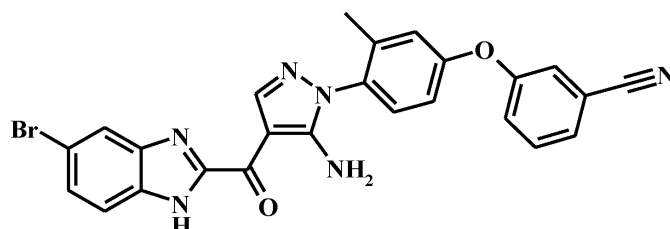
3-(4-ヒドラジノ-3-メチル-フェノキシ)-ベンゾニトリル(実施例I-18、工程3に記載したようにして調製し得るが、この反応に用いた物質は純度60%であっ

50

た； 2 . 1 g、 5 . 3 mmol）、（ E ） - 2 - [5 - ブロモ - 1 - （ 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル（ 4 5 0 mg、 1 mmol ）及び E t O H（ 2 0 mL ）の混合物を、還流下に一晚加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、 3 0 % E t O A c / ヘキサン）により精製して、 3 - （ 4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - （ 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル（ 5 6 0 mg、 8 7 % ）を油状物として与えた。

【 0 3 8 8 】

工程 7： 3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - （ 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル ） - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル
【化 2 0 8 】

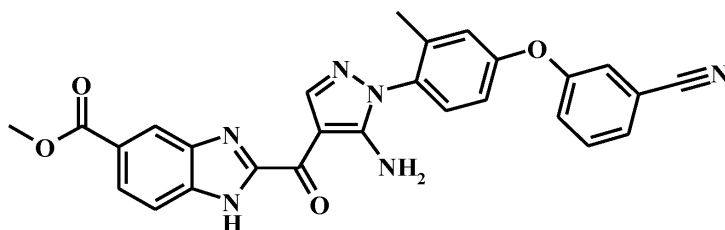


3 - （ 4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - （ 2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル ） - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル（ 4 0 0 mg、 0 . 6 2 mmol ）、テトラブチルアンモニウムフルオリド（ T H F 中 1 M； 1 2 . 4 mL、 1 2 . 4 mmol ）及びエチレンジアミン（ 3 7 4 mg、 6 . 2 mmol ）の混合物を、 8 0 °C において 1 4 時間加熱した。水（ 5 0 mL ）を添加し、混合物を E t O A c（ 1 5 0 mL ）で抽出した。E t O A c 層をブラインで洗浄し、乾燥させて（ N a ₂ S O ₄ ）濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、 4 0 % E t O A c / ヘキサン）により精製して、 3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - （ 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル ） - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル（ 1 3 2 mg、 4 1 % ）を油状物として与えた。¹ H - N M R（ 4 0 0 MHz、 C D C l ₃ ） ppm 7 . 5 7（ s、 1 H）、 7 . 2 6 - 7 . 3 9（ m、 4 H）、 7 . 2 3（ d、 J = 8 . 8 Hz、 1 H）、 7 . 1 1 - 7 . 1 8（ m、 2 H）、 6 . 7 8 - 6 . 9 2（ m、 2 H）、 5 . 7 3（ b r s、 2 H）、 2 . 0 4（ s、 3 H）

【 0 3 8 9 】

工程 8： 2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - （ 3 - シアノ - フェノキシ ） - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル

【化 2 0 9 】



3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - （ 5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル ） - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル（ 8 2 mg、 0 . 1 6 mmol ）、 P d（ P P h ₃ ）₄（ 5 5 . 4 mg、 0 . 0 4 8 mmol ）、 D I P E A（

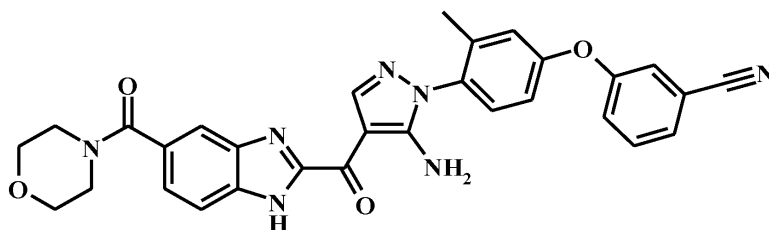
206 mg、1.6 mmol)、MeOH (426 mg、13.3 mmol) 及び THF (6.5 mL) の混合物を含む管を、30 psi の一酸化炭素で満たし、密閉して 95 °C において一晩加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、40% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (45 mg、57%) を明黄色粉末として与えた。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.36 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.57 (m, 4H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 6.99 - 7.10 (m, 3H), 5.94 (br. s., 1H), 4.01 (s, 3H), 2.24 (s, 3H)

【0390】

実施例 I - 39

3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化210】



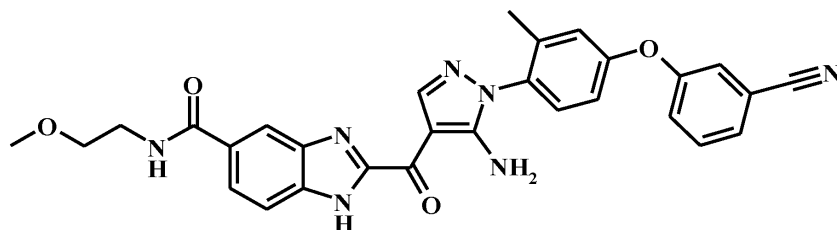
3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル (実施例 I - 38、工程 7 に記載したようにして調製し得る ; 50 mg、0.097 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (33.8 mg、0.029 mmol)、モルホリン (170 mg、2 mmol) 及び THF (6.5 mL) の混合物を含む管を、30 psi の一酸化炭素で満たし、密閉して 95 °C において一晩加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を分取 HPLC により精製して、3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (39 mg、73%) を黄色固体として与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 8.82 (s, 1H), 7.74 - 7.80 (m, 2H), 7.62 - 7.68 (m, 3H), 7.54 - 7.61 (m, 2H), 7.43 - 7.51 (m, 2H), 7.37 - 7.42 (m, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.6 Hz, 1H), 3.63 (br. s., 7H), 2.11 (s, 3H)

【0391】

実施例 I - 40

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド

【化 2 1 1】



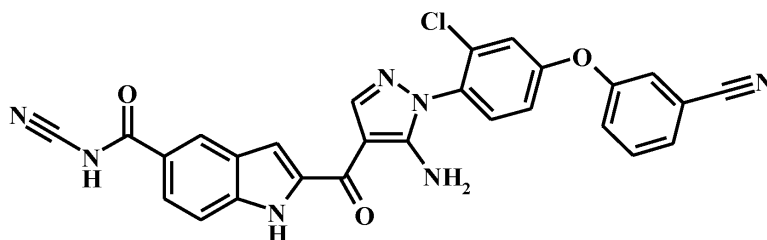
3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - カルボ
ニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - メチル - フェノキシ } - ベンゾニトリル (実施例
I - 3 8、工程 7 に記載したようにして調製し得る ; 7 8 mg、0 . 1 5 mmol)、P d (P
P h ₃) ₄ (5 2 . 7 mg、0 . 0 4 6 mmol)、2 - メトキシエタナミン (4 5 6 mg、6 .
1 mmol) 及び T H F (6 mL) の混合物を含む管を、3 0 psi の一酸化炭素で満たし、密閉
して 9 5 °C において一晩加熱した。溶媒を減圧下に除去した。残留物を分取 H P L C に
より精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル -
フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カ
ルボン酸 (2 - メトキシ - エチル) - アミド (1 6 mg、1 6 %) を黄色油状物として与え
た。¹ H - N M R (4 0 0 MHz, C D C l ₃) ppm 7 . 8 5 (b r . s . , 1 H) , 7 .
4 4 - 7 . 5 4 (m , 3 H) , 7 . 4 2 (d , J = 8 . 3 Hz , 1 H) , 7 . 2 9 - 7 .
3 5 (m , 2 H) , 5 . 3 1 (s , 3 H) , 3 . 7 0 - 3 . 7 5 (m , 2 H) , 3 . 6 3
(d , J = 5 . 3 Hz , 2 H) , 3 . 4 3 (s , 3 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H)

【 0 3 9 2 】

実施例 I - 4 1

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] -
1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - N - シアノ - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸
アミド

【化 2 1 2】



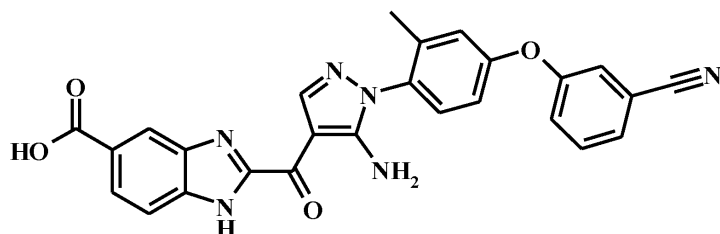
3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) -
ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - ベンゾニトリル (実施例 I - 3 3
、工程 2 に記載したようにして調製し得る ; 2 0 0 mg、0 . 3 7 5 mmol)、P d (O A c
) ₂ (8 mg、0 . 0 3 6 mmol)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメ
チルキサンテン (X a n t p h o s) (4 0 mg、0 . 0 7 mmol)、シアナミド (3 2 7 mg
、3 . 7 5 mmol)、トリエチルアミン (1 mL) 及び D M F (4 mL) の混合物を、4 5 psi
の一酸化炭素下に 1 0 0 °C において一晩加熱した。E t O A c を添加し、溶液を水及びブ
ラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去した。残留
物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 1 0 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精
製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェ
ニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - N - シアノ - 1 H - インドール - 5 - カ
ルボン酸アミド塩酸塩 (1 0 2 mg、5 2 %) を黄色泡状物として与えた。¹ H - N M R (4
0 0 MHz, D M S O - d ₆) ppm 1 1 . 9 2 (b r . s . , 1 H) , 8 . 3 4 - 8 .
3 8 (m , 2 H) , 7 . 8 5 (d d , J = 8 . 8 , 1 . 5 Hz , 1 H) , 7 . 6 4 - 7 . 7

4 (m, 4H), 7.58 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.55 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H) MS $C_{27}H_{17}ClN_7O_3$ [(M + H)⁺] についての計算値: 522、実測値: 521.9

【0393】

実施例 I - 42

2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸
【化 213】



10

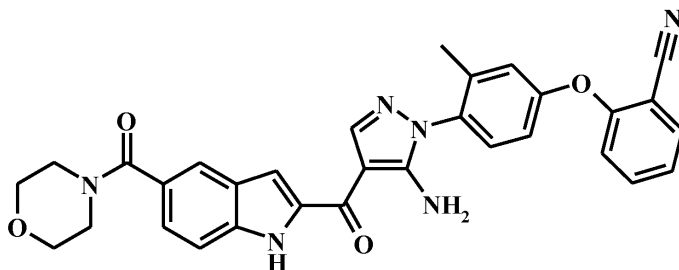
2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸メチルエステル (実施例 I - 38、工程 7 に記載したようにして調製し得る; 109 mg、0.22 mmol)、ヨウ化リチウム (296 mg、2.2 mmol) 及びピリジン (5 mL) の混合物を、130 において一晩加熱した。反応混合物を濃 HCl で酸性にし、水 (50 mL) を添加した。混合物を EtOAc (350 mL) で抽出した。EtOAc 層をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物を分取 HPLC により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - 2 - メチル - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (50 mg、47%) を明黄色油状物として与えた。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8.16 (br. s., 2H), 7.41 - 7.54 (m, 4H), 7.30 - 7.36 (m, 2H), 6.99 - 7.10 (m, 3H), 2.23 (s, 3H)

20

【0394】

実施例 I - 43

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル
【化 214】

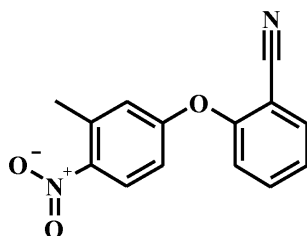


40

【0395】

工程 1: 2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化 2 1 5】

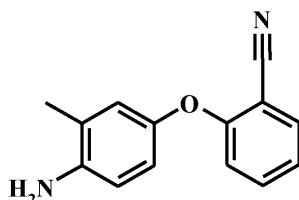


アセトン (1 0 0 mL) 中、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - ニトロ - ベンゼン (1 3 . 1 g、8 4 mmol)、2 - ヒドロキシベンゾニトリル (1 0 g、8 4 mmol) 及び K_2CO_3 (2 3 . 5 g、1 6 8 mmol) の混合物を、7 0 °C において一晩加熱した。水を添加し、混合物を EtOAc で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過して蒸発させた。MeOH を添加し、混合物を週末にかけて室温で放置した。固体を濾過して、2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (7 . 5 g、3 5 %) を黄色固体として与え、この製造を 2 回行った (in two crops)。 1H - NMR (3 0 0 MHz, $CDCl_3$) ppm 8 . 1 0 (d, J = 8 . 9 Hz, 1 H), 7 . 7 5 (dd, J = 7 . 7, 1 . 5 Hz, 1 H), 7 . 5 6 - 7 . 6 8 (m, 1 H), 7 . 3 3 (td, J = 7 . 6, 0 . 9 Hz, 1 H), 7 . 0 9 (d, J = 8 . 5 Hz, 1 H), 6 . 8 8 - 7 . 0 0 (m, 2 H), 2 . 6 4 (s, 3 H) MS $C_{14}H_{11}N_2O_3$ [(M + H) $^+$] について 2 5 5、実測値 : 2 5 5 . 0

【 0 3 9 6】

工程 2 : 2 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【化 2 1 6】

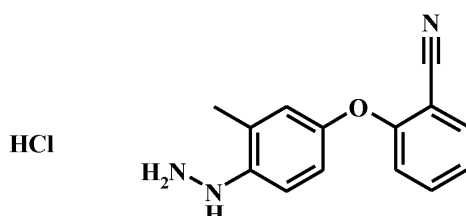


塩化スズ (II) (1 8 . 6 g、9 8 . 3 mmol)、2 - (3 - メチル - 4 - ニトロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル (5 g、1 9 . 7 mmol)、MeOH (6 0 mL)、THF (1 0 0 mL) 及び水 (3 0 mL) の混合物を、7 0 °C において 4 時間加熱した。混合物を蒸発させ、残留物に 1 0 N NaOH を添加して塩基性にした。得られた混合物を EtOAc で抽出した。有機層を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 3 0 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、2 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (3 . 5 g、7 9 %) を固体として与えた。MS $C_{14}H_{13}N_2O$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 2 2 5、実測値 : 2 2 4 . 9

【 0 3 9 7】

工程 3 : 2 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩

【化 2 1 7】



10

20

30

40

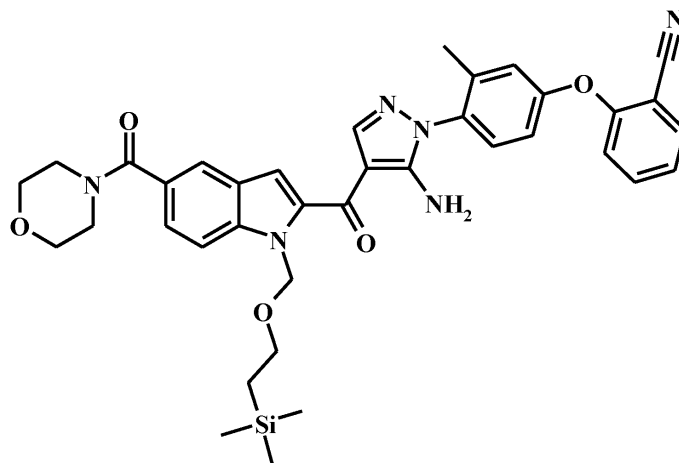
50

水 (1 0 mL) 中、 NaNO_2 (1 . 2 3 g、1 7 . 8 mmol) の溶液を、4 において、2 - (4 - アミノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (2 g、8 . 9 2 mmol)、 HCl (1 0 mL)、水 (2 0 mL) 及び MeOH (1 5 mL) の混合物に添加した。混合物を 4 において 4 5 分間攪拌した。濃 HCl (1 0 mL) 中、塩化スズ (II) (1 0 g、4 4 . 6 mmol) の溶液を添加し、混合物を 4 時間攪拌した。混合物を濾過して、粗 2 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩 (6 0 0 mg、2 8 %) を黄色塩として与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0 3 9 8 】

工程 4 : 2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

【 化 2 1 8 】



2 - (4 - ヒドラジノ - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩 (2 0 0 mg、0 . 8 4 mmol)、(E) - 3 - ジメチルアミノ - 2 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - アクリロニトリル (実施例 I - 3 0、工程 5 について記載したようにして調製し得る ; 2 0 0 mg、0 . 4 2 mmol)、 K_2CO_3 (2 2 9 mg、1 . 6 6 mmol) 及び EtOH (4 mL) の混合物を、8 0 において一晩加熱した。E t O A c を添加し、混合物を水で洗浄した。有機相を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル) により精製して、2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル (1 6 0 mg、5 7 %) を油状物として与えた。 $^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) ppm 7 . 9 2 - 7 . 9 9 (m, 1 H), 7 . 8 1 (d, $J = 0 . 9 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 6 8 - 7 . 7 7 (m, 2 H), 7 . 3 8 - 7 . 4 4 (m, 2 H), 7 . 3 1 - 7 . 3 7 (m, 2 H), 7 . 2 7 (d, $J = 2 . 6 \text{ Hz}$, 1 H), 7 . 1 0 - 7 . 1 8 (m, 2 H), 7 . 0 2 (s, 2 H), 5 . 9 7 (s, 2 H), 3 . 4 8 - 3 . 6 9 (m, 8 H), 3 . 3 5 - 3 . 4 3 (m, 2 H), 2 . 1 1 (s, 3 H), 0 . 6 8 - 0 . 7 9 (m, 2 H), - 0 . 1 9 (s, 9 H) MS $\text{C}_{37}\text{H}_{41}\text{N}_6\text{O}_5\text{Si}$ [(M + H) $^+$] についての計算値 : 6 7 7、実測値 : 6 7 7 . 3

【 0 3 9 9 】

工程 5 : 2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - メチル - フェノキシ) - ベンゾニトリル

Cc1ccc(Oc2cc(C#N)ccc2)nn1C(=O)c3c[nH]c4ccc(cc34)C(=O)N5CCOCC5

10

20

30

HCl

CN1CCN(CC1)C(=O)c2ccc3c(c2)c[nH]3C(=O)c4cc5c(c4)nn(c5N)c6ccc(OC7=CC=C(C#N)C=C7)cc6Cl

40

50

残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、0 - 4 % MeOH / CH₂Cl₂）により精製した。生成物を含む画分を蒸発させた。2 M HCl (40 μL)、次いで MeOH を添加した。混合物を蒸発させ、残留物をヘキサンでトリチュレートして、3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - ベンゾニトリル塩酸塩を黄色粉末として与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 11.95 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61 - 7.75 (m, 3H), 7.50 - 7.60 (m, 3H), 7.33 - 7.50 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (br. s., 2H), 3.59 - 3.40 (m, 8H), 2.82 (d, J = 3.8 Hz, 3H)

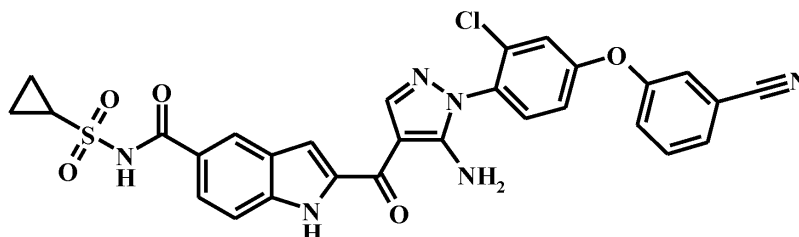
10

【0401】

実施例 I - 45

シクロプロパンスルホン酸 (2 - {5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミド

【化221】



20

3 - {4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ} - ベンゾニトリル (実施例 I - 33、工程2に記載したようにして調製し得る; 200 mg、0.375 mmol)、Pd(OAc)₂ (8.4 mg、0.038 mmol)、4,5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9,9 - ジメチルキサンテン (Xantphos) (43.4 mg、0.075 mmol)、シクロプロパンスルホンアミド (455 mg、3.75 mmol)、トリエチルアミン (1 mL) 及び DMF (4 mL) の混合物を、45 psi の一酸化炭素下に 100 °C において一晩加熱した。EtOAc を添加し、溶液を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー（シリカゲル、0 - 6 % MeOH / CH₂Cl₂）により精製して、シクロプロパンスルホン酸 (2 - {5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミド (65 mg、29%) を黄色泡状物として与えた。¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm 12.07 (br. s., 1H), 11.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 7.64 - 7.75 (m, 4H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 - 7.59 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (s, 2H), 3.11 - 3.22 (m, 1H), 1.04 - 1.21 (m, 4H) MS C₂₉H₂₂ClN₆O₅S [(M + H)⁺] についての計算値: 601、実測値: 602.8

30

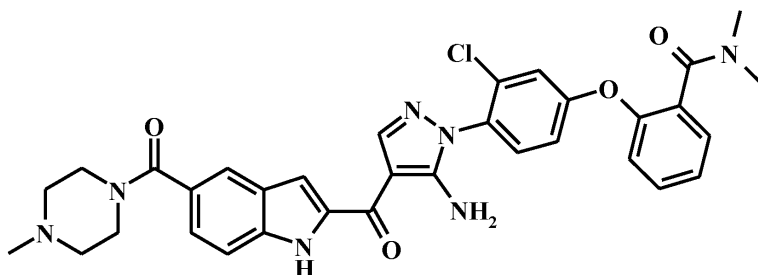
40

【0402】

実施例 I - 46

2 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド

【化 2 2 2】

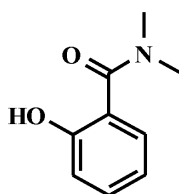


【 0 4 0 3】

10

工程 1 : 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【化 2 2 3】



2 - ヒドロキシ安息香酸 (5 g 、 3 6 . 2 mmol) と SOCl_2 (1 3 . 2 mL) の混合物を、ヒーティングブロック内で 8 8 °C において 3 時間加熱し、次いで室温で一晩攪拌した。混合物を蒸発させ (7 0 °C 、 1 0 0 mbar) 、残留物に、氷浴で冷却しつつ Et_2O を添加した。ジメチルアミン (THF 中 2 M ; 4 5 . 3 mL 、 9 0 . 6 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。水 (2 5 mL) を添加し、有機溶媒を蒸発させた。混合物を 6 M HCl (2 5 mL) で酸性にし、次いで EtOAc で 4 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物を熱 CH_3CN から結晶化させて、2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンズアミド (4 . 5 5 g 、 7 6 %) をオフホワイトの結晶として与えた。 ^1H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl_3) ppm 1 0 . 0 1 (b r . s . , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 3 2 - 7 . 3 3 (m , 1 H) , 7 . 0 1 - 7 . 0 4 (m , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 9 1 (m , 1 H) , 3 . 1 9 (s , 6 H)

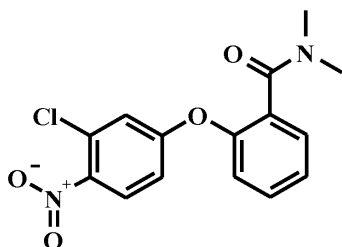
20

30

【 0 4 0 4】

工程 2 : 2 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【化 2 2 4】



40

反応は 2 バッチで行った。精製のためにそれらのバッチを合わせた。

【 0 4 0 5】

DMF (0 . 5 mL) 中、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (6 1 mg 、 0 . 3 5 mmol) 、 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンズアミド (6 5 mg 、 0 . 3 9 mmol) 及び Cs_2CO_3 (0 . 2 4 g 、 0 . 7 4 mmol) の混合物を、1 2 0 °C において 1 . 5 時間加熱した。

【 0 4 0 6】

50

D M F (3 . 6 m L) 中、 2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (5 0 0 m g 、 2 . 8 5 m m o l) 、 2 - ヒドロキシ - N , N - ジメチル - ベンズアミド (4 7 5 m g 、 2 . 8 8 m m o l) 及び $C s_2 C O_3$ (1 . 8 6 g 、 5 . 7 1 m m o l) の混合物を、 1 2 0 において 1 時間加熱した。

【 0 4 0 7 】

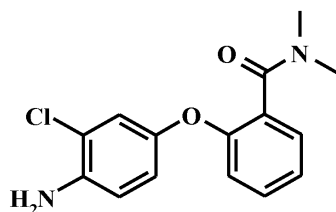
反応混合物を合わせた。水及び E t O A c を添加した。相を分離し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて ($N a_2 S O_4$) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 5 % M e O H / $C H_2 C l_2$) により精製して、 2 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (9 8 6 m g 、 9 6 %) を黄色固体として与えた。 $^1 H - N M R$ (3 0 0 M H z , $C D C l_3$) ppm 7 . 9 5 (d , $J = 9 . 1$ H z , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 5 2 (m , 2 H) , 7 . 3 0 - 7 . 3 9 (m , 1 H) , 7 . 1 0 (d , $J = 2 . 6$ H z , 1 H) , 7 . 0 7 (d , $J = 7 . 9$ H z , 1 H) , 6 . 9 1 (d d , $J = 9 . 1 , 2 . 6$ H z , 1 H) , 3 . 0 3 (s , 3 H) , 2 . 9 4 (s , 3 H)

10

【 0 4 0 8 】

工程 3 : 2 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【 化 2 2 5 】



20

反応は 2 バッチで行った。精製のためにそれらのバッチを合わせた。

【 0 4 0 9 】

濃 H C l (0 . 1 m L) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (6 7 m g 、 0 . 3 m m o l) の溶液を、 M e O H (1 m L) 中、 2 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (2 4 m g 、 0 . 0 7 5 m m o l) の溶液に添加し、混合物を 5 時間撹拌した。

30

【 0 4 1 0 】

濃 H C l (4 m L) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (2 . 7 g 、 1 2 m m o l) の溶液を、 M e O H (3 0 m L) 中、 2 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (9 6 2 m g 、 3 m m o l) の溶液に添加し、混合物を 6 時間撹拌した。

【 0 4 1 1 】

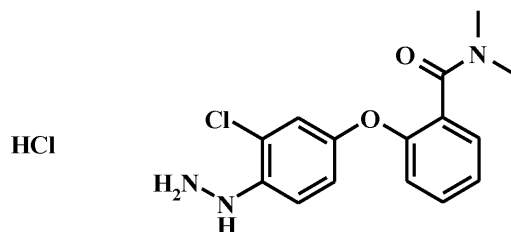
反応混合物を合わせた。 2 M N a O H 水溶液を添加して p H を 9 にし、混合物を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させて ($N a_2 S O_4$) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 5 % M e O H / $C H_2 C l_2$) により精製して、 2 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (7 5 7 m g 、 8 5 %) を黄色固体として与えた。 $^1 H - N M R$ (3 0 0 M H z , $C D C l_3$) ppm 7 . 3 4 (d d , $J = 7 . 6 , 1 . 5$ H z , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 3 0 (m , 1 H , $C H C l_3$ ピークと重なっている) , 7 . 0 6 - 7 . 1 3 (m , 1 H) , 7 . 0 1 (d , $J = 2 . 3$ H z , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 8 4 (m , 3 H) , 3 . 1 0 (s , 3 H) , 2 . 9 7 (s , 3 H) 。

40

【 0 4 1 2 】

工程 4 : 2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド塩酸塩

【化 2 2 6】

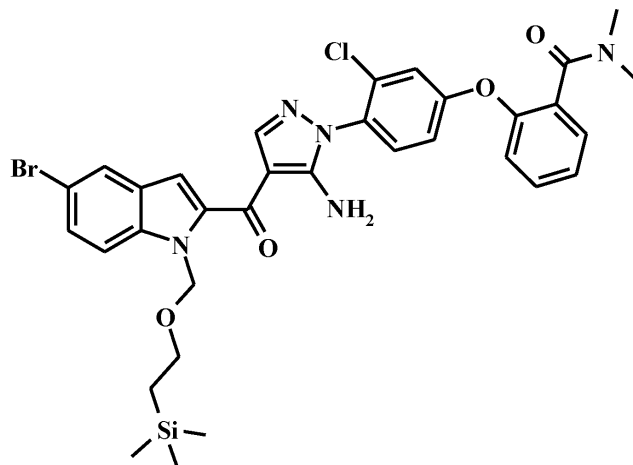


水 (1 mL) 中、 NaNO_2 (214 mg、3.1 mmol) の溶液を、-10 の、2 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (750 mg、2.6 mmol)、濃 HCl (5 mL) 及び MeOH (6 mL) の混合物に添加した。混合物を撹拌 1.5 時間した。濃 HCl (4 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (2.91 g、12.9 mmol) の溶液を滴下し、混合物を 2 時間撹拌した。混合物を一晩フリーザー内に保管した。 MeOH (5 mL) を添加し、6 M NaOH 水溶液を添加して pH を 8 - 9 に調整した。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機相を乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させて、2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド塩酸塩 (840 mg、95 %) を粘性の黄色油状物として与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

【 0 4 1 3】

工程 5 : 2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【化 2 2 7】

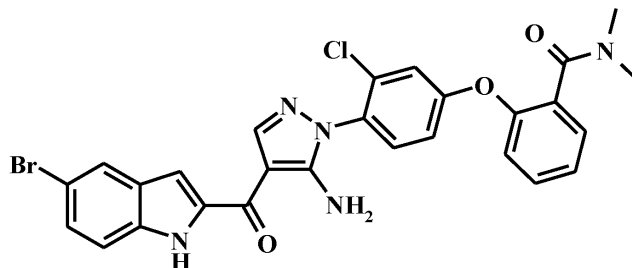


2 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド塩酸塩 (832 mg、2.7 mmol)、(E) - 2 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル (中間体 2 について記載したようにして調製し得る ; 610 mg、1.36 mmol) 及び EtOH (27 mL) の混合物を、90 において 6 時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 5 % $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$) により 2 回精製して、2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (249 mg、26 %) を黄色固体として与えた。

【 0 4 1 4】

工程 6 : 2 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボ

ニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ} - N, N - ジメチル - ベン
ズアミド
【化 2 2 8】



10

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシ
シメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロ
ロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド (2 4 7 mg、0 . 3 5 mmol)、テト
ラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (T H F 中 1 M ; 3 . 5 mL、3 . 5 mmol) 及びエ
チレンジアミン (0 . 4 7 mL、7 mmol) の混合物を、ヒートブロック内で 7 0 °C において
一晩、次いで 8 0 °C において 6 時間加熱した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで水及び
E t O A c を添加した。相を分離し、水相を E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機相
をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマ
トグラフィー (シリカゲル、0 - 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、2 -
{ 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾ
ール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ} - N, N - ジメチル - ベンズアミド (1 6
1 mg、8 0 %) を明黄色固体として与えた。¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) p
p m 9 . 2 2 (b r . s . , 1 H) , 8 . 2 2 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7
. 3 9 - 7 . 5 2 (m , 5 H) , 7 . 2 8 - 7 . 3 8 (m , 3 H) , 6 . 9 9 - 7 . 1 1
(m , 2 H) , 5 . 8 8 (b r . s . , 2 H) , 3 . 0 8 (s , 3 H) , 2 . 9 8 (s ,
3 H) .

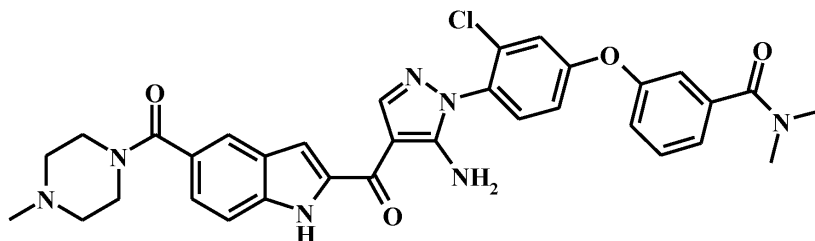
20

【 0 4 1 5 】

工程 7 : 2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボ
ニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ -
フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド

30

【化 2 2 9】



40

2 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) -
ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ} - N, N - ジメチル - ベンズアミド
(1 6 0 mg、0 . 2 8 mmol)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチ
ルキサンテン (X a n t p h o s) (3 2 mg、0 . 0 5 5 mmol)、トリエチルアミン (0
. 7 7 mL、5 . 5 mmol)、1 - メチル - ピペラジン (2 7 7 mg、2 . 7 6 mmol) 及び D M
F (4 . 6 mL) の混合物を、アルゴンでパージした。P d (O A c) ₂ (6 . 2 mg、0 .
0 2 8 mmol) を添加し、混合物を一酸化炭素でパージし、次いで一酸化炭素の風船を付け
て、ヒートブロック内で 1 0 0 °C において 1 6 時間加熱した。更なる (0 . 5 当量以上)
X a n t p h o s、トリエチルアミン、1 - メチル - ピペラジン及び酢酸パラジウムを添

50

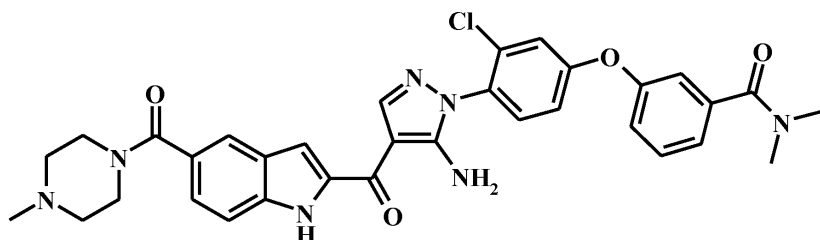
加し、反応混合物を7時間加熱し、次いで50℃において一晩加熱した。水及びEtOAcを添加した。相を分離し、水相をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、0-10% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、2-(4-{5-アミノ-4-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル}-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチル-ベンズアミド(66mg、38%)をオフホワイトの固体として与えた。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) ppm 11.88(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.60(d, J=8.7Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 3H), 7.41(d, J=2.6Hz, 1H), 7.19-7.31(m, 3H), 7.06-7.18(m, 4H), 3.55(br. s., 4H), 2.97(s, 3H), 2.91(s, 3H)

【0416】

実施例I-47

3-(4-{5-アミノ-4-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-カルボニル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル}-3-クロロ-フェノキシ)-N,N-ジメチル-ベンズアミド

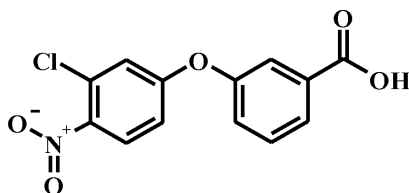
【化230】



【0417】

工程1: 3-(3-クロロ-4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸

【化231】



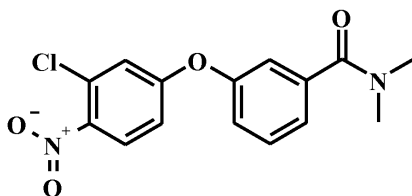
DMF(7mL)中、2-クロロ-4-フルオロ-1-ニトロ-ベンゼン(1g、5.7mmol)、3-ヒドロキシ安息香酸(0.79g、5.7mmol)及びCs₂CO₃(3.7g、11.4mmol)の混合物を、120℃において1.5時間加熱した。水及びEtOAcを添加し、水性1M HClを添加して混合物をpH2まで酸性にした。相を分離し、水相をEtOAcで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて(Na₂SO₄)濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー(シリカゲル、0-7% MeOH/CH₂Cl₂)により精製して、3-(3-クロロ-4-ニトロ-フェノキシ)-安息香酸(1g、60%)を黄色固体として与えた。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) ppm 8.03(m, J=8.5, 0.9Hz, 1H), 8.00(d, J=9.1Hz, 1H), 7.79-7.83(m, 1H), 7.55-7.60(m, 1H), 7.35(ddd, J=8.1, 2.5, 1.0Hz, 1H), 7.09(d, J=2.5Hz, 1H), 6.96(dd, J=9.0, 2.7Hz, 1H) MS C₁₃H₇ClNO₅ [(M-H)⁻]についての計算値: 292、実測値: 292

【0418】

工程2: 3-(3-クロロ-4-ニトロ-フェノキシ)-N,N-ジメチル-ベンズア

ミド

【化 2 3 2】



3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 安息香酸 (0 . 5 2 g 、 1 . 8 mmol)
 、 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ァート (0 . 8 g 、 2 . 1 mmol) 、 D I P E A (0 . 6 mL 、
 3 . 5 mmol) 及び D M F (6 mL) の混合物を 3 0 分間撹拌した。ジメチルアミン溶液 (T
 H F 中 2 M ; 1 . 3 mL 、 2 . 6 mmol) を添加し、混合物を 4 時間撹拌した。水、希水性 H
 C l 及び E t O A c を添加した。相を分離し、水相を E t O A c で抽出した。合わせた有
 機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をク
 ロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 2 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して
 、 3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (0
 . 5 1 g 、 9 1 %) を粘性黄色油状物として与えた。MS C ₁₅ H ₁₄ C l N ₂ O ₄ [(M + H) ⁺]
 についての計算値 : 3 2 1 、実測値 : 3 2 1

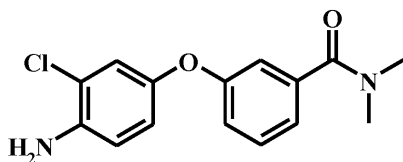
10

20

【 0 4 1 9 】

工程 3 : 3 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズア
 ミド

【化 2 3 3】



30

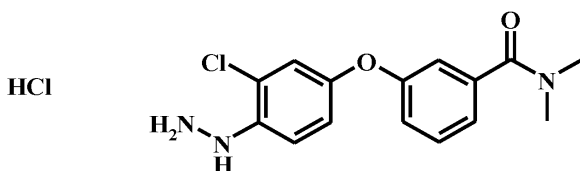
濃 H C l (2 mL) 中、塩化スズ (I I) 二水和物 (1 . 4 4 g 、 6 . 3 6 mmol) の溶液
 を、M e O H (1 6 mL) 中、3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - N , N - ジ
 メチル - ベンズアミド (0 . 5 1 g 、 1 . 6 mmol) の溶液に添加し、混合物を 4 . 5 時間
 撹拌した。6 M N a O H 水溶液を添加して pH を 9 にし、混合物を E t O A c で 3 回抽出
 した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸
 発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 5 % M e O H / C H ₂ C l
₂) により精製して、3 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル
 - ベンズアミド (0 . 3 8 g 、 8 2 %) を明褐色固体として与えた。MS C ₁₅ H ₁₆
 C l N ₂ O ₂ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 2 9 1 、実測値 : 2 9 1

【 0 4 2 0 】

40

工程 4 : 3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベン
 ズアミド塩酸塩

【化 2 3 4】



水 (1 mL) 中、N a N O ₂ (1 3 5 mg 、 1 . 9 5 mmol) の溶液を、 - 1 0 の、3 - (

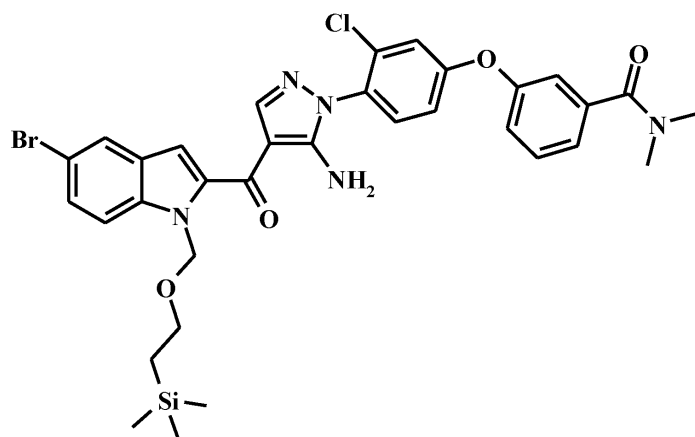
50

4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド (0.378 g、1.3 mmol)、濃 HCl (1.3 mL) 及び MeOH (1.5 mL) の混合物に添加した。混合物を 1 時間攪拌した。濃 HCl (2 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (1.17 g、5.2 mmol) の溶液を滴下し、混合物を 2 時間攪拌した。混合物を再度冷却し、MeOH (2 mL) を添加し、6 M NaOH 水溶液を添加して pH を 9 に調整した。水及び EtOAc を添加した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させて、3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド塩酸塩 (0.37 g、83%) を黄色固体として与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。

10

【0421】

工程 5: 3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド
【化 235】



20

3 - (3 - クロロ - 4 - ヒドラジノ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド塩酸塩 (0.368 g、1.08 mmol)、(E) - 2 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - 3 - ジメチルアミノ - アクリロニトリル (中間体 2 について記載したようにして調製し得る; 270 mg、0.6 mmol) 及び EtOH (12 mL) の混合物を、90 °C において 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去した。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 5% MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、3 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド (190 mg、44%) を黄色固体として与えた。¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 4H), 7.29 - 7.32 (m, 1H), 7.21 - 7.24 (m, 1H), 7.13 - 7.19 (m, 3H), 7.05 - 7.10 (m, 1H), 5.91 - 5.95 (m, 2H), 5.84 - 5.89 (m, 2H), 3.46 - 3.54 (m, 2H), 2.95 - 3.16 (m, 6H), 0.81 - 0.89 (m, 2H), -0.11 (s, 9H) MS C₃₈H₄₄ClN₆O₆Si [(M + H)⁺] についての計算値: 708、実測値: 708

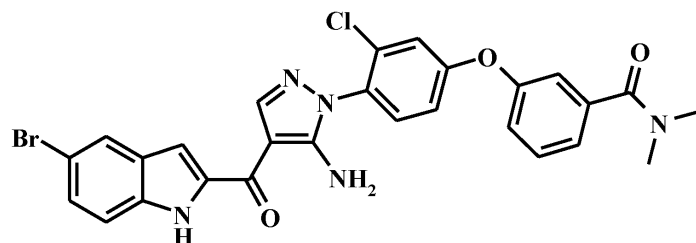
30

40

【0422】

工程 6: 3 - {4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ} - N, N - ジメチル - ベンズアミド

【化 2 3 6】

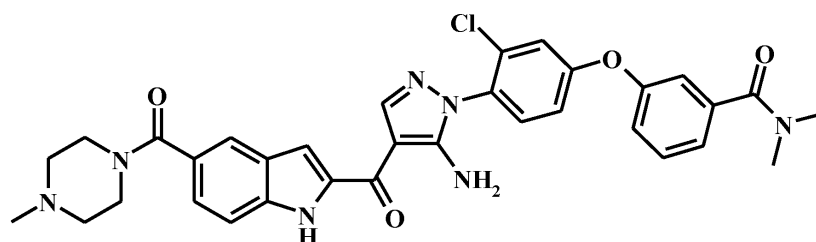


3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - ブロモ - 1 - (2 - トリメチルシラニル - エトキシメチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (1 9 0 mg、 0 . 2 7 mmol)、テトラ - n - ブチルアンモニウムフルオリド (T H F 中 1 M ; 1 mL、 1 mmol) 及びエチレンジアミン (0 . 3 6 mL、 5 . 4 mmol) の混合物を、ヒートブロック内で 8 0 °C において 2 4 時間加熱した。水及び E t O A c を添加した。相を分離し、水相を E t O A c で 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 5 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - N , N - ジメチル - ベンズアミド (1 0 6 mg、 6 8 %) を明黄色固体として与えた。M S C ₂₇ H ₂₂ B r C l N ₅ O ₃ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 5 7 8、実測値 : 5 7 9

【 0 4 2 3 】

工程 7 : 3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【化 2 3 7】



3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - N , N - ジメチル - ベンズアミド (1 0 6 mg、 0 . 1 8 mmol)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (X a n t p h o s) (2 1 mg、 0 . 0 3 6 mmol)、トリエチルアミン (0 . 5 1 mL、 3 . 7 mmol)、1 - メチル - ピペラジン (2 7 5 mg、 2 . 7 5 mmol) 及び D M F (3 mL) の混合物を、アルゴンでパージした。P d (O A c) ₂ (4 . 1 mg、 0 . 0 1 8 mmol) を添加し、混合物を一酸化炭素でパージし、次いで一酸化炭素の風船を付けて、ヒートブロック内で 1 0 0 °C において 1 6 時間加熱した。更なる (0 . 5 当量以上) X a n t p h o s 及び酢酸パラジウムを添加し、反応混合物を 8 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水及び E t O A c を添加した。相を分離し、水相を E t O A c で 3 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (N a ₂ S O ₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、 0 - 1 0 % M e O H / C H ₂ C l ₂) により精製して、3 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (2 4 mg、 1 9 %) を褐色固体として与えた。¹ H - N M R (3 0 0 MHz , D M S O - d ₆) ppm 1 1 . 8 5 - 1 1 . 9 2 (

m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 - 7.77 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.47 - 7.55 (m, 3H), 7.39 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.36 (m, 1H), 7.26 - 7.33 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 4H), 3.50 - 3.59 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.21 - 2.45 (m, 8H) MS $C_{33}H_{33}ClN_7O_4$ [(M+H)⁺] についての計算値: 626、実測値: 626

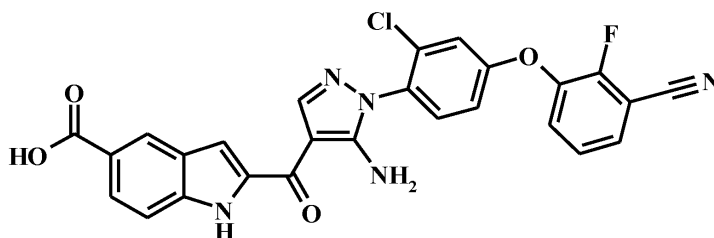
【0424】

実施例 I - 48

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

10

【化238】

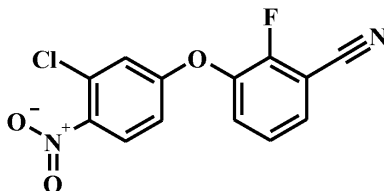


【0425】

20

工程 1 : 3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

【化239】



30

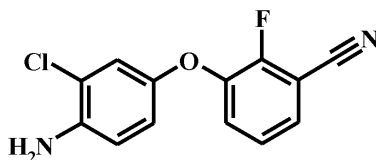
DMF (7 mL) 中、2 - クロロ - 4 - フルオロ - 1 - ニトロ - ベンゼン (1 g、5.7 mmol)、2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシベンゾニトリル (0.78 g、5.7 mmol) 及び Cs_2CO_3 (1.95 g、6 mmol) の混合物を、120 °C において 1 時間加熱した。混合物を冷却し、水及び EtOAc を添加した。相を分離し、水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na_2SO_4) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 50 % EtOAc / ヘキサン) により精製して、3 - (3 - クロロ - 4 - ニトロ - フェノキシ) - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (1.67 g、64 %) を明黄色固体として与えた。¹H - NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 8.01 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.58 (ddd, J = 7.6, 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.40 (m, 1H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 1H)

40

【0426】

工程 2 : 3 - (4 - アミノ - 3 - クロロ - フェノキシ) - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル

【化 2 4 0】

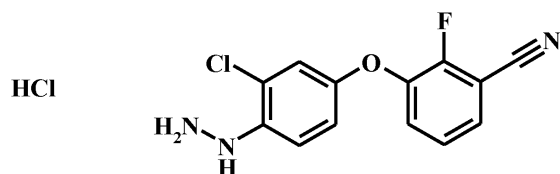


濃 HCl (5 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (3.33 g、14.8 mmol) の溶液を、MeOH (37 mL) 中、3-(3-クロロ-4-ニトロ-フェノキシ)-2-フルオロ-ベンゾニトリル (1.08 g、3.7 mmol) の溶液に添加し、混合物を 6 時間撹拌した。2 M NaOH 水溶液を添加して pH を 9 にし、混合物を EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0-40% EtOAc/ヘキサン) により精製して、3-(4-アミノ-3-クロロ-フェノキシ)-2-フルオロ-ベンゾニトリル (87.9 mg、82%) を黄色油状物として与えた。MS C₁₅H₁₆ClN₂O₂ [(M+H)⁺] についての計算値：291、実測値：291 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 7.28-7.34 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 6.99-7.03 (m, 1H), 6.76-6.86 (m, 2H) MS C₁₃H₉ClFN₂O [(M+H)⁺] についての計算値：263、実測値：263

【0 4 2 7】

工程 4： 3-(3-クロロ-4-ヒドラジノ-フェノキシ)-2-フルオロ-ベンゾニトリル塩酸塩

【化 2 4 1】



水 (2 mL) 中、NaNO₂ (25.7 mg、3.7 mmol) の溶液を、-10 °C の、3-(4-アミノ-3-クロロ-フェノキシ)-2-フルオロ-ベンゾニトリル (0.815 g、3.1 mmol)、濃 HCl (5 mL) 及び MeOH (15 mL) の混合物に添加した。混合物を 1.5 時間撹拌した。濃 HCl (6 mL) 中、塩化スズ (II) 二水和物 (3.5 g、15.5 mmol) の溶液を滴下し、混合物を 2 時間撹拌した。水を添加し、6 M NaOH 水溶液を添加して pH を 9 に調整した。混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させて、3-(3-クロロ-4-ヒドラジノ-フェノキシ)-2-フルオロ-ベンゾニトリル塩酸塩 (0.77 g、79%) を橙色油状物として与えた。この物質を、それ以上精製することなく次の工程に用いた。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.73-7.82 (m, 1H), 7.55-7.64 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.20-7.24 (m, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H)

【0 4 2 8】

工程 5： 3-(4-{5-アミノ-4-[5-プロモ-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-インドール-2-カルボニル]-ピラゾール-1-イル}-3-クロロ-フェノキシ)-2-フルオロ-ベンゾニトリル

Nc1cc(C(=O)c2c[nH]c3cc(Br)ccc32)c[nH]1COC[Si](C)(C)CCc4ccc(C#N)c(F)c4Oc5ccc(Cl)cc5

10

20

30

Nc1cc(C(=O)c2c[nH]c3ccc(Br)cc32)cnn1-c1ccc(Cl)cc1Oc2cc(F)c(C#N)cc2

40

50

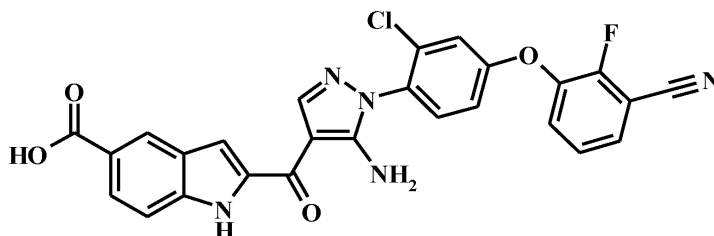
シリカゲル、0 - 5 % MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (81 mg、50 %) を明褐色固体として与えた。MS C₂₅H₁₃BrClN₅O₂ [(M - H)⁻] についての計算値 : 548、実測値 : 548

【 0430 】

工程 7 : 2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

【 化 244 】

10



DMF (2 . 5 mL) 中、3 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - 2 - フルオロ - ベンゾニトリル (80 mg、0 . 145 mmol) の溶液を、アルゴンでパージした。4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (Xantphos) (17 mg、0 . 029 mmol)、トリエチルアミン (0 . 4 mL、2 . 9 mmol) 及び Pd (OAc)₂ (3 . 3 mg、0 . 0145 mmol) を添加し、混合物を一酸化炭素でパージした。メタノール (0 . 06 mL) を添加し、一酸化炭素の風船を付けて、混合物をヒートブロック内で 100 °C において 16 時間加熱した。反応混合物を冷却し、水及び EtOAc を添加した。相を分離し、水相を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物をクロマトグラフィー (シリカゲル、0 - 5 % MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸メチルエステル (24 mg、31 %) [¹H - NMR (300 MHz, CDCl₃) ppm 8 . 21 - 8 . 29 (m , 1 H) , 8 . 00 - 8 . 08 (m , 1 H) , 7 . 52 - 7 . 55 (m , 1 H) , 7 . 40 - 7 . 45 (m , 2 H) , 7 . 32 - 7 . 38 (m , 2 H) , 7 . 15 - 7 . 23 (m , 2 H) , 7 . 02 - 7 . 08 (m , 1 H) , 6 . 86 - 6 . 93 (m , 1 H) , 3 . 96 (s , 3 H)] を褐色固体として与え、また 2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (3 mg、4 %) を明褐色固体として与えた。 ¹H - NMR (300 MHz, DMSO - d₆) ppm 11 . 96 - 12 . 06 (m , 1 H) , 8 . 32 - 8 . 40 (m , 1 H) , 7 . 77 - 7 . 89 (m , 2 H) , 7 . 57 - 7 . 76 (m , 3 H) , 7 . 41 - 7 . 57 (m , 3 H) , 7 . 20 - 7 . 27 (m , 1 H) , 7 . 10 - 7 . 16 (m , 1 H) MS C₂₆H₁₄ClFN₅O₄ [(M - H)⁻] についての計算値 : 514、実測値 : 514

【 0431 】

実施例 I - 49

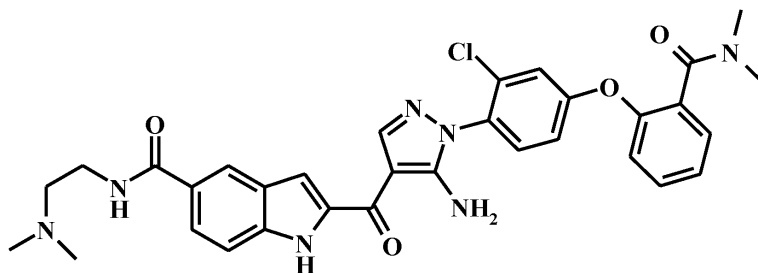
2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - ジメチルアミノ - エチル) - アミド

20

30

40

【化 2 4 5】



10

ジオキサン（10.0 mL）中、2 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - N , N - ジメチル - ベンズアミド（I - 46、工程6から得られる）（300.0 mg、0.51 mmol）の脱気した溶液に、N , N - ジメチル - エタン - 1 , 2 - ジアミン（0.964 mL、8.82 mmol）、1 , 3 - ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（21 mg、0.05 mmol）及びPd（OAc）₂（5.5 mg、0.025 mmol）を添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下に更に15分間再度脱気し、一酸化炭素でパージし、次いで一酸化炭素の風船を付けて、105 °Cにおいて3日間加熱した。反応完結後、反応混合物をDCMで希釈し、セライトの床を通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、0 - 3 % MeOH / CH₂Cl₂）により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸（2 - ジメチルアミノ - エチル） - アミド（61 mg、19 %）を明黄色固体として与えた。MS C₃₂H₃₂ClN₇O₄ [(M + H) ⁺] についての計算値：614、実測値：614.2

20

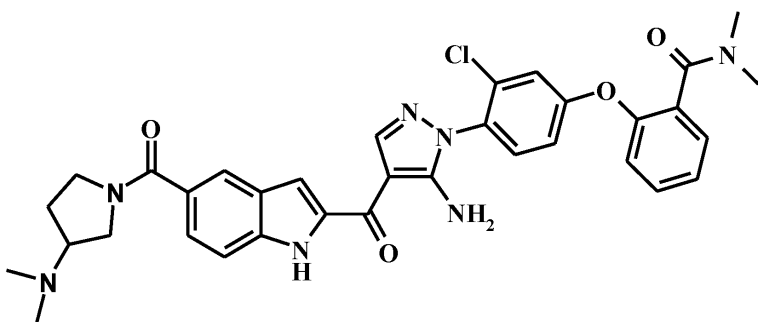
【0432】

実施例 I - 50

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 yl } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

30

【化 2 4 6】



40

ジメチル - ピロリジン - 3 - イル - アミンを用い、I - 49に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド（39 mg、12 %）を、オフホワイトの固体として得た。MS C₃₄H₃₄ClN₇O₄ [(M + H) ⁺] についての計算値：640、実測値：640.2

【0433】

実施例 I - 51

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドー

50

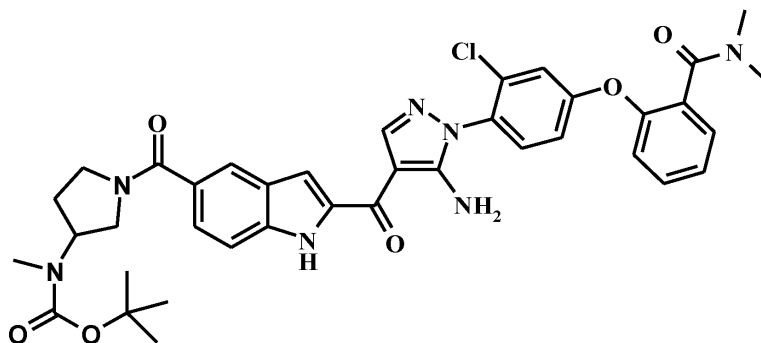
攪拌下の、DCM (3.0 mL) 中、4 - (2 - {5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (320.0 mg、0.45 mmol) の溶液に、室温でジオキサン中の HCl (0.2 mL, 0.81 mmol、4 M) を添加し、4 時間攪拌した。反応完結後、混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させて (Na₂SO₄) 濾過し、蒸発させた。残留物を Prep - HPLC により精製して、2 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (ピペラジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド酢酸塩 (acetic salt) (30.0 mg、11%) をオフホワイトの固体として与えた。MS C₃₂H₃₀ClN₇O₄ [(M + H)⁺] についての計算値：612、実測値：612.4

【0436】

実施例 I - 52

[1 - (2 - {5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化250】



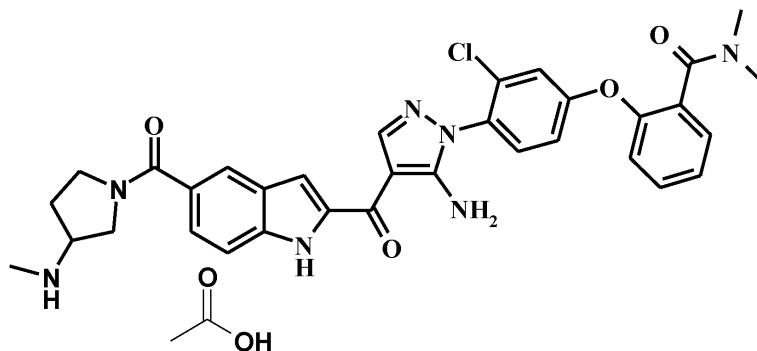
メチル - ピロリジン - 3 - イル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを用い、I - 49 に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。[1 - (2 - {5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル} - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピロリジン - 3 - イル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (15 mg、8%) を、オフホワイトの固体として得た。MS C₃₈H₄₀ClN₇O₆ [(M + H)⁺] についての計算値：726、実測値：726.6

【0437】

実施例 I - 53

2 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド酢酸塩

【化 2 5 1】



10

I - 5 1、工程 2 に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド酢酸塩 (5 4 mg、2 1 %) を、オフホワイトの固体として得た。MS $C_{33}H_{32}ClN_7O_4$ [(M - H) ⁻] についての計算値 : 6 2 4、実測値 : 6 2 4 . 2

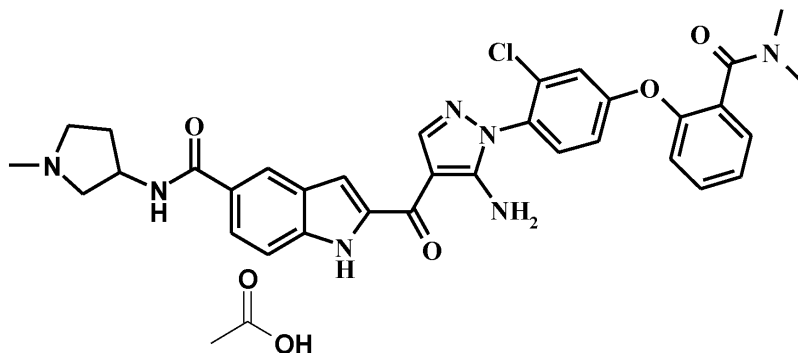
【 0 4 3 8 】

実施例 I - 5 4

20

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド酢酸塩

【化 2 5 2】



30

1 - メチル - ピロリジン - 3 - イルアミンを用い、I - 4 9 に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル) - アミド酢酸塩 (4 0 mg、1 5 %) を、オフホワイトの固体として得た。MS $C_{33}H_{32}ClN_7O_4$ [(M + H) ⁺] についての計算値 : 6 2 6、実測値 : 6 2 6 . 6

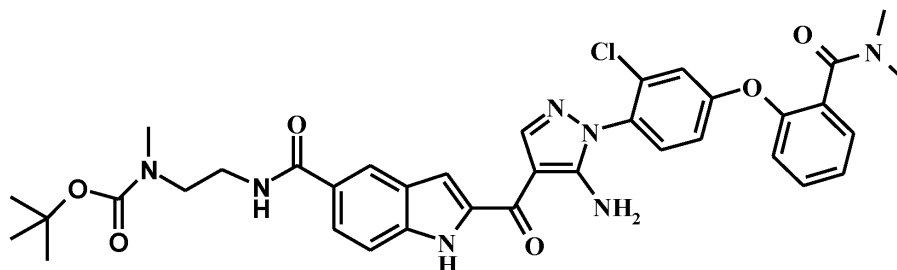
40

【 0 4 3 9 】

実施例 I - 5 5

{ 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステル

【化 2 5 3】



10

2 - アミノ - エチル - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステルを用い、I - 49に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。{ 2 - [(2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - アミノ] - エチル } - メチル - カルバミン酸tert - ブチルエステル (10 mg、8 %) を、オフホワイトの固体として得た。MS $C_{36}H_{38}ClN_7O_6$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 700、実測値 : 700 . 6

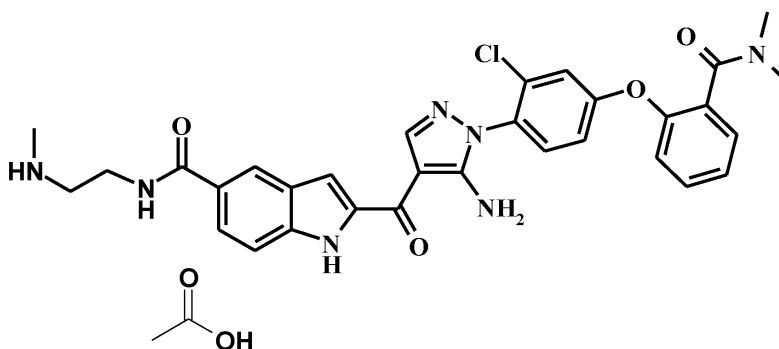
【 0 4 4 0 】

実施例 I - 5 6

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メチルアミノ - エチル) - アミド酢酸塩

20

【化 2 5 4】



30

I - 51、工程 2 に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (2 - メチルアミノ - エチル) - アミド酢酸塩 (15 mg、6 %) を、オフホワイトの固体として得た。MS $C_{31}H_{30}ClN_7O_4$ [(M + H) $^{+}$] についての計算値 : 600、実測値 : 600 . 4

40

【 0 4 4 1 】

実施例 I - 5 7

2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

CC1=CC=C(C=C1)C(=O)N2C=CC(=C2)N(C2=CC=C(C=C2)Cl)C(=O)c3c[nH]c4ccc(cc34)C(=O)N5CCOCC5

モルホリンを用い、I - 49に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。2 - (4 - {5 - アミノ - 4 - [5 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - 1H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル} - 3 - クロロ - フェノキシ) - N, N - ジメチル - ベンズアミド (8mg, 3%) を、黄色固体として得た。MS $C_{32}H_{29}ClN_6O_5$ [(M + H)⁺] についての計算値：613、実測値：613.4

实施例 I - 58

20

CN1CCCCC1C(=O)c2ccc3c(c2)c[nH]3C(=O)c4c[nH]c5c4nnc5C(=O)c6ccc(OC(=O)c7ccccc7)c(Cl)c6

30

【化 2 5 7】

CN(C)C(=O)Oc1ccc(Cl)nn1C(=O)c2c[nH]c3ccc(cc23)C(=O)N4CCCN(C4C(=O)N(C)C)C5=CC=C(C=C5)C(=O)N(C)C

メチル - ピペリジン - 4 - イル - カルバミン酸tert - ブチルエステルを用い、I - 49に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。[1 - (2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1

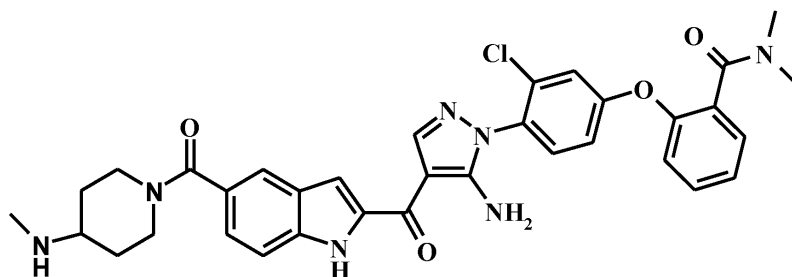
50

H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボニル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - カルバミン酸 tert - ブチルエステルを、粘着性の黒色固体として得た。MS $C_{39}H_{42}ClN_7O_6$ [(M + H)⁺] についての計算値 : 740、実測値 : 740.2

【0444】

工程 2 : 2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド

【化 258】



10

I - 51、工程 2 に記載のものと同様の手順に従って、標記化合物を調製した。2 - (4 - { 5 - アミノ - 4 - [5 - (4 - メチルアミノ - ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニル] - ピラゾール - 1 - イル } - 3 - クロロ - フェノキシ) - N , N - ジメチル - ベンズアミド (32 mg、3%) を、オフホワイトの固体として得た。MS $C_{34}H_{34}ClN_7O_4$ [(M + H)⁺] についての計算値 : 640、実測値 : 640.2

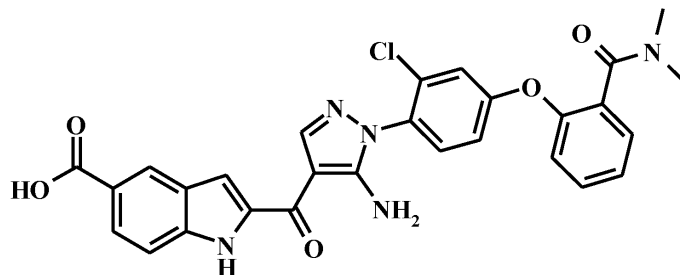
20

【0445】

実施例 I - 59

2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸

【化 259】



30

ジオキサン (5 mL) 中、2 - { 4 - [5 - アミノ - 4 - (5 - ブロモ - 1 H - インドール - 2 - カルボニル) - ピラゾール - 1 - イル] - 3 - クロロ - フェノキシ } - N , N - ジメチル - ベンズアミド (I - 46、工程 6 から得られる) (250 mg、0.43 mmol) の脱気した溶液に、1,3 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (32 mg、0.078 mmol) 及び Pd (OAc)₂ (8 mg、0.035 mmol) を添加した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下に更に 15 分間再度脱気し、一酸化炭素でパージし、次いで一酸化炭素の風船を付けて、95 °C において 3 日間加熱した。反応完結後、反応混合物を EtOAc で希釈し、セライトの床を通して濾過した。濾液を減圧下に濃縮した。粗物質を prep HPLC により精製して、2 - { 5 - アミノ - 1 - [2 - クロロ - 4 - (2 - ジメチルカルバモイル - フェノキシ) - フェニル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル } - 1 H - インドール - 5 - カルボン酸 (8 mg、3%) を明黄色固体として与えた。MS C_{32}

40

50

$H_{32}ClN_7O_4[(M+H)^+]$ についての計算値：544、実測値：544.2
【0446】

生物学的実施例

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害アッセイ

このアッセイは、濾過を通した放射性 ^{33}P リン酸化生成物の捕捉である。BTK、ピオチン化 SH_2 ペプチド基質 (Src 相同)、及び ATP の相互作用により、ペプチド基質がリン酸化される。ピオチン化生成物を、ストレプトアビジンセファロースビーズに結合させる。すべての結合している放射標識された生成物をシンチレーションカウンターで検出する。

【0447】

10

アッセイするプレートは、96 ウェルポリプロピレン (Greiner) 及び 96 ウェル 1.2 μm 親水性 PVD F フィルタープレート (Millipore) である。本明細書に報告する濃度は、最終アッセイ濃度である：DMSO (Burdick and Jackson) 中 10 ~ 100 μM 化合物、5 ~ 10 nM BTK 酵素 (His タグ付き、完全長)、30 μM ペプチド基質 (ピオチン - Ac a - A A A E E I Y G E I - NH_2)、100 μM ATP (Sigma)、8 mM イミダゾール (Sigma、pH 7.2)、8 mM グリセロール - 2 - リン酸 (Sigma)、200 μM EGTA (Roche Diagnostics)、1 mM $MnCl_2$ (Sigma)、20 mM $MgCl_2$ (Sigma)、0.1 mg/mL BSA (Sigma)、2 mM DTT (Sigma)、1 μCi ^{33}P ATP (Amersham)、20 % ストレプトアビジンセファロースビーズ (Amersham)、50 mM EDTA (Gibco)、2 M NaCl (Gibco)、1 % リン酸を含む 2 M NaCl (Gibco)、microscint - 20 (Perkin Elmer)。

20

【0448】

IC₅₀ の決定は、標準的な 96 ウェルプレートアッセイテンプレートから得られるデータを利用して、1 化合物当たり 10 個のデータ点から計算する。1 つの対照化合物及び 7 つの未知阻害剤を各プレートにおいて試験し、各プレートで 2 回測定した。典型的には、化合物は、100 μM で始まり 3 nM で終わる半対数 (half-log) で希釈を行った。対照化合物は、スタウロsporin であった。バックグラウンドは、ペプチド基質の非存在下で計数した。総活性は、ペプチド基質の存在下で決定した。以下のプロトコルを用いて、Btk 阻害を決定した。

【0449】

30

サンプルの調製：試験化合物を、アッセイ緩衝液 (イミダゾール、グリセロール - 2 - リン酸、EGTA、 $MnCl_2$ 、 $MgCl_2$ 、BSA) 中、半対数増分で希釈した。

【0450】

ビーズの調製：

1) 500 g で遠心分離することによって、ビーズをすすぐ。

【0451】

2) ビーズを PBS 及び EDTA で再構成して、20 % ビーズスラリーを生成する。

【0452】

3) 基質を含まない反応ミックス (アッセイ緩衝液、DTT、ATP、 ^{33}P ATP) 及び基質を含むミックス (アッセイ緩衝液、DTT、ATP、 ^{33}P ATP、ペプチド基質) を、30 において 15 分間ブレインキュベートする。

40

【0453】

4) アッセイを開始するために、酵素緩衝液 (イミダゾール、グリセロール - 2 - リン酸、BSA) 中、BTK 10 μL 及び試験化合物 10 μL を、室温で 10 分間ブレインキュベートする。

【0454】

5) 基質を含まない、又は含む反応混合物 30 μL を、BTK 及び化合物に添加する。

【0455】

6) 全アッセイミックス 50 μL を、30 において 30 分間インキュベートする。

【0456】

50

7) 40 μ Lのアッセイを、フィルタープレート中のビーズスラリー 150 μ Lに移して、反応を停止させる。

【0457】

8) 30分間後、以下の工程を用いてフィルタープレートを洗浄する

3 \times NaCl 250 μ L

3 \times 1%リン酸を含有するNaCl 250 μ L

1 \times H₂O 250 μ L

【0458】

9) 65 において1時間又は室温において一晚、プレートを乾燥させる。

【0459】

10) microscint - 20 50 μ Lを添加し、シンチレーションカウンターで ³³P cpmを計数する。

cpmの生データから%活性を計算する。

%活性 = (サンプル - bkg) / (総活性 - bkg) \times 100

1 サイト用量応答シグモイドモデルを用い、%活性から IC₅₀ を計算する。

$y = A + ((B - A) / (1 + ((x / C)^D)))$

x = 化合物の濃度、y = %活性、A = 最小、B = 最大、C = IC₅₀、D = 1 (ヒル勾配)

【0460】

ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害の TR - FRET (時間分解 FRET) アッセイ

このBTK競合アッセイは、FRET (フェルスター/蛍光共鳴エネルギー転移) 技術を用いて、ブルトン型チロシンキナーゼの不活性化状態についての化合物の力価 (IC₅₀) を測定する。50 nM BTK-Bioease (商標) : 10 nM Eu - ストレプトアビジン (Perkin-Elmer カタログ番号 AD0062) の開始濃度で用いる1時間前に、BTK - Eu複合体を氷上でインキュベートした。アッセイ緩衝液は、20 mM HEPES (pH 7.15)、0.1 mM DTT、10 mM MgCl₂、3% キナーゼ安定化剤 (Fremont Biosolutions、カタログ番号 STB - K02) を含む0.5 mg/mL BSAからなっていた。1時間後、上記で得られた反応混合物をアッセイ緩衝液中10倍希釈して、5 nM BTK : 1 nM Eu - ストレプトアビジン複合体 (ドナーフルオロフォア) を作製した。次いで、0.11 nM BTK - Eu及び0.11 nM キナーゼトレーサー 178 (Invitrogen、カタログ番号 PV5593) の混合物 18 μ Lを、ネガティブコントロールなしとしてのBTK - Euのみと共に、384ウェル平底プレート (Greiner、784076) に分注した。アッセイにおいて試験する化合物は、10倍濃縮物として調製し、10点曲線を作成するために半対数増分の連続希釈をDMSO中で行った。FRET反応を開始させるために、DMSO中の10倍ストックとして調製した化合物をプレートに添加し、プレートを14 において18 ~ 24時間インキュベートした。

【0461】

インキュベートした後、プレートをBMG Pherastar蛍光プレートリーダー (又は等価物) で読み取り、ユウロピウムドナーフルオロフォア (620 nm発光) 及びFRET (665 nm発光) からの発光エネルギーを測定するために用いた。ネガティブコントロールのウェルの値を平均して、平均最小値を得た。「阻害剤を含まない」ポジティブコントロールのウェルを平均して、平均最大値を得た。最大FRETの%を、以下の等式を用いて計算した：

%最大FRET = 100 \times [(FSR_{化合物} - FSR_{平均最小値}) / (FSR_{平均最大値} - FSR_{平均最小値})]

(式中、FSR = FRETシグナル比)。%最大FRET曲線をActivity Base (Excel) にプロットし、IC₅₀ (%)、ヒル勾配、z' 及び%CVを決定した。Microsoft Excelを用いて、二連曲線 (2つの独立な希釈液から得た1本の阻害曲線) から平均IC₅₀ 及び標準偏差を得る。

10

20

30

40

50

【 0 4 6 2 】

このアッセイについての代表的な化合物のデータを、下記表 I I に列挙する。

【表 2】

表 II.

化合物	IC ₅₀ (μM)
I-1	0.0068
I-2	0.0046
I-3	0.025
I-4	0.012
I-5	0.0023
I-6	0.043
I-7	0.0026
I-8	0.01443
I-9	0.22
I-10	0.18
I-11	0.2
I-12	0.013
I-13	0.53
I-14	0.00046
I-15	0.00082
I-16	0.0036
I-17	0.0035
I-18	0.0052
I-19	0.0068
I-20	0.15
I-21	>100
I-22	0.0013
I-23	>100
I-24	0.035
I-25	0.074
I-26	0.014
I-27	0.0037
I-28	0.0069
I-29	0.0043
I-30	0.0061
I-31	0.029
I-32	0.022
I-33	0.43
I-34	0.0251
I-35	0.0018
I-36	0.005
I-37	0.05
I-38	0.15
I-39	0.024
I-40	0.023
I-41	0.052
I-42	0.13
I-43	0.0013
I-44	0.008
I-45	0.0017

10

20

30

40

化合物	IC ₅₀ (μM)
I-46	0.0042
I-47	0.032
I-48	0.0032
I-49	0.0014
I-50	0.0025
I-51	0.0011
I-52	0.017
I-53	0.0017
I-54	0.0029
I-55	0.0051
I-56	0.0031
I-57	0.0033
I-58	0.0021
I-59	0.0120

10

【0463】

CD69の発現によって測定した全血におけるB細胞活性化の阻害

ヒト血液におけるB細胞のB細胞受容体媒介活性化を抑制するBtk阻害剤の能力を試験するための手順は、以下のとおりである：

【0464】

20

24時間薬物を服用していない非喫煙者という制限条件で、健常ボランティアからヒト全血(HWB)を得る。ヘパリンナトリウムで抗凝固処理したVacutainerチューブに、静脈穿刺によって血液を採取する。試験化合物を、PBS(20×)で所望の出発薬物濃度の10倍に希釈し、次いで、PBS中10% DMSO中3倍連続希釈して、9点用量応答曲線を作成する。各化合物の希釈液5.5 μLを、96ウェルV底プレート(Aanalytica Sales and Services、#59623-23)2 mLに二連で添加し；PBS中10% DMSO 5.5 μLを対照及び非刺激ウェルに添加する。HWB(100 μL)を各ウェルに添加し、混合した後、プレートを37℃、5% CO₂、湿度100%で30分間インキュベートする。ヤギF(ab')₂抗ヒトIgM(Southern Biotech、#2022-14)(500 μg/mL溶液 10 μL、最終濃度50 μg/mL)を、混合しながら各ウェル(非刺激ウェルを除く)に添加し、プレートを更に20時間インキュベートする。

30

【0465】

20時間のインキュベートの最後に、37℃、5% CO₂、湿度100%で30分間、蛍光プローブ標識した抗体(PEマウス抗ヒトCD20 15 μL、BD Pharmingen、#555623及び/又はAPCマウス抗ヒトCD69 20 μL、BD Pharmingen、#555533)と共にサンプルをインキュベートする。補償調整及び初期電圧設定のために、誘導された対照、未染色、及び単回染色を含める。次いで、1×Pharmingen Lyse Buffer(BD Pharmingen #555899)1 mLでサンプルを溶解させ、プレートを1800 rpmで5分間遠心分離する。吸引を介して上清を除去し、残りのペレットを更なる1×Pharmingen Lyse Buffer 1 mLで再度溶解させ、プレートを上記のとおりスピンドウンする。上清を吸引し、残りのペレットをFACS緩衝液(PBS+1% FBS)で洗浄する。最後のスピンの後、上清を除去し、ペレットをFACS緩衝液 180 μLに再懸濁させる。BD LSR IIフローサイトメーターにおけるHTS 96ウェルシステムで測定するのに適した96ウェルプレートにサンプルを移す。

40

【0466】

用いるフルオロフォアに適切な励起及び発光波長を用いてデータを取得し、Cell Questソフトウェアを用いて陽性細胞率の値を得る。結果は、まず、FACS解析ソフトウェア(Flow Jo)によって解析する。試験化合物についてのIC₅₀は、抗IgMによる刺激後に、CD20陽性でもあるCD69陽性細胞の割合が50%低下する濃度として定義される(非刺激バックグラウンドについての8つのウェルの平均を減じた後の8つの対照ウェル

50

の平均)。IC₅₀値を、XLfitソフトウェア、バージョン3、式201を用いて計算する。

【0467】

B細胞活性化の阻害 - Ramos細胞におけるB細胞FLIPRアッセイ

本発明の化合物によるB細胞活性化の阻害は、抗IgMで刺激されたB細胞の応答に対する試験化合物の効果を決定することによって示される。

【0468】

B細胞FLIPRアッセイは、抗IgM抗体による刺激からの細胞内カルシウム増加の潜在的阻害剤の効果を決定する、細胞に基づく機能的な方法である。Ramos細胞（ヒトパルキットリンパ腫細胞株、ATCC番号CRL-1596）を増殖培地（下記）で培養した。アッセイの1日前、Ramos細胞を新鮮増殖培地（上記と同じ）に再懸濁させ、組織培養フラスコ内において 0.5×10^6 細胞/mLの濃度に設定した。アッセイ当日、細胞を計数し、組織培養フラスコ内において、FLUO-3AM（TefLabsカタログ番号0116、無水DMF及び10%プルロニック酸中で調製）1 μ Mを補充した増殖培地中 1×10^6 細胞/mLの濃度に設定し、37（4%CO₂）で1時間インキュベートする。細胞外色素を除去するため、遠心分離（5分間、1000rpm）によって細胞を回収し、 1×10^6 細胞/mLでFLIPR緩衝液（下記）に再懸濁させ、次いで 1×10^5 細胞/ウェルで、96ウェルのポリ-D-リジンでコーティングされた黒色/透明プレート（BDカタログ番号356692）に分注する。試験化合物を、100 μ Mから0.03 μ Mまでの範囲の様々な濃度（7濃度、詳細は後述）で添加し、室温で30分間細胞と共にインキュベートさせる。10 μ g/mL抗IgM（Southern Biotech、カタログ番号2020-01）を添加することによって、Ramos細胞のCa²⁺シグナル伝達を刺激し、FLIPR（Molecular Devices、480nm励起のアルゴンレーザーを備えるCCDカメラを用いて96ウェルプレートの画像を捕捉）で測定する。

【0469】

培地/緩衝液：

増殖培地：L-グルタミン（Invitrogen、カタログ番号61870-010）、10%ウシ胎児血清（FBS、Summit Biotechnology、カタログ番号FP-100-05）；1mMピルビン酸ナトリウム（Invitrogen、カタログ番号11360-070）を含むRPMI1640培地。

【0470】

FLIPR緩衝液：HBSS（Invitrogen、カタログ番号141175-079）、2mM CaCl₂（Sigma、カタログ番号C-4901）、HEPES（Invitrogen、カタログ番号15630-080）、2.5mMプロベネシド（Sigma、カタログ番号P-8761）、0.1%BSA（Sigma、カタログ番号A-7906）、11mMグルコース（Sigma、カタログ番号G-7528）。

【0471】

化合物の希釈の詳細：

最大最終アッセイ濃度100 μ Mを達成するために、10mM化合物ストック溶液（DMF中に作製）24 μ Lを、FLIPR緩衝液576 μ Lに直接添加する。FLIPR緩衝液中に試験化合物を希釈（Biomek 2000ロボットピペッター使用）し、以下の希釈スキームを得る：ピヒクル、 1.00×10^{-4} M、 1.00×10^{-5} 、 3.16×10^{-6} 、 1.00×10^{-6} 、 3.16×10^{-7} 、 1.00×10^{-7} 、 3.16×10^{-8} 。

【0472】

アッセイ及び分析：

カルシウムの細胞内増加を、最大-最小統計値（Molecular DevicesのFLIPRコントロール及び統計学的エクスポートソフトウェアを用いて、刺激性抗体の添加によって引き起こされるピークから静止ベースラインを減じる）を用いて報告した。非線形曲線フィット（GraphPad Prismソフトウェア）を用いてIC₅₀を決定した。

【 0 4 7 3 】

マウスコラーゲン誘発関節炎 (m C I A)

0 日目に、完全フロイントアジュバント (C F A) 中 I I 型コラーゲンのエマルションを、マウスの尾の付け根又は背中の中の数ヶ所に注射する (i.d.)。コラーゲン免疫後、動物は、約 2 1 ~ 3 5 日目に関節炎を発症する。関節炎の発症は、2 1 日目に不完全フロイントアジュバント (I F A ; i.d.) 中コラーゲンを全身投与することによって同期 (追加免疫) される。追加免疫に対するシグナルである軽度の関節炎 (スコア 1 又は 2 ; 以下のスコアの詳細を参照) の任意の発症について、2 0 日目後から毎日動物を検査する。追加免疫後、マウスをスコアリングし、所定の期間 (典型的には、2 ~ 3 週間) 及び投与頻度 (1 日 1 回 (Q D) 又は 1 日 2 回 (B I D)) で、候補治療剤を投与する。

10

【 0 4 7 4 】

ラットコラーゲン誘発関節炎 (r C I A)

0 日目に、不完全フロイントアジュバント (I F A) 中ウシ I I 型コラーゲンのエマルションを、ラットの背中の中の数ヶ所に皮内 (i.d.) 注射する。約 7 日目、尾の付け根又は背中の別の部位にコラーゲンエマルションの追加免疫注射 (i.d.) を行う。関節炎は、一般的に、最初のコラーゲン注射の 1 2 ~ 1 4 日後に観察される。1 4 日目以降、下記 (関節炎の評価) のとおり関節炎の発症について動物を評価し得る。2 回目のチャレンジ時点から始めて、所定の期間 (典型的には、2 ~ 3 週間) 及び投与頻度 (1 日 1 回 (Q D) 又は 1 日 2 回 (B I D)) で、動物に候補治療剤を予防的に投与する。

20

【 0 4 7 5 】

関節炎の評価：

両モデルにおいて、下記基準に従って 4 本の足を評価することを含む採点システムを用いて、足及び肢関節の発症している炎症を数値化する。

採点：1 = 足又は 1 本の指の腫脹及び / 又は発赤

2 = 2 つ以上の関節における腫脹

3 = 2 つ超の関節が関与する、足の肉眼的腫脹

4 = 足及び指全体の重篤な関節炎

【 0 4 7 6 】

評価は、ベースライン測定のため 0 日目に行い、最初の徴候又は腫脹から再度始めて、実験の最後まで 1 週間に最大 3 回行う。個々の足の 4 つのスコアを足すことによって各マウスについての関節炎指数を得、これにより動物 1 匹当たりの最大スコアは 1 6 となる。

30

【 0 4 7 7 】

ラットインビボ喘息モデル

雄性 Brown-Norway ラットを、ミョウバン 0 . 2 mL 中 O A (オボアルブミン) 1 0 0 μ g で 3 週間にわたって週 1 回 (0、7、及び 1 4 日目) i.p. で感作する。2 1 日目 (最後の感作の 1 週間後) に、O A エアゾールでチャレンジ (1 % O A で 4 5 分間) する 0 . 5 時間前に、ラットにビヒクル又は化合物処方物のいずれかを q.d. で皮下投与し、チャレンジの 4 又は 2 4 時間後に死亡させる (terminated)。供死時に、おのおの血清検査及び P K のために、すべての動物から血清及び血漿を回収する。気管カニューレを挿入し、肺を P B S で 3 回洗浄する。B A L 液を全白血球数及び白血球百分率について分析する。細胞のアリコート (2 0 ~ 1 0 0 μ L) 中の全白血球数は、Coulter Counter により決定する。白血球百分率については、サンプル 5 0 ~ 2 0 0 μ L を Cytospin で遠心分離し、スライドを Diff-Quik で染色する。標準的な形態学的基準を用いて光学顕微鏡下で単球、好酸球、好中球及びリンパ球の割合を計数し、百分率として表す。B t k の代表的な阻害剤は、対照レベルと比較して、O A 感作及びチャレンジしたラットの B A L において全白血球数の減少を示す。

40

【 0 4 7 8 】

前述の発明は、明確性及び理解のために、説明及び実施例によって、幾分詳細に説明されている。添付の特許請求の範囲の範囲内で変更及び改変を行い得ることが当業者には明らかである。したがって、上記説明は、例示を意図するものであって、限定を意図するも

50

のではないことが理解される。したがって、本発明の範囲は、上記説明を参照して決定されるべきではなく、以下の添付の特許請求の範囲を、その特許請求の範囲が権利を与える等価物の全範囲と共に参照して決定されるべきである。

【 0 4 7 9 】

本出願で引用されるすべての特許、特許出願及び刊行物は、各個々の特許、特許出願又は刊行物が個々に表されているのと同程度に、すべての目的のために参照によりその全体が本明細書に援用される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/06
	A 6 1 P 35/00

- (72)発明者 ロベス - タビア, フランシスコ・ハビアー
アメリカ合衆国、ハワイ 9 6 7 0 6、エワ・ビーチ、ピーカウ・ストリート 9 1 - 1 0 5 2
- (72)発明者 コン, ノーマン
中華人民共和国、 베이ジン 1 0 0 1 7 6、タイホ・ロード 6、ビーディーエイ
- (72)発明者 ソ, スン - ソウ
アメリカ合衆国、ニュージャージー 0 7 0 4 4、ヴェローナ、ウエストオーバー・ロード 1 1
- (72)発明者 ロウ, イェン
アメリカ合衆国、カリフォルニア 9 4 5 6 6、プレザントン、モナコ・ドライブ 4 9 7 3
- (72)発明者 ドミニク, ロミヤー
アメリカ合衆国、ペンシルベニア 1 8 0 1 5、ベスレヘム、ベスレヘム・フィールズ・ウェイ
2 5 6 8

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特開 2 0 1 3 - 1 4 4 6 7 9 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 0 9 4 9 5 (J P , A)
LOU Y. et al. , Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors: Approaches to Potent and Selective Inhibition, Preclinical and Clinical Evaluation for Inflammatory Diseases and B Cell Malignancies , Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 1 2 年 , 55(10) , pp. 4539-4550
GOLDSTEIN David M. et al. , Discovery of S-[5-Amino-1-(4-fluorophenyl)-1H-pyrazol-4-yl]-[3-(2,3-dihydroxypropoxy)phenyl]methanone (R03201195), an Orally Bioavailable and Highly Selective Inhibitor of p38 Map Kinase , Journal of Medicinal Chemistry , 2 0 0 6 年 , 49(5) , pp. 1562-1575
- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)