

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7590565号
(P7590565)

(45)発行日 令和6年11月26日(2024.11.26)

(24)登録日 令和6年11月18日(2024.11.18)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/7084(2006.01)	A 6 1 K	31/7084
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06
A 6 1 K	48/00 (2006.01)	A 6 1 K	48/00
請求項の数 8 (全151頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-525004(P2023-525004)	(73)特許権者	515131404
(86)(22)出願日	令和3年10月22日(2021.10.22)		アジュ ユニバーシティー インダストリ
(65)公表番号	特表2024-503179(P2024-503179 A)		- アカデミック コーオペレーション
(43)公表日	令和6年1月25日(2024.1.25)		ファウンデーション
(86)国際出願番号	PCT/KR2021/014889		AJOU UNIVERSITY IND
(87)国際公開番号	WO2022/086260		USTRY - ACADEMIC COO
(87)国際公開日	令和4年4月28日(2022.4.28)		PERATION FOUNDATION
審査請求日	令和5年6月26日(2023.6.26)		大韓民国, 1 6 4 9 9, キョンギ - ド,
(31)優先権主張番号	10-2020-0138399		スウォン - シ, ヨントン - グ, ワールド
(32)優先日	令和2年10月23日(2020.10.23)	(73)特許権者	304039548
(33)優先権主張国・地域又は機関	韓国(KR)		コリア・インスティテュート・オブ・サ
			イエンス・アンド・テクノロジー
			大韓民国, ソウル 1 3 6 - 7 9 1, ソ
			ンブック - ク, ファランノ 1 4 - ギル 5
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 インドリジン誘導体を有効成分として含むインターフェロン遺伝子刺激剤組成物

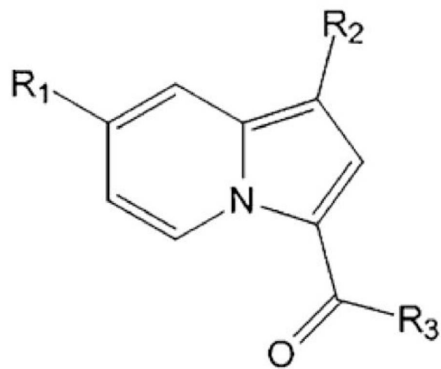
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物：および
サイクリック - ジ - ヌクレオチドを含むSTING (s t i m u l a t o r o f i n
t e r f e r o n g e n e s) 刺激剤組成物：

【化1】

[化合物1]

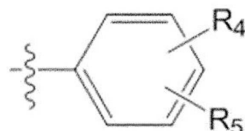


前記化学式1において、
R₁は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁

- C_8 の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_1$ （ここで、 Y_1 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_2$ （ここで、 Y_2 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_3Y_4$ （ここで、 Y_3 および Y_4 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）であり、

R_2 は、

【化 2】

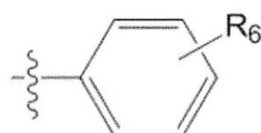


またはピリジニル基であり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_5$ （ここで、 Y_5 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_6$ （ここで、 Y_6 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_7Y_8$ （ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）であり、

R_3 は、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；または

【化 3】



であり、

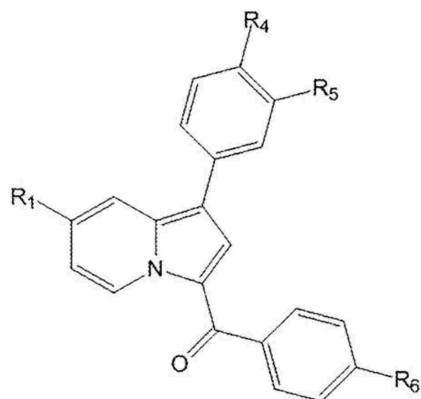
R_6 は、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_9$ （ここで、 Y_9 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_{10}$ （ここで、 Y_{10} は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_{11}Y_{12}$ （ここで、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）である。

【請求項 2】

前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記化学式 1 - 1 で表される化合物、または下記化学式 1 - 2 で表される化合物である、請求項 1 に記載の S T I N G (s t i m u l a t o r o f i n t e r f e r o n g e n e s) 刺激剤組成物：

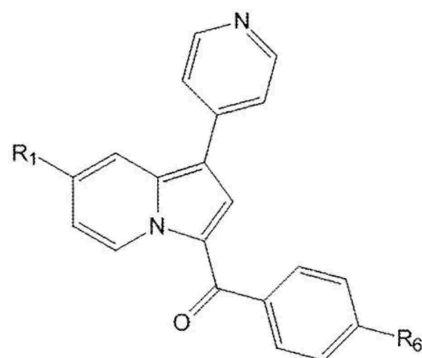
【化 4】

[化 1 - 1]



10

[化 1 - 2]



20

前記化学式において、

R₁ は、水素；C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈ のアルケニル基；C₂ - C₈ のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基；C₁ - C₆ のアルコキシ基；-COY₁（ここで、Y₁ は、水素、C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈ のアルケニル基、C₂ - C₈ のアルキニル基、C₃ - C₈ のシクロアルキル基、または C₆ - C₂₀ のアリール基）；-CO₂Y₂（ここで、Y₂ は、水素、C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈ のアルケニル基、C₂ - C₈ のアルキニル基、C₃ - C₈ のシクロアルキル基、または C₆ - C₂₀ のアリール基）；または -NY₃Y₄（ここで、Y₃ および Y₄ は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀ のアルキル基、C₆ - C₂₀ のアリール基または C₄ - C₂₀ のヘテロアリール基）であり、

30

R₄ および R₅ は、それぞれ独立して、水素；C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈ のアルケニル基；C₂ - C₈ のアルキニル基；C₃ - C₈ のシクロアルキル基；C₅ - C₂₀ のヘテロシクロアルキル基；C₆ - C₂₀ のアリール基；C₆ - C₂₀ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；C₁ - C₆ のアルコキシ基；-COY₅（ここで、Y₅ は、水素、C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈ のアルケニル基、C₂ - C₈ のアルキニル基、C₃ - C₈ のシクロアルキル基、または C₆ - C₂₀ のアリール基）；-CO₂Y₆（ここで、Y₆ は、水素、C₁ - C₈ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈ のアルケニル基、C₂ - C₈ のアルキニル基、C₃ - C₈ のシクロアルキル基、または C₆ - C₂₀ のアリール基）；または -NY₇Y₈（ここで、Y₇ および Y₈ は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀ のアルキル基、C

40

50

6 - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基)であり、

R₆は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；C₃ - C₈のシクロアルキル基；C₅ - C₂₀のヘテロシクロアルキル基；C₆ - C₂₀のアリール基；C₆ - C₂₀のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₉（ここで、Y₉は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₁₀（ここで、Y₁₀は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；または-NY₁₁Y₁₂（ここで、Y₁₁およびY₁₂は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀のアルキル基、C₆ - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基）である。

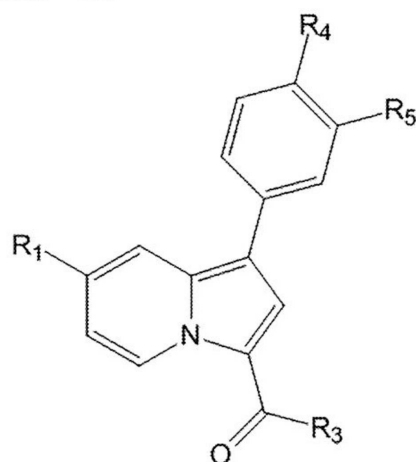
10

【請求項3】

前記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記化学式1 - 3で表される化合物である、請求項1に記載のSTING (stimulator of interferon genes) 刺激剤組成物：

【化5】

[化1-3]



20

30

前記化学式において、

R₁は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₁（ここで、Y₁は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₂（ここで、Y₂は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；または-NY₃Y₄（ここで、Y₃およびY₄は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀のアルキル基、C₆ - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基）であり、

40

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；C₃ - C₈のシクロアルキル基；C₅ - C₂₀のヘテロシクロアルキル基；C₆ - C₂₀のアリール基；C₆ - C₂₀のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₅（ここで、Y₅は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基

50

、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基) ; $-CO_2Y_6$ (ここで、 Y_6 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基) ; または $-NY_7Y_8$ (ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基) であり、

R_3 は、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基である。

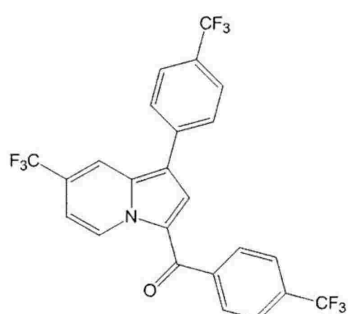
【請求項4】

前記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記の化合物1～化合物72のいずれか1つである、請求項1に記載の STING (stimulator of interferon genes) 刺激剤組成物 :

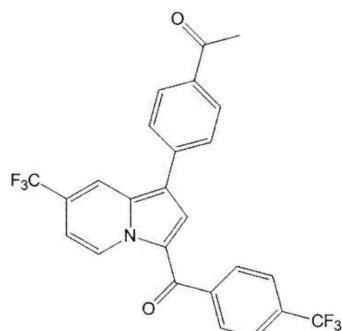
10

【化6-1】

[化合物1]

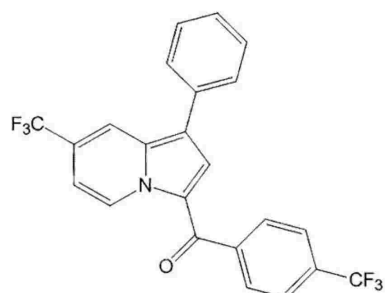


[化合物2]

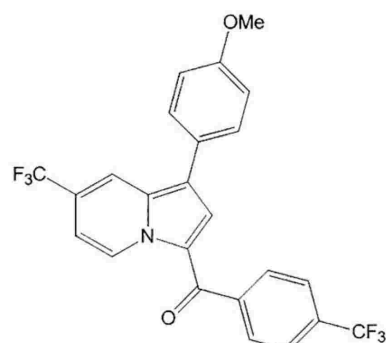


20

[化合物3]

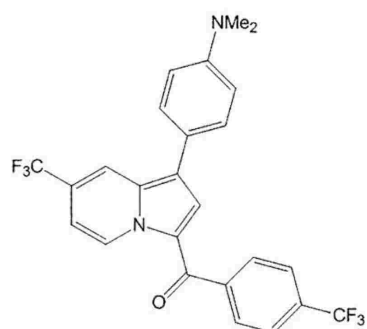


[化合物4]

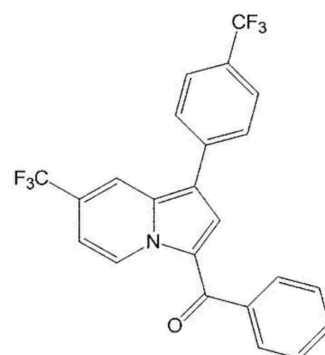


30

[化合物5]



[化合物6]

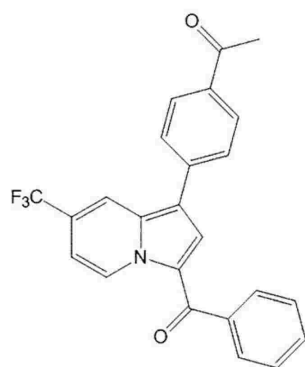


40

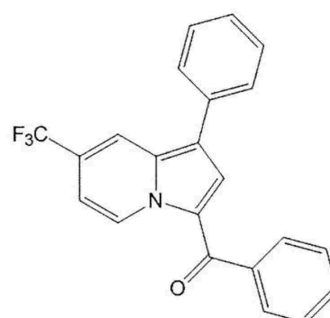
50

【化 6 - 2】

[化合物 7]

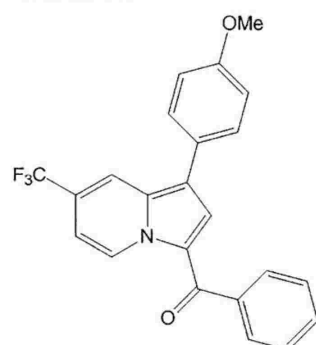


[化合物 8]

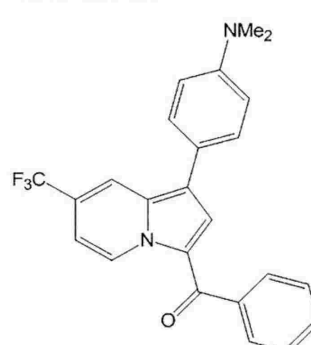


10

[化合物 9]

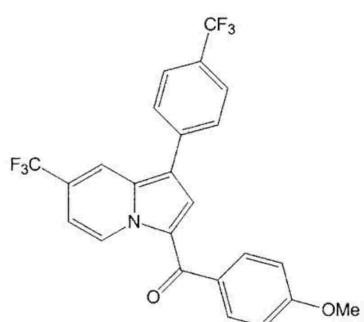


[化合物 10]

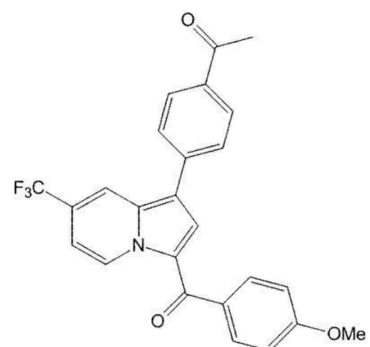


20

[化合物 11]



[化合物 12]



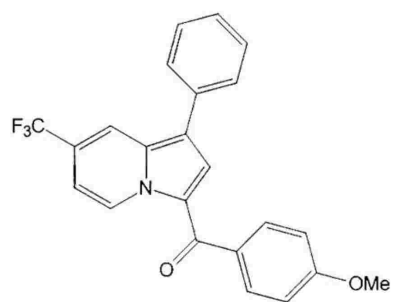
30

40

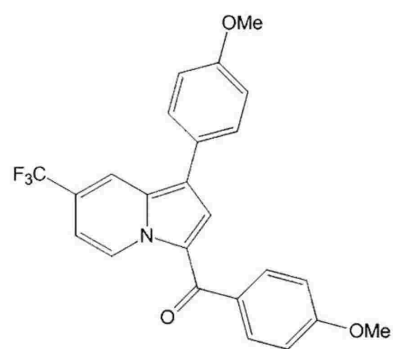
50

【化 6 - 3】

[化合物 1 3]

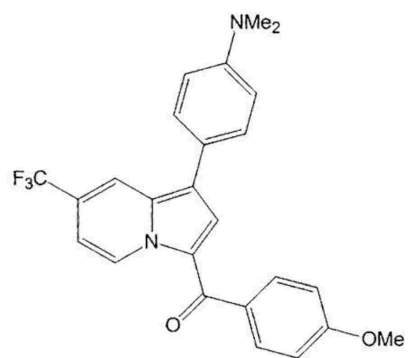


[化合物 1 4]

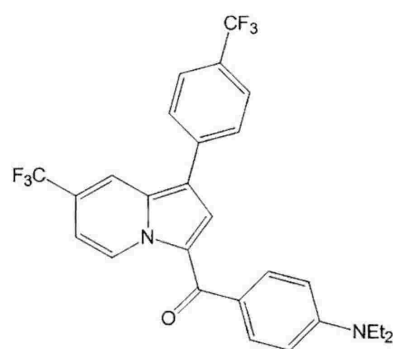


10

[化合物 1 5]

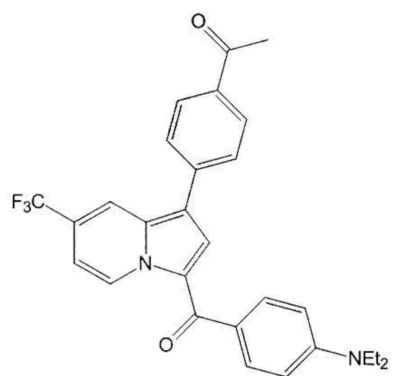


[化合物 1 6]

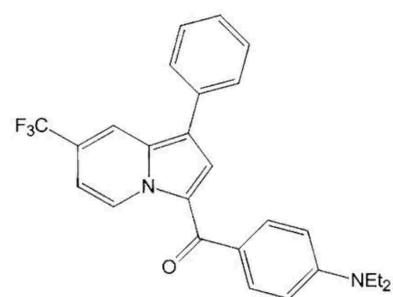


20

[化合物 1 7]



[化合物 1 8]



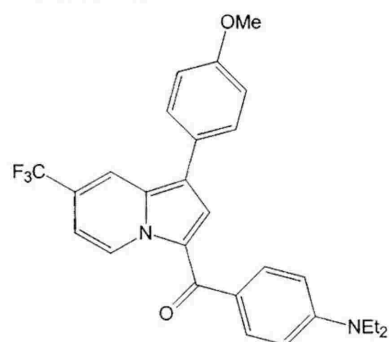
30

40

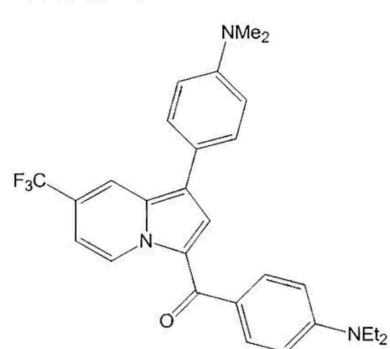
50

【化 6 - 4】

[化合物 19]

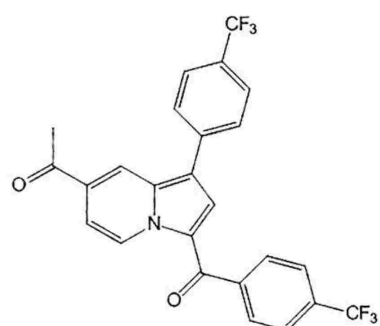


[化合物 20]

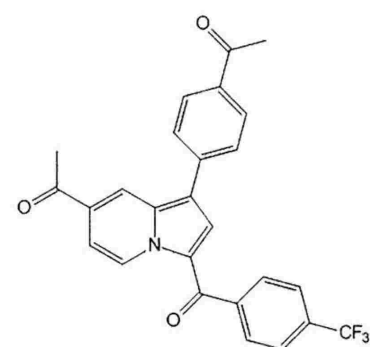


10

[化合物 21]

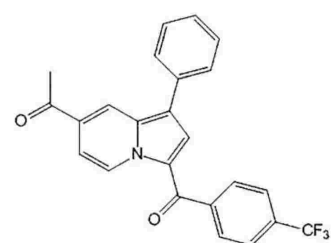


[化合物 22]

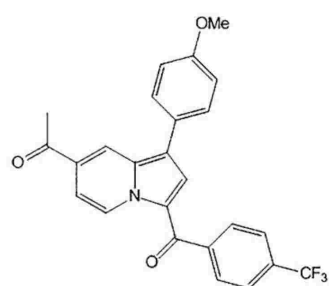


20

[化合物 23]



[化合物 24]



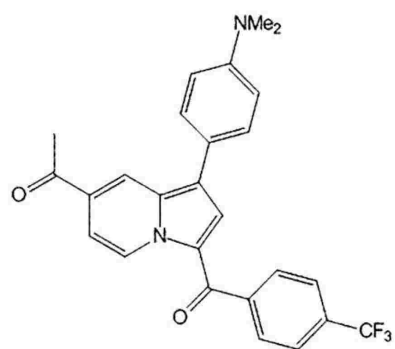
30

40

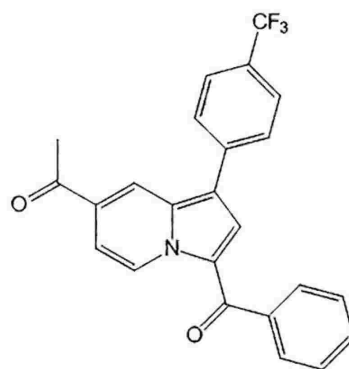
50

【化 6 - 5】

[化合物 2 5]

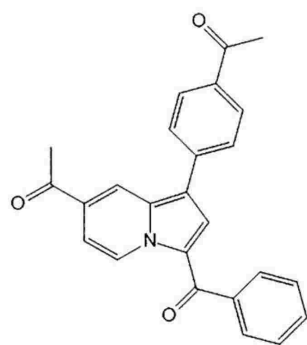


[化合物 2 6]

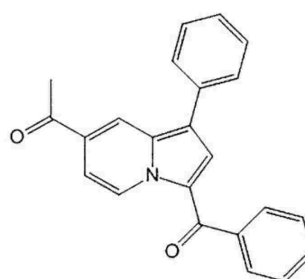


10

[化合物 2 7]

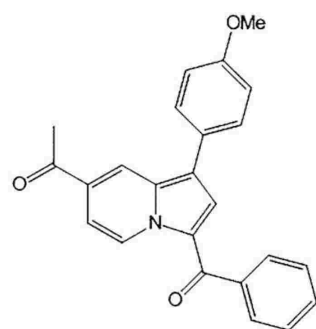


[化合物 2 8]

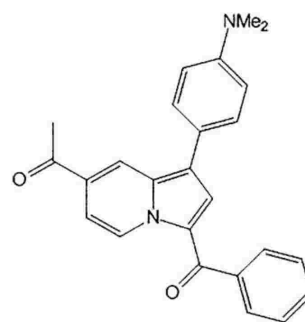


20

[化合物 2 9]



[化合物 3 0]



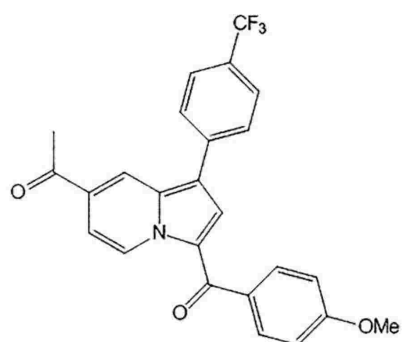
30

40

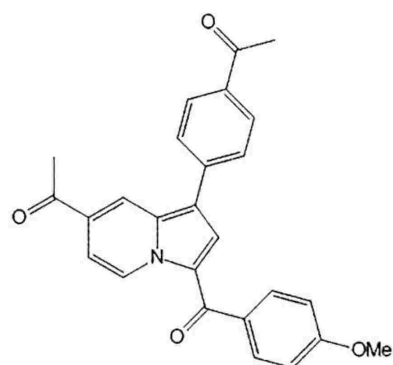
50

【化 6 - 6】

[化合物 3 1]

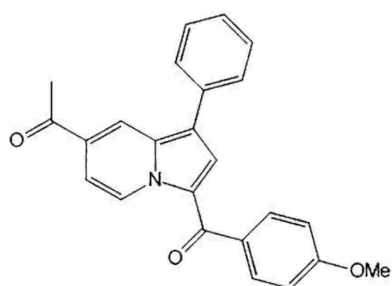


[化合物 3 2]

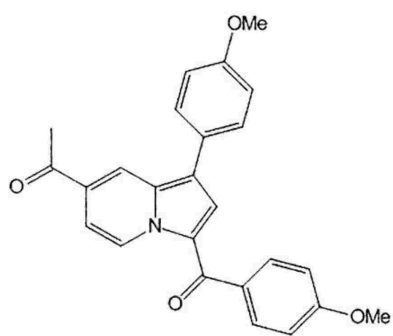


10

[化合物 3 3]

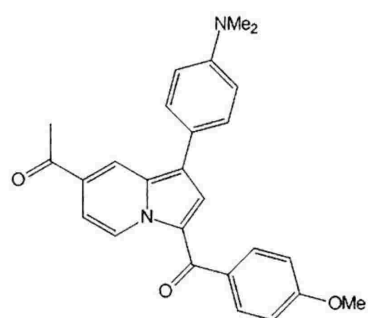


[化合物 3 4]

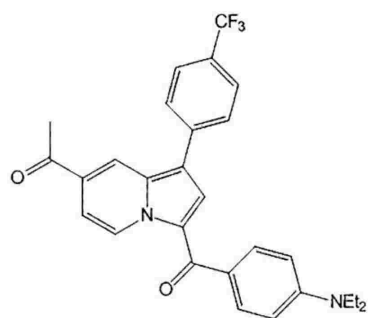


20

[化合物 3 5]



[化合物 3 6]



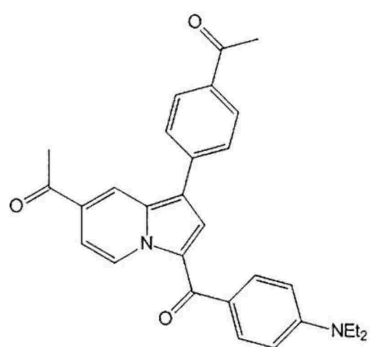
30

40

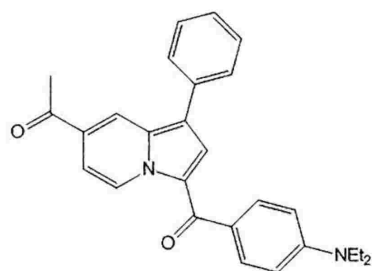
50

【化 6 - 7】

[化合物 37]

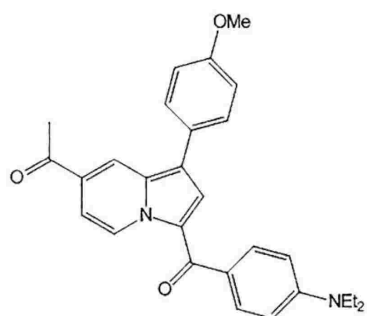


[化合物 38]

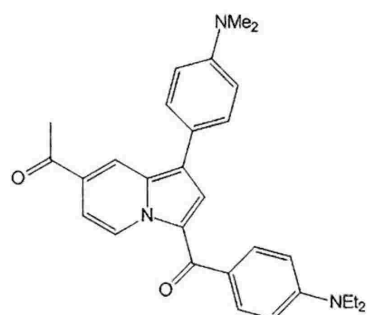


10

[化合物 39]

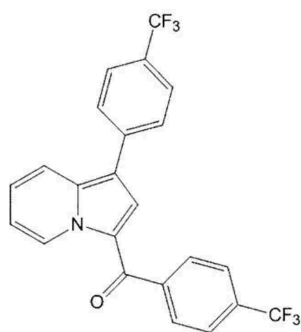


[化合物 40]

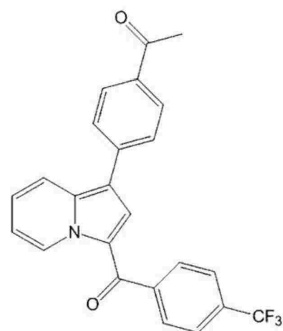


20

[化合物 41]



[化合物 42]



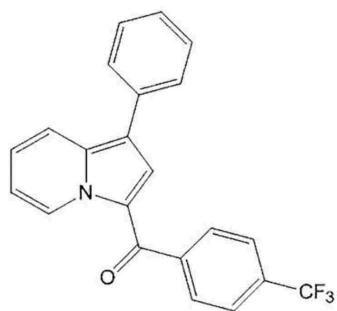
30

40

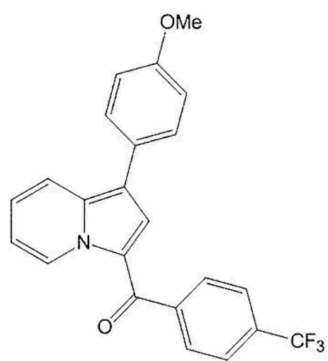
50

【化 6 - 8】

[化合物 4 3]

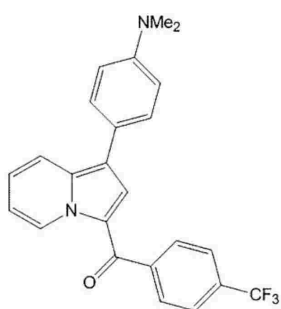


[化合物 4 4]

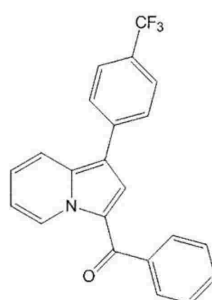


10

[化合物 4 5]

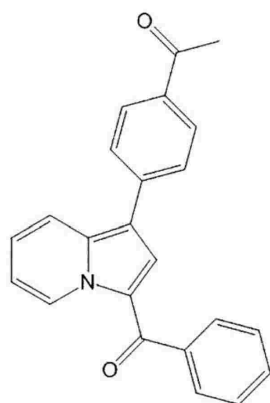


[化合物 4 6]

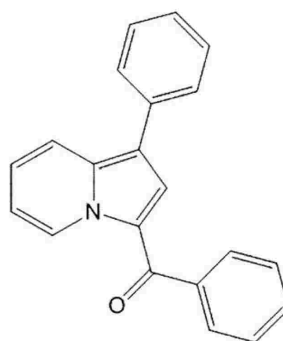


20

[化合物 4 7]



[化合物 4 8]



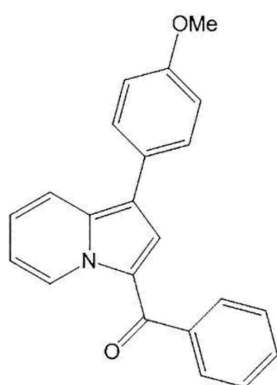
30

40

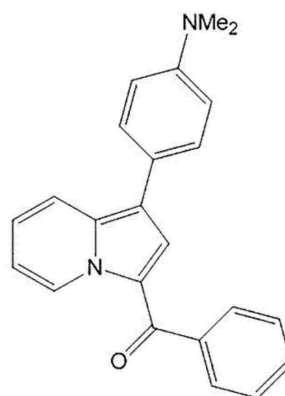
50

【化 6 - 9】

[化合物 4 9]

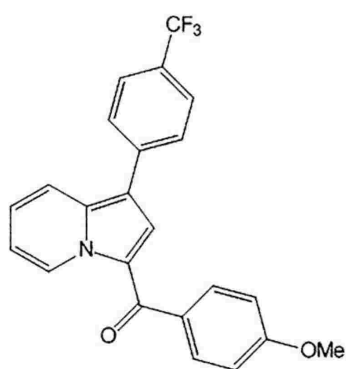


[化合物 5 0]

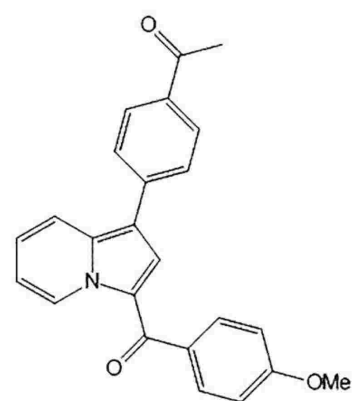


10

[化合物 5 1]

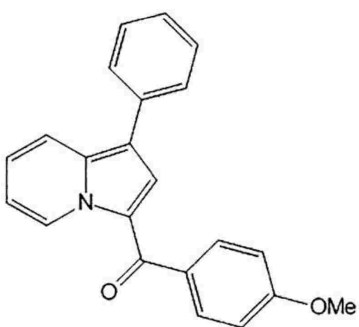


[化合物 5 2]

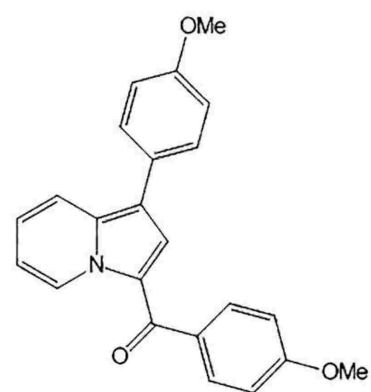


20

[化合物 5 3]



[化合物 5 4]



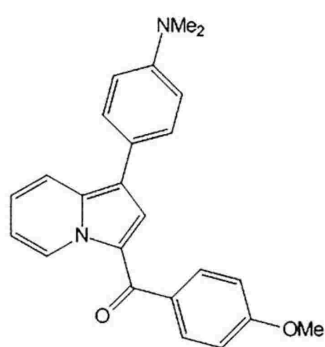
30

40

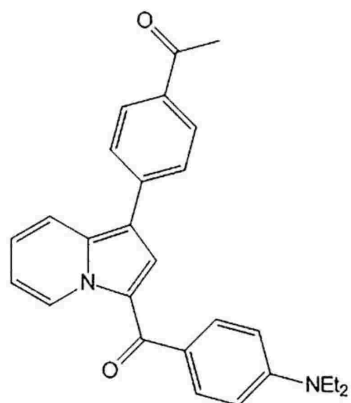
50

【化 6 - 1 0】

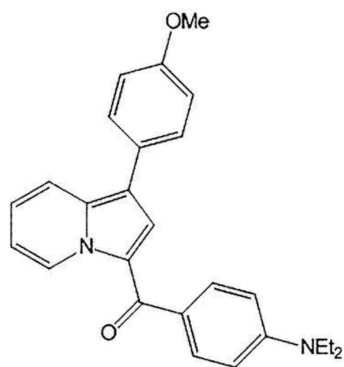
[化合物 5 5]



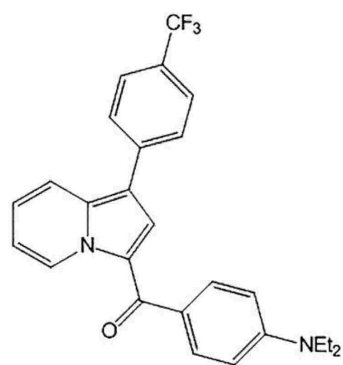
[化合物 5 7]



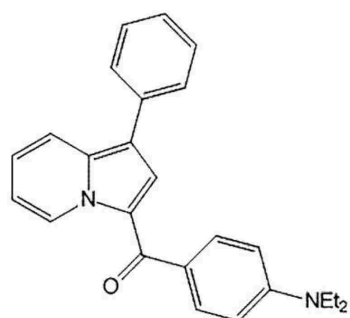
[化合物 5 9]



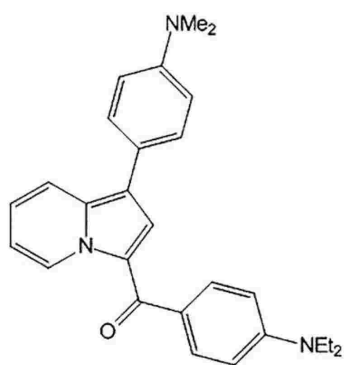
[化合物 5 6]



[化合物 5 8]



[化合物 6 0]



10

20

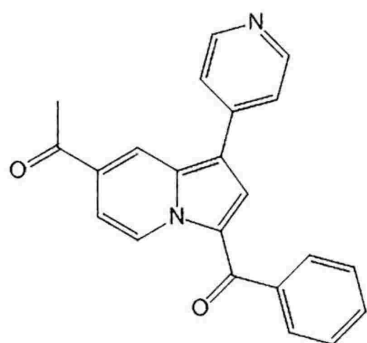
30

40

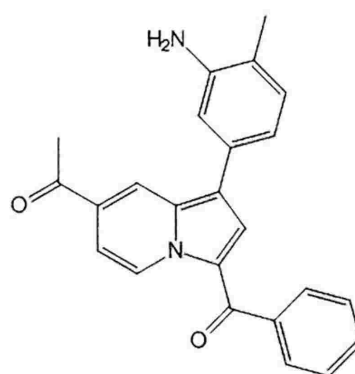
50

【化 6 - 1 1】

[化合物 6 1]

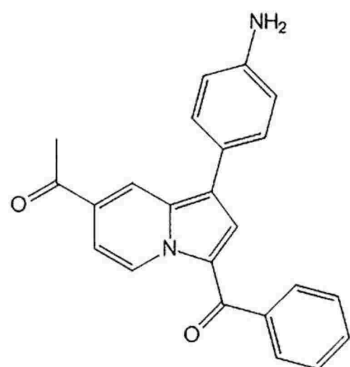


[化合物 6 2]

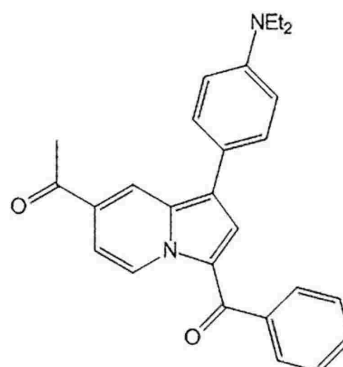


10

[化合物 6 3]

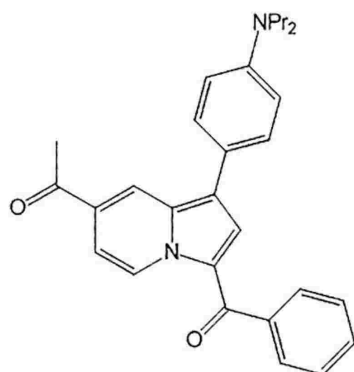


[化合物 6 4]

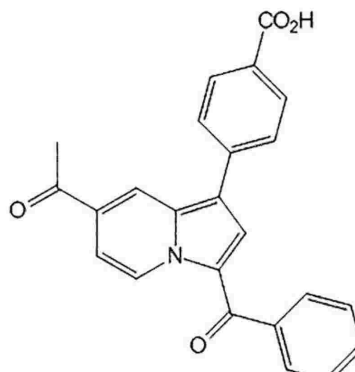


20

[化合物 6 5]



[化合物 6 6]



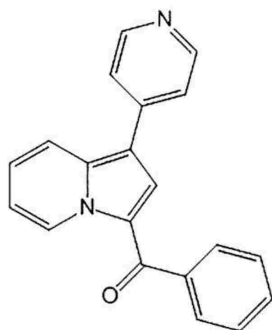
30

40

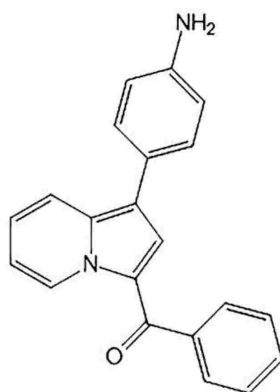
50

【化 6 - 1 2】

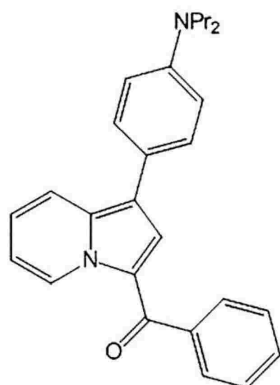
[化合物 6 7]



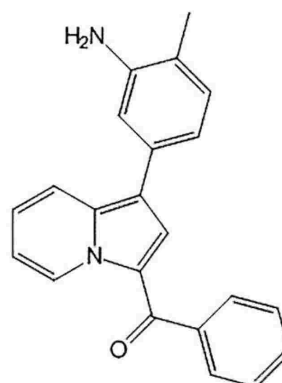
[化合物 6 9]



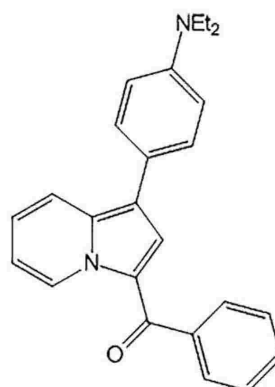
[化合物 7 1]



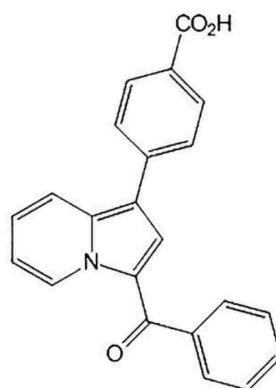
[化合物 6 8]



[化合物 7 0]



[化合物 7 2]



【請求項 5】

前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記の化合物 7 3 ~ 化合物 8 7 のいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の STING (stimulator of interferon genes) 刺激剤組成物：

10

20

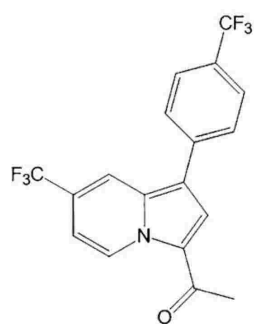
30

40

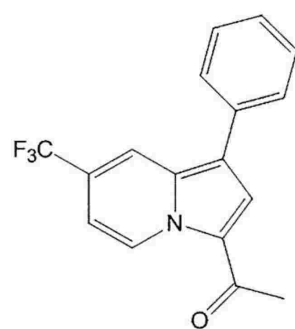
50

【化 7 - 1】

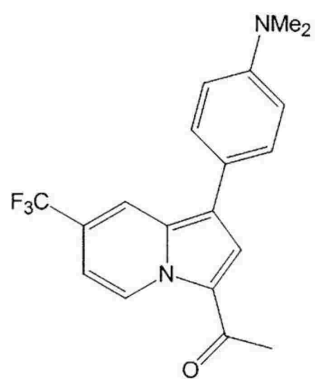
[化合物 7 3]



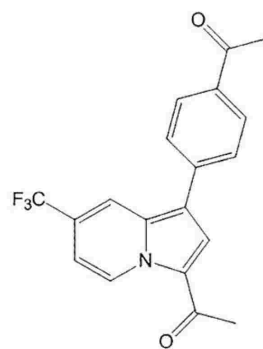
[化合物 7 5]



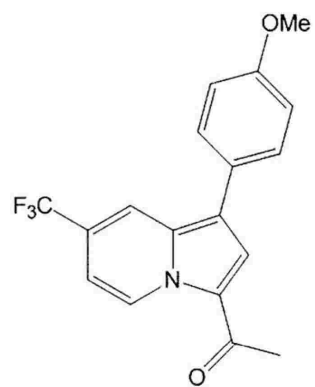
[化合物 7 7]



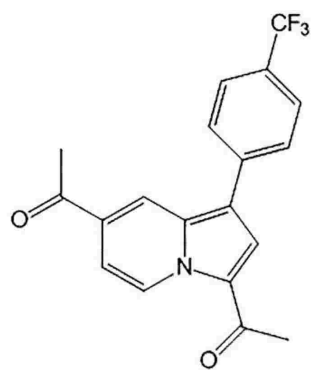
[化合物 7 4]



[化合物 7 6]



[化合物 7 8]



10

20

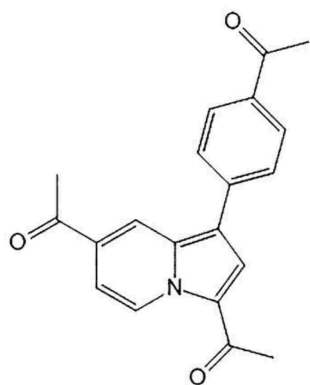
30

40

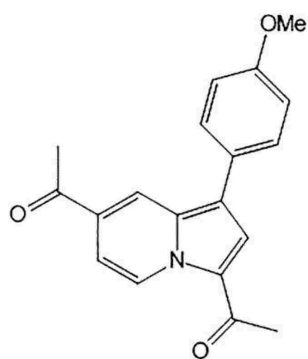
50

【化 7 - 2】

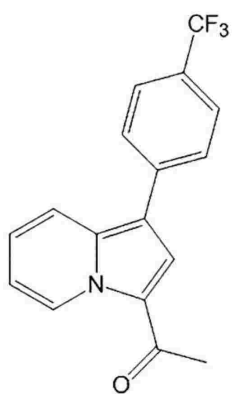
[化合物 7 9]



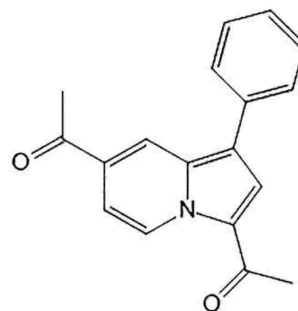
[化合物 8 1]



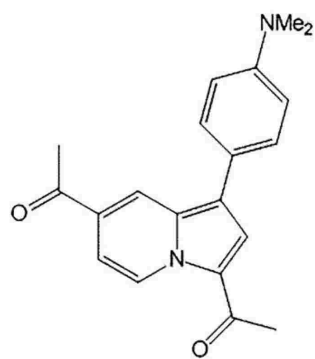
[化合物 8 3]



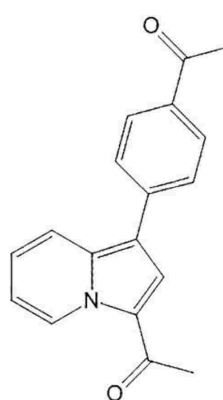
[化合物 8 0]



[化合物 8 2]



[化合物 8 4]



10

20

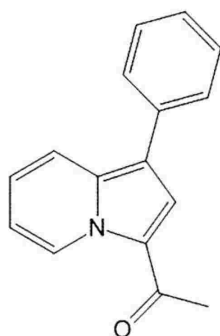
30

40

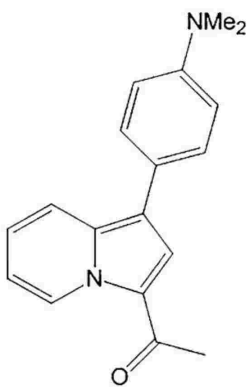
50

【化 7 - 3】

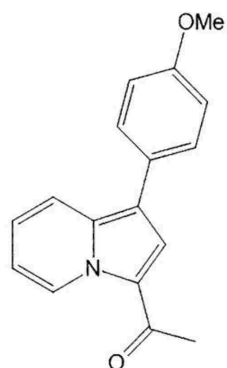
[化合物 8 5]



[化合物 8 7]



[化合物 8 6]



10

20

【請求項 6】

前記サイクリック - ジ - ヌクレオチドは、2' および 3' のいずれか 1 つ以上の位置においてフルオルで置換された、請求項 1 に記載の STING (stimulator of interferon genes) 刺激剤組成物。

【請求項 7】

前記サイクリック - ジ - ヌクレオチドは、下記の化合物のいずれか 1 つである、請求項 1 に記載の STING (stimulator of interferon genes) 刺激剤組成物：

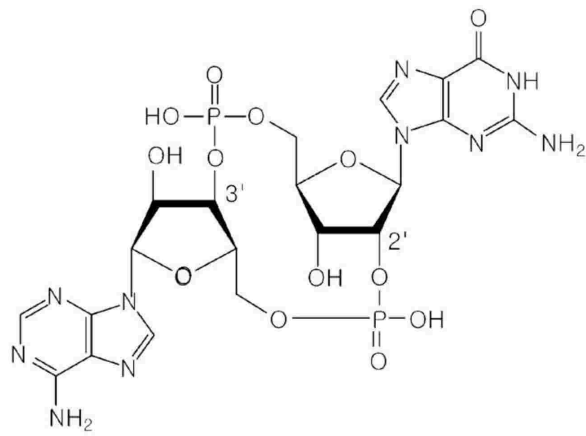
30

40

50

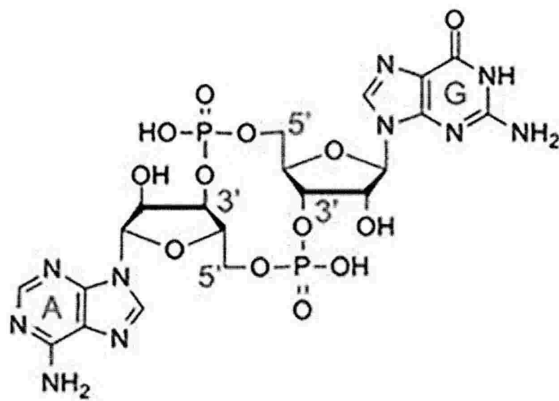
【化 8 - 1】

[化合物 2 - 1]



10

[化合物 2 - 2]



20

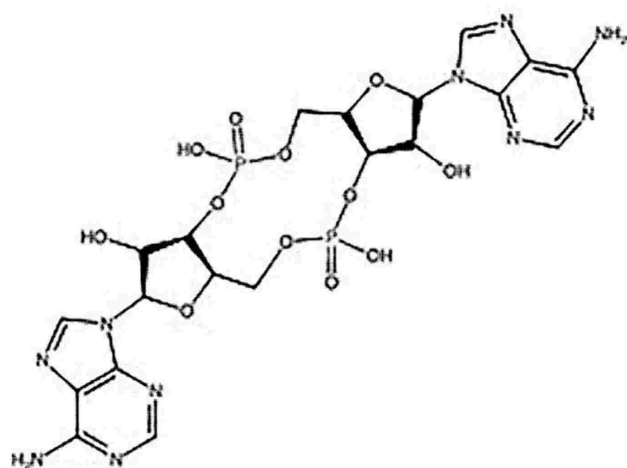
30

40

50

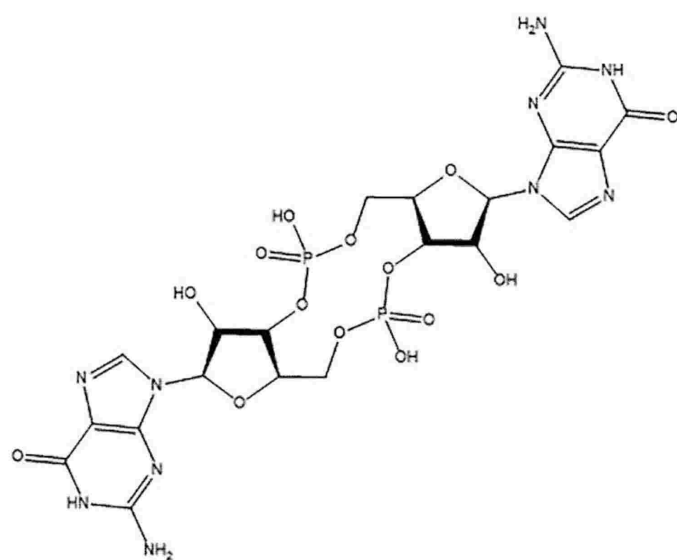
【化 8 - 2】

[化合物 2 - 3]



10

[化合物 2 - 4]



20

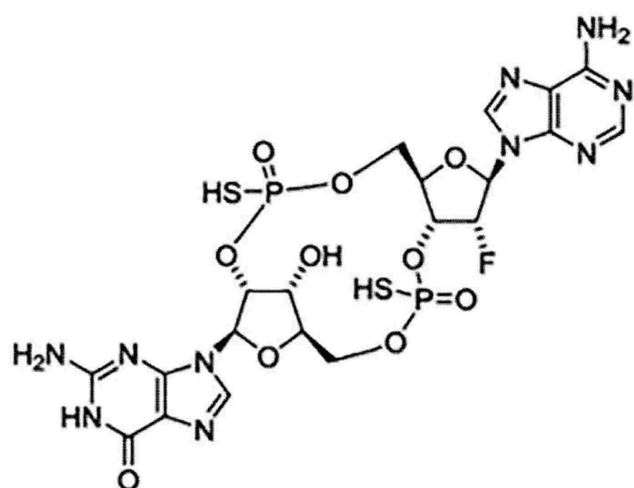
30

40

50

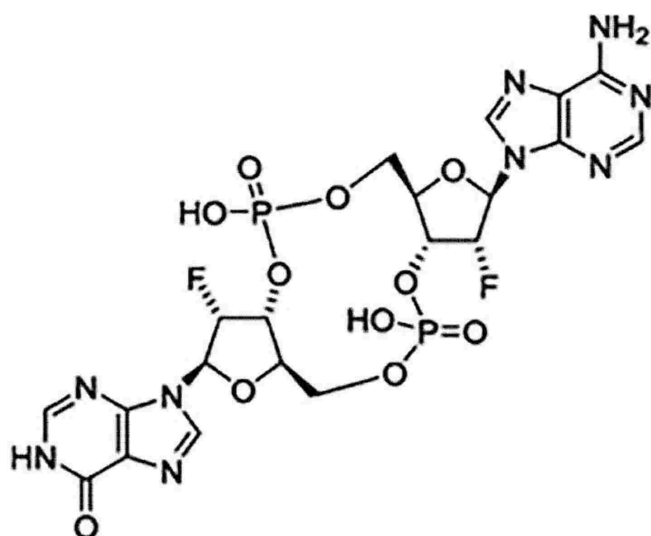
【化 8 - 3】

[化合物 2 - 5]



10

[化合物 2 - 6]



20

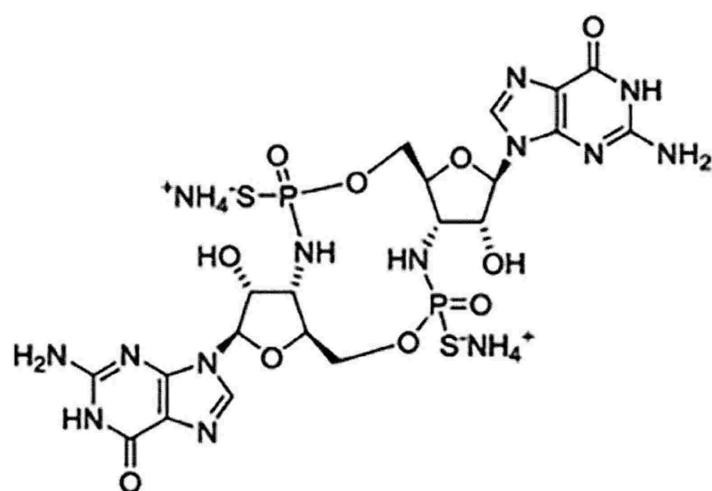
30

40

50

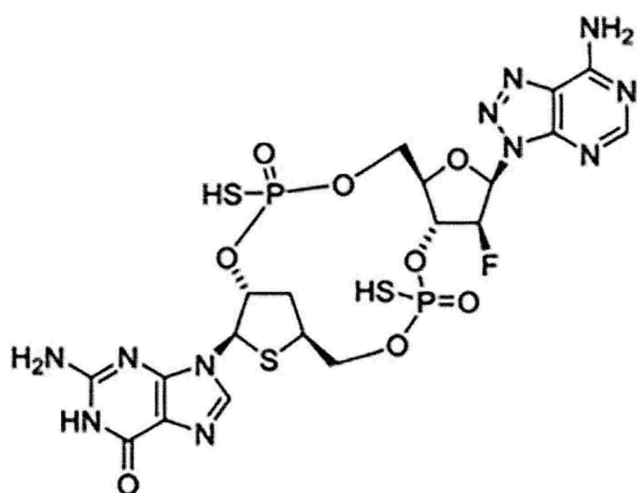
【化 8 - 4】

[化合物 2 - 7]



10

[化合物 2 - 8]

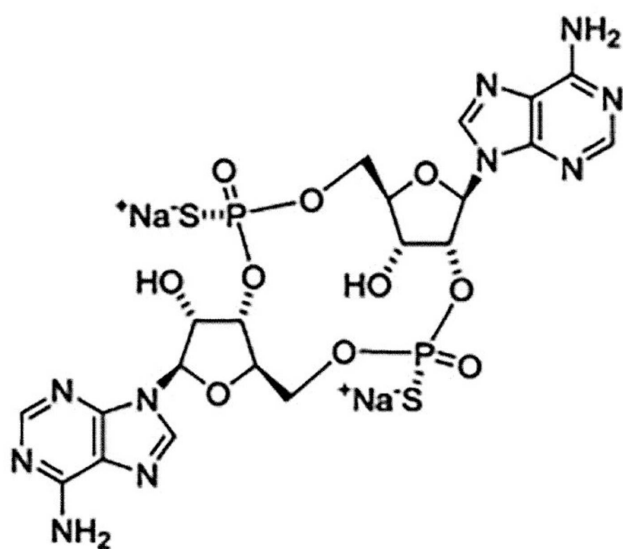


20

30

【化 8 - 5】

[化合物 2 - 9]



40

50

【請求項 8】

前記組成物は、癌、固形癌、非 T 細胞浸潤性癌、免疫チェックポイント抑制剤の反応性が低い癌および乳児発症 STING 関連血管炎 (SAVI) のいずれか 1 つの自己免疫疾患の予防または治療用である、請求項 1 に記載の STING (stimulator of interferon genes) 刺激剤組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本明細書は、2020 年 10 月 23 日付で韓国特許庁に提出された韓国特許出願第 10 - 2020 - 0138399 号の出願日の利益を主張し、その内容のすべては本発明に組み込まれる。

10

本発明は、インドリジン誘導体を有効成分として含むインターフェロン遺伝子刺激剤組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

最近、癌治療分野は、癌自体を攻撃する抗癌化学療法と標的抗癌剤から、体内免疫系を活性化して癌攻撃を誘導する免疫抗癌剤へとパラダイムが変わりつつある。そのうち、免疫チェックポイント抑制剤 (immune checkpoint inhibitor、ICI) が優秀かつ持続的な臨床効能を示して注目されている。しかし、同一の治療剤に対して一部の患者や癌腫でのみ効能を示し、耐性が発生するなど、依然として限界点が存在する。これによって、免疫抗癌剤効能に影響を及ぼす腫瘍微細環境 (tumor microenvironment、TME) 要因と癌の免疫回避機序に関する活発な研究が進められている。

20

【0003】

腫瘍組織内への免疫細胞浸透の程度は、免疫抗癌剤の成功において非常に重要な要素である。Cold tumor における癌 - 免疫周期回避機序は癌 - 免疫周期の初期段階に欠陥があり、ほとんど ICI に反応しない。腫瘍が形成される間、癌免疫監視体系 (immunosurveillance) は、強い免疫原性新抗原を発現する癌細胞クローンを除去する。腫瘍は、免疫原性のある抗原を取り除いたり、T 細胞に認知されないように癌抗原のない癌細胞クローンを維持することにより、抗癌免疫反応を回避する。すなわち、免疫監視体系を回避した癌細胞クローンは、少ない免疫原性抗原を有するようになる。したがって、癌細胞周辺の免疫反応性を増加させる先天免疫誘導剤の必要性が台頭している。

30

【0004】

パターン認識受容体 (pattern recognition receptors、PRRs) は、主に先天性免疫細胞によって発現するいくつかの異なるタイプの受容体であり、そのリガンド特異性に依存して特定の PAMP または DAMP を認識することができる。細胞質 DNA は、細胞質 DNA センサ (PRR の一タイプ) によって認識される分子パターンのタイプであり、先天性免疫反応を誘発する。cGAS - STING 経路 (cGAS、cyclic GMP - AMP synthase; STING、stimulator of interferon genes) は、1) 微生物感染または自体 DNA の損傷によって生じる細胞質 DNA の認識、および 2) 化学的因子の生成、主に IRE3 転写因子の活性化による 1 型インターフェロン (IFNs) のすべてに参与する。

40

【0005】

1 型 IFN の全身投与は、前臨床マウスモデルにおける IFN - ベータの全身投与注射によって腫瘍退行および改善された生存率を示して、癌環境での効能立証を示した。しかし、1 型 IFN の全身投与は、治療効能を示すための治療学的有効量に到達するために、高用量を必要とする問題があった。この場合、耐薬性の問題が報告された。

【0006】

最近発表された報告には、外因性 STING 作用剤 (変形されたサイクリックジヌクレ

50

オチド)の臨床結果が公開され、親 - 炎症性サイトカイン生成の明らかな増加にもかかわらず、予想より低い疾病制御率の結果を示した。

【 0 0 0 7 】

したがって、c G A S - S T I N G経路を活性化させることができる新たな治療方法に関する研究が必要なのが現状である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 8 】

【文献】K R 1 0 - 2 0 1 8 - 0 0 6 6 2 4 1 A 1

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【 0 0 0 9 】

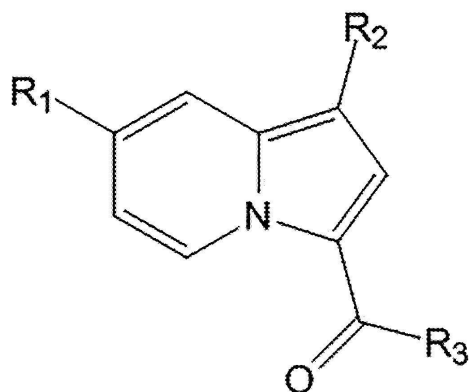
本発明の一態様は、インドリジン誘導体を有効成分として含むインターフェロン遺伝子刺激剤組成物を提供する。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明の一態様は、下記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物：およびサイクリック - ジ - ヌクレオチドを含むインターフェロン遺伝子刺激剤組成物を提供する：

【化 1 】

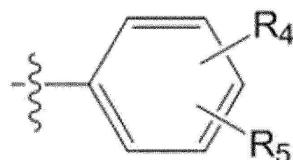


前記化学式 1 において、

R₁ は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₁（ここで、Y₁は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₂（ここで、Y₂は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；または-NY₃Y₄（ここで、Y₃およびY₄は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀のアルキル基、C₆ - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基）であり、

R₂ は、

【化 2 】



10

20

30

40

50

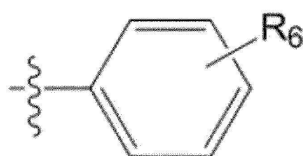
またはピリジニル基であり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_5$ （ここで、 Y_5 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_6$ （ここで、 Y_6 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_7Y_8$ （ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）であり、

10

R_3 は、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；または

【化 3】



20

であり、

R_6 は、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_9$ （ここで、 Y_9 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_{10}$ （ここで、 Y_{10} は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_{11}Y_{12}$ （ここで、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）である。

30

【発明の効果】

【0011】

本発明の組成物は、化学式 1 で表されるインドリジン誘導体およびサイクリック - ジ - ヌクレオチドを含むことで、サイクリック - ジ - ヌクレオチドの単独使用に比べて低い疾病制御率の問題を解決することができ、具体的には、前記化学式 1 の化合物と共に使用することにより、少ない濃度のサイクリック - ジ - ヌクレオチドの使用でも高い活性を有することができる。

40

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】本発明の化合物 42 の cGAMP との併用処理によるシナジー効果の確認および STING 依存性および濃度依存性の確認のための ISRE reporter assay の結果である。

【図 2】本発明の化合物 42 と cGAMP との併用投与による細胞毒性の確認結果である。

【図 3】本発明の化合物 42 の cGAMP との併用処理による IFN β 、IP-10 サイトカインの発現増加の確認結果 (STING (STIMULATOR OF INTERFERON GENE、インターフェロン遺伝子の刺激剤) - 依存性シグナル伝達の活性化

50

の確認)である。

【図4】本発明の化合物とcGAMPとの併用投与による多様なType I IFNシグナル伝達関連遺伝子の発現増加を確認できる結果である。

【図5】本発明の化合物のcGAMPとの併用処理によるSTING(STIMULATOR OF INTERFERON GENE、インターフェロン遺伝子の刺激剤)-依存性シグナル伝達の活性化を確認した結果である。

【図6】STING経路治療法として知られた化合物(MV658)と本発明の化合物のcGAMPとの併用処理によるSTING(STIMULATOR OF INTERFERON GENE、インターフェロン遺伝子の刺激剤)-依存性シグナル伝達の活性化効果の比較を確認した結果である。

10

【図7】本発明の化合物42のcGAMPとの併用処理による生体内抗癌活性効果を確認した結果である。

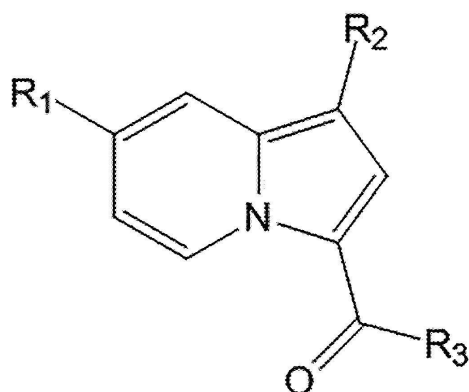
【図8】本発明の化合物42の静脈注射(IV)および経口投与(PO)後の時間による血液中の濃度プロファイルを確認した結果である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の一態様は、下記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物：およびサイクリック-ジ-ヌクレオチドを含むインターフェロン遺伝子刺激剤組成物を提供する：

【化4】



20

30

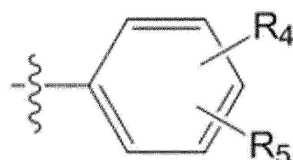
前記化学式1において、

R₁は、水素；C₁-C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁-C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂-C₈のアルケニル基；C₂-C₈のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基；C₁-C₆のアルコキシ基；-COY₁（ここで、Y₁は、水素、C₁-C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂-C₈のアルケニル基、C₂-C₈のアルキニル基、C₃-C₈のシクロアルキル基、またはC₆-C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₂（ここで、Y₂は、水素、C₁-C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂-C₈のアルケニル基、C₂-C₈のアルキニル基、C₃-C₈のシクロアルキル基、またはC₆-C₂₀のアリール基）；または-NY₃Y₄（ここで、Y₃およびY₄は、それぞれ独立して、水素、C₁-C₁₀のアルキル基、C₆-C₂₀のアリール基またはC₄-C₂₀のヘテロアリール基）であり、

40

R₂は、

【化5】



50

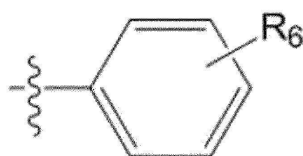
またはピリジニル基であり、

R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_5$ （ここで、 Y_5 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_6$ （ここで、 Y_6 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_7Y_8$ （ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）であり、

10

R_3 は、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；または

【化 6】



20

であり、

R_6 は、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_9$ （ここで、 Y_9 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）； $-CO_2Y_{10}$ （ここで、 Y_{10} は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_{11}Y_{12}$ （ここで、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）である。

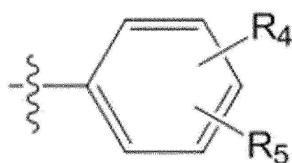
30

具体的には、前記化学式 1 において、 R_1 は、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；または $-COY_1$ （ここで、 Y_1 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）であってもよい。この時、 Y_1 は、より具体的には、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよい。

40

また、前記化学式 1 において、 R_2 が

【化 7】



の場合、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_1 - C_6$

50

のアルコキシ基；カルボキシ基； $-COY_5$ （ここで、 Y_5 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_7Y_8$ （ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）であってもよい。この時、 Y_5 は、より具体的には、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよく、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、または $C_1 - C_{10}$ のアルキル基であってもよい。

また、前記化学式1において、 R_3 は、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよく、具体的には、メチル基であってもよい。また、 R_3 が

【化8】

10



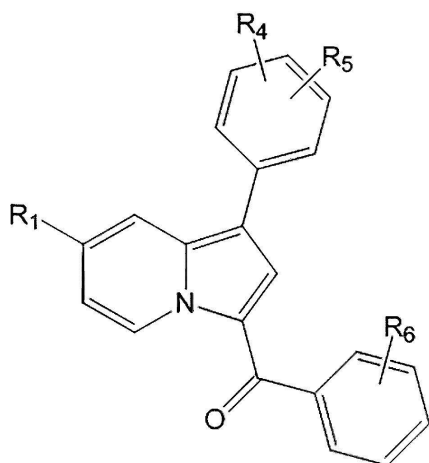
の場合、 R_6 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基；または $-NY_{11}Y_{12}$ （ここで、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）である。この時、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、または $C_1 - C_{10}$ のアルキル基であってもよい。

20

前記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記化学式1a～化学式1cで表される化合物のいずれか1つであってもよい。

【化9】

化学式1a



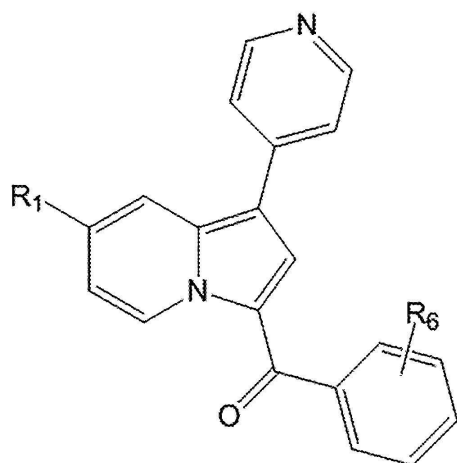
30

40

50

【化 1 0】

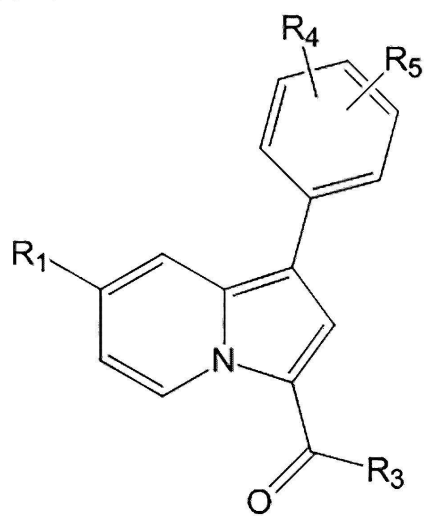
化学式 1 b



10

【化 1 1】

化学式 1 c



20

30

【0 0 1 4】

前記化学式 1 a ~ 化学式 1 c において、R₁、R₃、R₄、R₅およびR₆の定義は、前記化学式 1 におけるR₁、R₃、R₄、R₅およびR₆の定義と同じである。

【0 0 1 5】

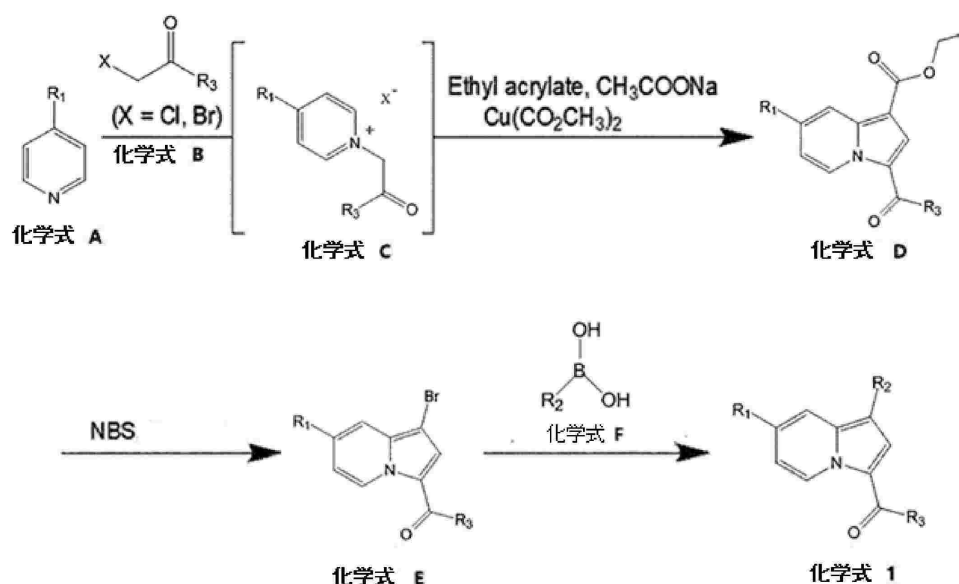
前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記反応式 1 で製造できる。

40

50

【化 1 2】

[反応式 1]



10

【0016】

20

具体的には、前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物の製造方法は、

(a) 化学式 A の化合物および化学式 B の化合物を反応させて、化学式 C の化合物を製造するステップと、

(b) 前記化学式 C の化合物と、エチルアクリレート (ethyl acrylate)、酢酸ナトリウム (sodium acetate) および銅酢酸モノ水和物 (Copper (II) Acetate monohydrate) を反応させて、化学式 D の化合物を製造するステップと、

(c) 前記化学式 D の化合物および NBS (N-Bromosuccinimide) を反応させて、化学式 E の化合物を製造するステップと、

(d) 前記化学式 E の化合物および化学式 F の化合物を反応させて、化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物を製造するステップと、を含むことができる。

30

【0017】

前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物の製造方法に関する具体的な内容は下記の通りである。

【0018】

(a) ステップ：ピリジン物質のアシル化

本ステップでは、化学式 B で表される化合物をアルキルハライドとして用いてアシル化する。

【0019】

前記のアシル化は、当業界にて知られた通常の方法を用いて制限なく行われるが、好ましくは、前記アルキルハライドとして化学式 B で表される化合物は、R₃ 置換基を含有する 2-プロモ-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]エタン-1-オン (2-bromo-1-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]ethanone)、クロロアセトン (chloroacetone)、2-プロモアセトフェノン (2-bromoacetophenone)、2-プロモ-4-メトキシアセトフェノン (2-bromo-4-methoxyacetophenone)、2-プロモ-4'-(ジエチルアミノ)アセトフェノン (2-Bromo-4'-(diethylamino)acetophenone) などのような求電子性モイエティ (electrophilic moiety) を含有するものを使用し、R₁ 置換基を有するピリジンを使用する。

40

50

【0020】

具体的には、アルキルハライドとピリジンとの有機混合物溶液を、適正温度（20 ～ 100）で1時間～24時間攪拌してピリジン塩化合物を生成する。この時、前記反応を送るに際して使用される有機溶媒は、通常の有機溶媒を使用することができ、アルキルハライドおよびピリジン化合物の具体的な種類によって当業者が適宜決定可能である。

【0021】

（b）ステップ：1, 3 - 双極子環化反応

（a）ステップで得られたアシル化された化学式Cで表される化合物を、エチルアクリレート（ethyl acrylate）、酢酸ナトリウム（sodium acetate）および銅酢酸モノ水和物（Copper（II）Acetate monohydrate）を反応させて、化学式Dで表される化合物を得るステップである。

10

【0022】

具体的には、前記（a）ステップで得られたアシル化された化合物の有機混合物溶液を、適正温度（50 ～ 120）で1～24時間攪拌した後、通常の抽出、乾燥、濾過、濃縮および精製過程を経て、化学式Dで表される化合物を生成する。この時、前記反応を送るに際して使用される有機溶媒は、通常の有機溶媒を使用することができ、化合物の具体的な種類によって当業者が適宜決定可能である。

【0023】

（c）ステップ：Br置換基導入ステップ

化学式Dで表される化合物をケン化反応（Saponification）とブロム化（Bromination）反応を経て、化学式Eで表される化合物を得るステップである。

20

【0024】

前記の反応は、当業界にて知られた通常の方法を用いて制限なく行われるが、好ましくは、まず、前記化学式Dで表される化合物を有機溶媒に溶解させ、水酸化リチウム（Lithium hydroxide）、水酸化カリウム（Potassium hydroxide）、水酸化ナトリウム（sodium hydroxide）のような強塩基を添加し、生成された有機混合物溶液を、適正温度（50 ～ 120）で1～24時間攪拌した後、通常の抽出、乾燥、濾過、濃縮および精製過程を経て、中間物質を得る。以後、中間物質を適切な有機溶媒に溶かし、以後、NBS（N-Bromosuccinimide）を処理した後、生成された有機混合物溶液を、適正温度（50 ～ 120）で1～24時間攪拌した後、通常の抽出、乾燥、濾過、濃縮および精製過程を経て、化学式Eで表される化合物を算出する。この時、前記反応を送るに際して使用される有機溶媒は、通常の有機溶媒を使用することができ、化合物の具体的な種類によって当業者が適宜決定可能である。

30

【0025】

（d）ステップ：Suzuki couplingステップ

化学式Eで表される化合物を、化学式Fで表される化合物とPd触媒を用いて反応させて、本発明の化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物を得るステップである。

【0026】

前記の反応は、当業界にて知られた通常の方法を用いて制限なく行われるが、まず、前記R₂置換基を含む化学式Fで表される化合物は特に限定されず、好ましくは、トリフルオロフェニルボロン酸（trifluorophenyl boronic acid）、4 - アセチルフェニルボロン酸（4 - acetylphenyl boronic acid）、フェニルボロン酸（phenyl boronic acid）、4 - メトキシフェニルボロン酸（4 - methoxyphenyl boronic acid）、4 - （ジメチルアミノ）フェニルボロン酸（4 - （dimethylamino）phenyl boronic acid）を使用することができる。前記の反応は、通常の有機溶媒中でR₂置換基を有する化学式Fで表される化合物と、（c）ステップで得られた化学式Eで表される化合物とを、Pd（PPh₃）₄とSodium carbonateと混合し

40

50

、生成された有機混合物溶液を、適正温度（50 ～ 120 ）で1～24時間攪拌した後、通常の抽出、乾燥、濾過、濃縮および精製過程を経て、本発明の凝集誘導発光用化合物を得る。この時、前記反応を送るに際して使用される有機溶媒は、通常の有機溶媒を使用することができ、化合物の具体的な種類によって当業者が適宜決定可能である。

【0027】

本発明のインターフェロン遺伝子の刺激剤（stimulator of interferon genes、STING）は、TLR（トール様受容体（toll-like receptor））とは異なる核酸を認識する受容体である。認識する天然型リガンドの例は、細菌／原虫 - 由来環式ジヌクレオチド（CDN）、上流のcGAS（環式GMP - AMP合成酵素）によって合成された2' , 3' - cGAMPなどを含む（Trends in Immunology 35 : 88 - 93（2014））。天然型リガンドの1つである2' , 3' - cGAMPは、ピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼの1種であるENPP1（エクト - ヌクレオチド - ピロホスファターゼ／ホスホジエステラーゼ（ecto-nucleotide-pyrophosphatase / phosphodiesterase））によって分解され、そして、他のCDNは、ホスホジエステラーゼによって分解されることが報告されている（Nat Chem Biol 10 : 1043 - 1048（2014）；Cell Res 25 : 539 - 550（2015）；Biochemistry 55 : 837 - 849（2016））。STINGは、これらの天然型リガンドによって活性化され、下流においてTBK1（TANK結合キナーゼ1（TANK binding kinase 1））のリン酸化を誘導し、さらに下流においてIRF3（インターフェロン調節因子3（Interferon regulatory factor 3））シグナルおよびNFκBシグナルを活性化させることにより、I型インターフェロン（IFN）応答を誘導する（Trends in Immunology 35 : 88 - 93（2014））。癌におけるSTINGシグナルの重要性はノックアウトマウスを用いた試験によって表されている。STINGおよびその下流シグナルであるIRF3に対してノックアウトマウスを用いた同種 - 腫瘍移植マウスにおいて、癌細胞は、野生型マウスに比べて、癌免疫系の抑制によって成長することが報告されている（Immunity 41 : 830 - 842（2014））。また、同種 - 腫瘍移植マウスにおける癌細胞成長は放射線療法によって抑制されるが、STINGおよびIFNAR1（インターフェロン（アルファおよびベータ）受容体1、下流シグナルによって生産されたI型IFNの受容体）に対するノックアウトマウスでは、放射線療法による効果が低減されることが報告されている（Immunity 41 : 843 - 852（2014））。これらの理由により、STINGは、癌細胞成長の抑制に対して重要な役割を果たし、STINGの活性化によって誘導される免疫シグナルの活性化は抗癌活性に結びつくものとされる。したがって、STING作用剤は、癌免疫を標的とする抗癌剤として使用されてもよい。また、STINGの活性化は、その活性化が自然免疫を活性化させるので、ワクチンの免疫効果に重要な役割を果たすとされている（Ther Adv Vaccines 1 : 131 - 143（2013））。したがって、STING作用剤は、各種ワクチンに対するアジュバント（adjuvant）として使用されてもよい。

【0028】

前記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記化学式1 - 1で表される化合物、または下記化学式1 - 2で表される化合物であってもよい：

10

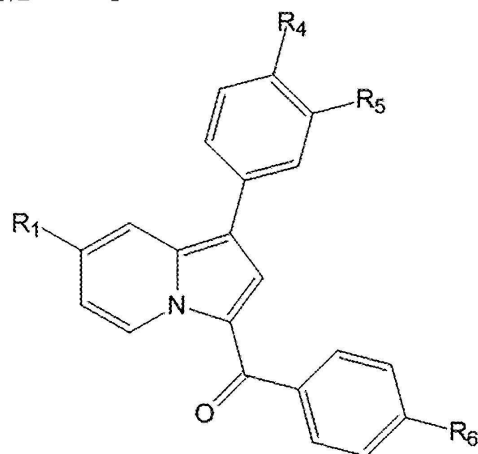
20

30

40

【化 1 3】

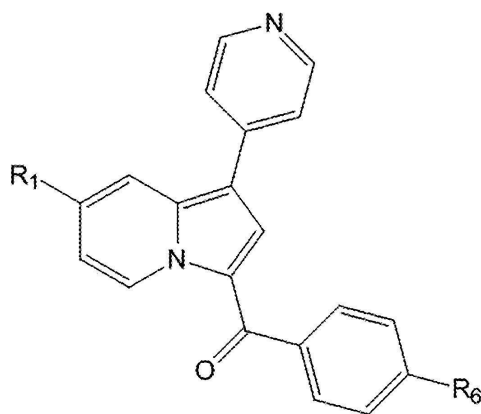
[化 1-1]



10

【化 1 4】

[化 1-2]



20

【 0 0 2 9】

前記化学式において、

R₁は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₁（ここで、Y₁は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₂（ここで、Y₂は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；または-NY₃Y₄（ここで、Y₃およびY₄は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀のアルキル基、C₆ - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基）であり、

30

40

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；C₃ - C₈のシクロアルキル基；C₅ - C₂₀のヘテロシクロアルキル基；C₆ - C₂₀のアリール基；C₆ - C₂₀のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₅（ここで、Y₅は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₆（ここで、Y₆は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基

50

、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基)；または $-NY_7Y_8$ (ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基)であり、

R_6 は、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_2 - C_8$ のアルケニル基； $C_2 - C_8$ のアルキニル基； $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基； $C_5 - C_{20}$ のヘテロシクロアルキル基； $C_6 - C_{20}$ のアリール基； $C_6 - C_{20}$ のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_9$ (ここで、 Y_9 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基)； $-CO_2Y_{10}$ (ここで、 Y_{10} は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基)；または $-NY_{11}Y_{12}$ (ここで、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基)である。

【0030】

具体的には、前記化学式1-1において、 R_1 は、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；または $-COY_1$ (ここで、 Y_1 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基)であってもよい。この時、 Y_1 は、より具体的には、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよい。

【0031】

また、前記化学式1-1において、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基；カルボキシ基； $-COY_5$ (ここで、 Y_5 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基)；または $-NY_7Y_8$ (ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基)であってもよい。この時、 Y_5 は、より具体的には、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよく、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、または $C_1 - C_{10}$ のアルキル基であってもよい。

【0032】

また、前記化学式1-1および化学式1-2において、 R_6 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基；または $-NY_{11}Y_{12}$ (ここで、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基)である。この時、 Y_{11} および Y_{12} は、それぞれ独立して、水素、または $C_1 - C_{10}$ のアルキル基であってもよい。

【0033】

前記化学式1aで表される化合物は、前記化学式1-1で表される化合物を含むことができ、前記化学式1bで表される化合物は、前記化学式1-2で表される化合物を含むことができる。前記化学式1で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記化学式1-3で表される化合物であってもよい：

10

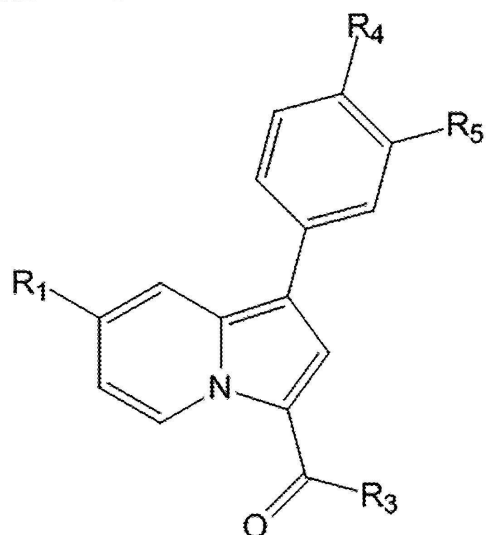
20

30

40

【化 1 5】

[化 1 - 3]



10

【 0 0 3 4】

前記化学式において、

R₁は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；ハロゲン基；ニトリル基；ヒドロキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₁（ここで、Y₁は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₂（ここで、Y₂は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；または-NY₃Y₄（ここで、Y₃およびY₄は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀のアルキル基、C₆ - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基）であり、

20

R₄およびR₅は、それぞれ独立して、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；C₂ - C₈のアルケニル基；C₂ - C₈のアルキニル基；C₃ - C₈のシクロアルキル基；C₅ - C₂₀のヘテロシクロアルキル基；C₆ - C₂₀のアリール基；C₆ - C₂₀のヘテロアリール基；ハロゲン基；ニトリル基；ニトロ基；ヒドロキシ基；カルボキシ基；C₁ - C₆のアルコキシ基；-COY₅（ここで、Y₅は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；-CO₂Y₆（ここで、Y₆は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）；または-NY₇Y₈（ここで、Y₇およびY₈は、それぞれ独立して、水素、C₁ - C₁₀のアルキル基、C₆ - C₂₀のアリール基またはC₄ - C₂₀のヘテロアリール基）であり、R₃は、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基である。

30

40

【 0 0 3 5】

具体的には、前記化学式 1 - 3 において、R₁は、水素；C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換されたC₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；または-COY₁（ここで、Y₁は、水素、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、C₂ - C₈のアルケニル基、C₂ - C₈のアルキニル基、C₃ - C₈のシクロアルキル基、またはC₆ - C₂₀のアリール基）であってもよい。この時、Y₁は、より具体的には、C₁ - C₈の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよい。

【 0 0 3 6】

50

また、前記化学式 1 - 3 において、 R_3 は、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基であってもよく、具体的には、メチル基であってもよい。

【0037】

さらに、前記化学式 1 - 3 において、 R_4 および R_5 は、それぞれ独立して、水素； $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基；ハロゲンで置換された $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基； $C_1 - C_6$ のアルコキシ基； $-COY_5$ （ここで、 Y_5 は、水素、 $C_1 - C_8$ の直鎖もしくは分枝鎖アルキル基、 $C_2 - C_8$ のアルケニル基、 $C_2 - C_8$ のアルキニル基、 $C_3 - C_8$ のシクロアルキル基、または $C_6 - C_{20}$ のアリール基）；または $-NY_7Y_8$ （ここで、 Y_7 および Y_8 は、それぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_{10}$ のアルキル基、 $C_6 - C_{20}$ のアリール基または $C_4 - C_{20}$ のヘテロアリール基）であってもよい。

10

【0038】

前記化学式 1 c で表される化合物は、前記化学式 1 - 3 で表される化合物を含むことができる。前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記の化合物 1 ~ 化合物 72 のいずれか 1 つであってもよい。

20

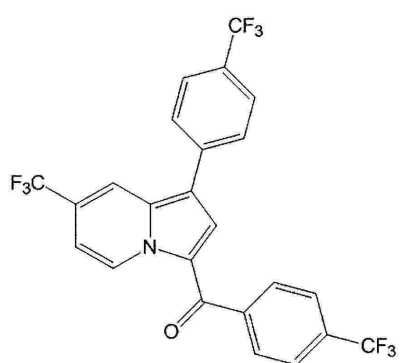
30

40

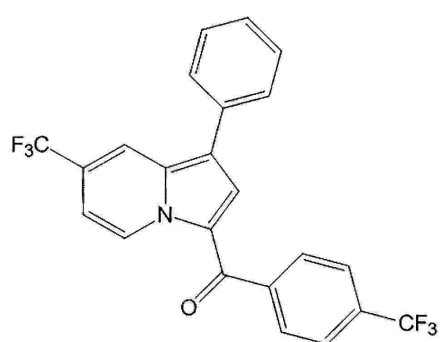
50

【化 1 6 - 1】

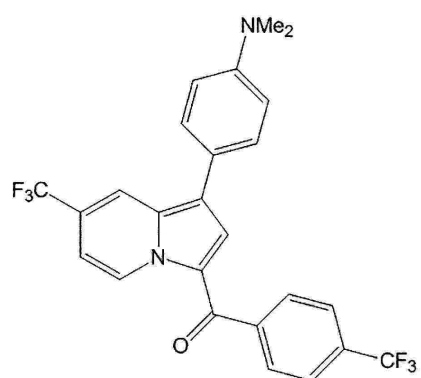
[化合物 1]



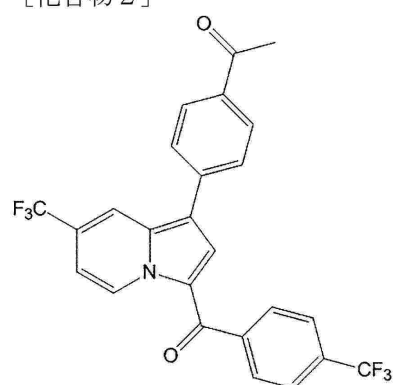
[化合物 3]



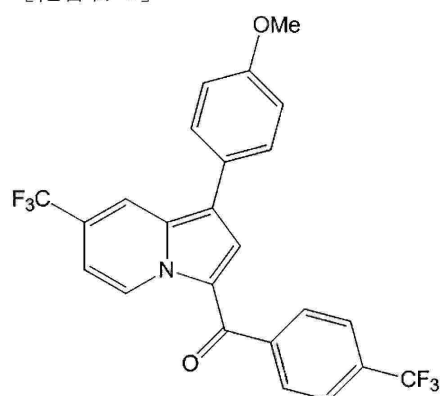
[化合物 5]



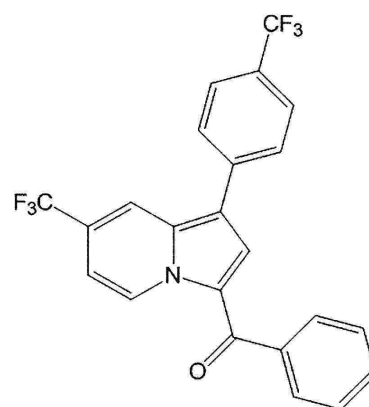
[化合物 2]



[化合物 4]



[化合物 6]



10

20

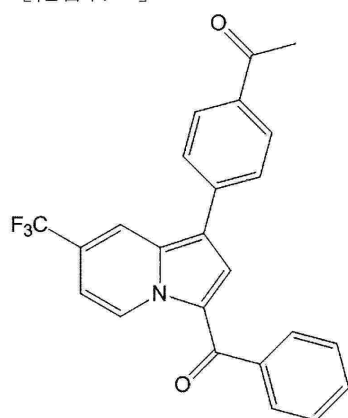
30

40

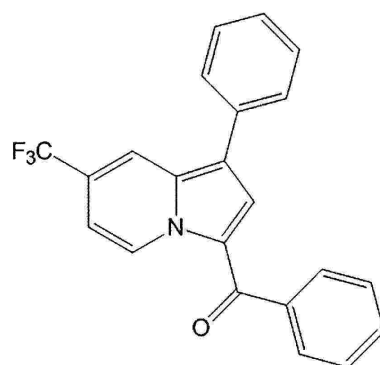
50

【化 1 6 - 2】

[化合物 7]

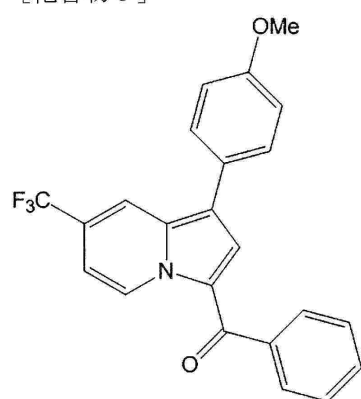


[化合物 8]

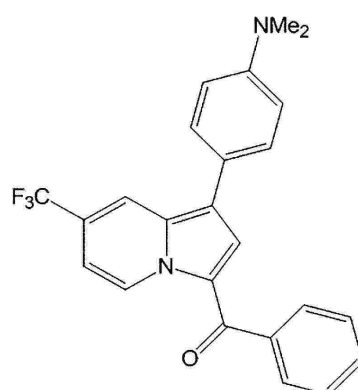


10

[化合物 9]

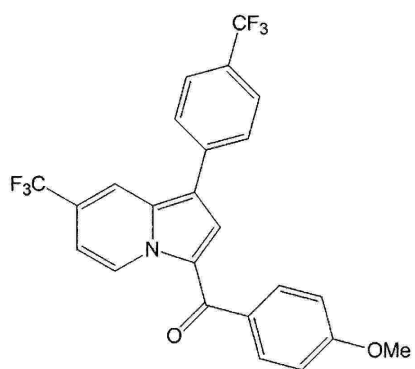


[化合物 1 0]

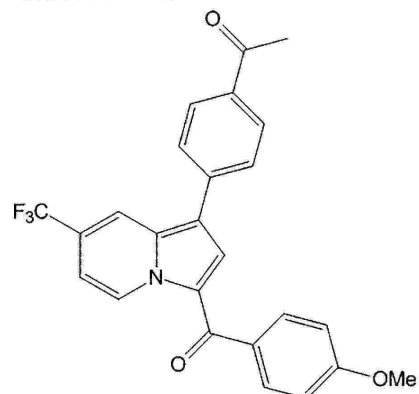


20

[化合物 1 1]



[化合物 1 2]



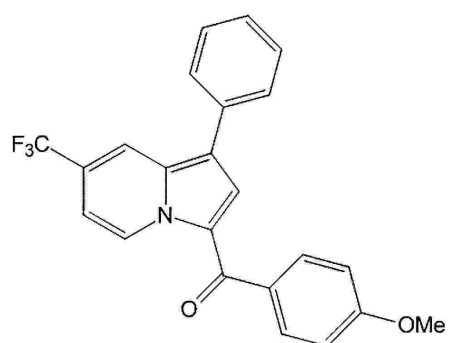
30

40

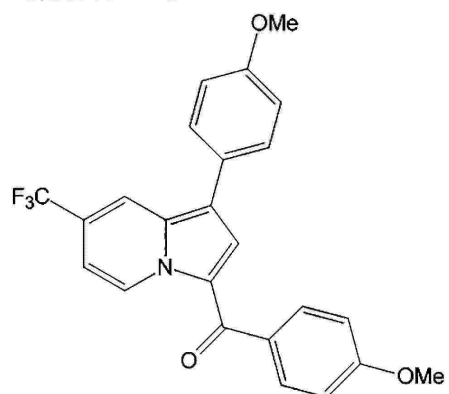
50

【化 1 6 - 3】

[化合物 1 3]

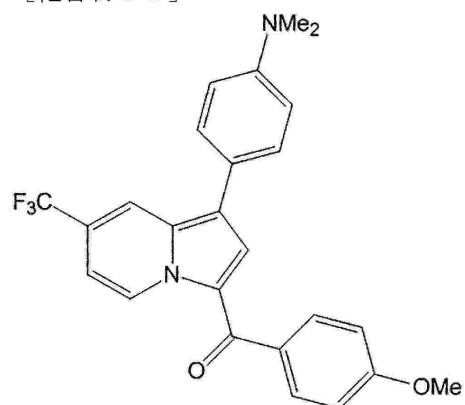


[化合物 1 4]

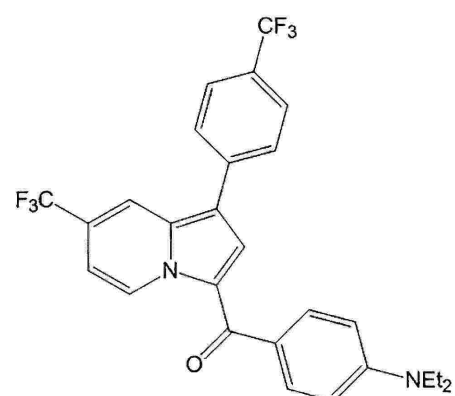


10

[化合物 1 5]

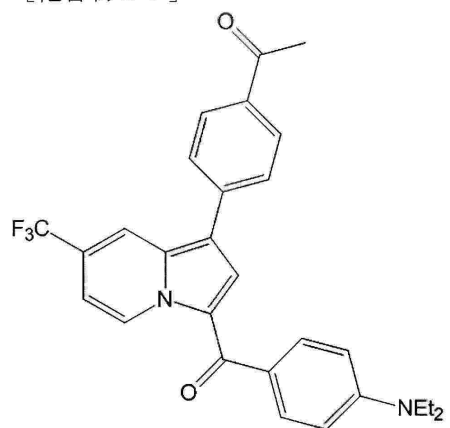


[化合物 1 6]

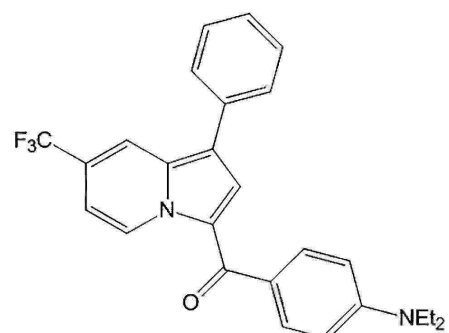


20

[化合物 1 7]



[化合物 1 8]



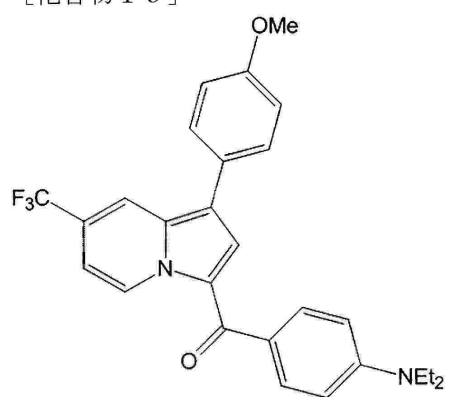
30

40

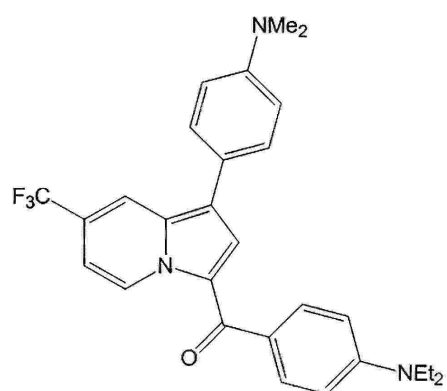
50

【化 1 6 - 4】

[化合物 1 9]

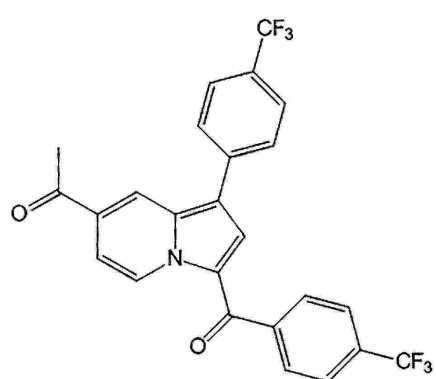


[化合物 2 0]

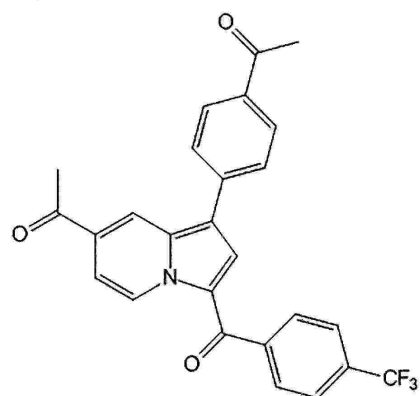


10

[化合物 2 1]

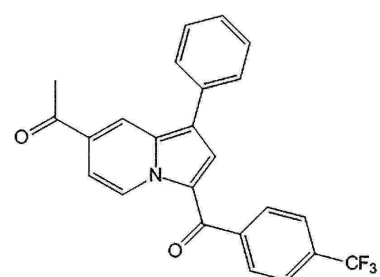


[化合物 2 2]

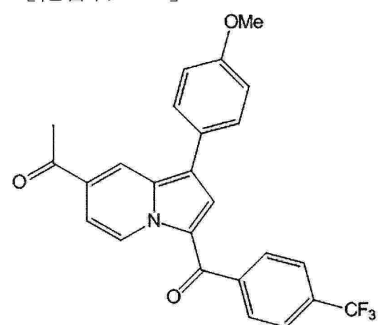


20

[化合物 2 3]



[化合物 2 4]



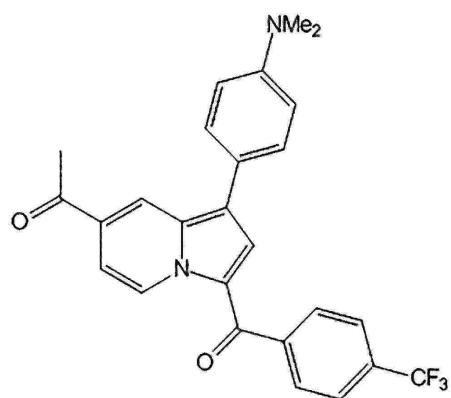
30

40

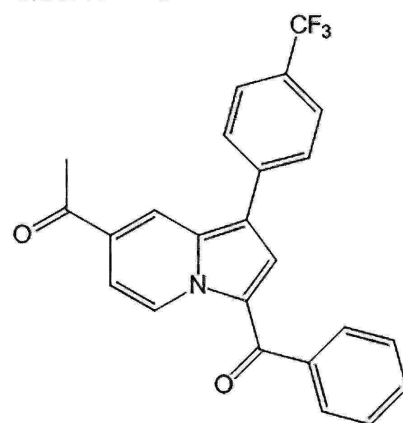
50

【化 1 6 - 5】

[化合物 2 5]

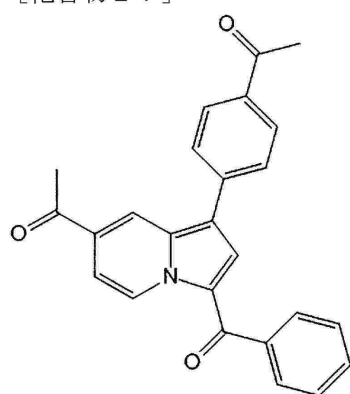


[化合物 2 6]

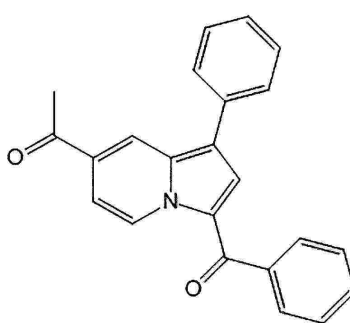


10

[化合物 2 7]

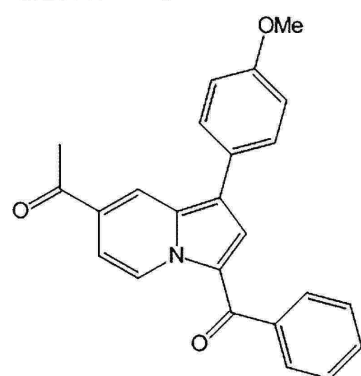


[化合物 2 8]

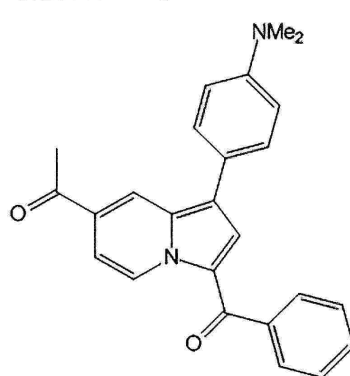


20

[化合物 2 9]



[化合物 3 0]



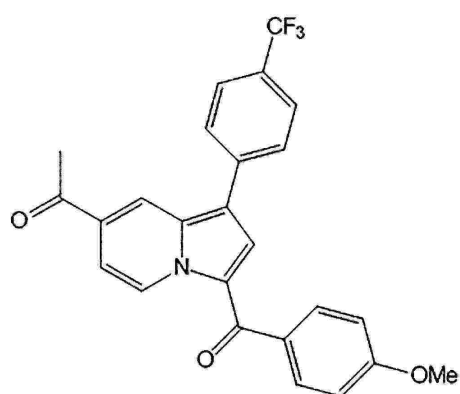
30

40

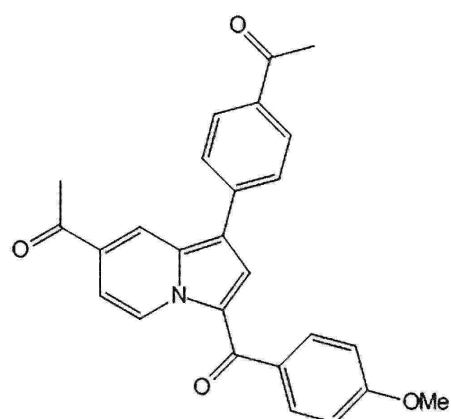
50

【化 1 6 - 6】

[化合物 3 1]

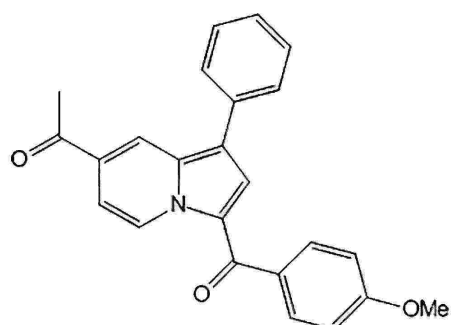


[化合物 3 2]

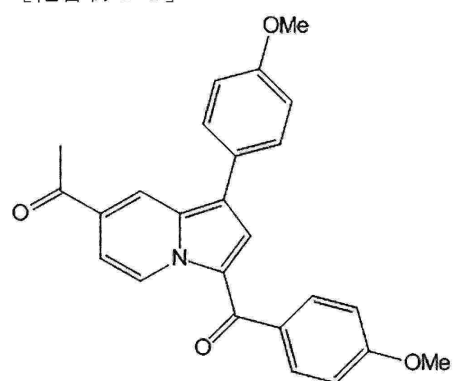


10

[化合物 3 3]

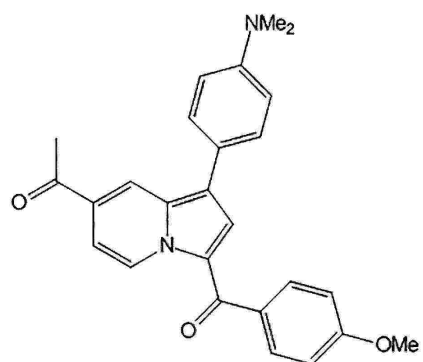


[化合物 3 4]

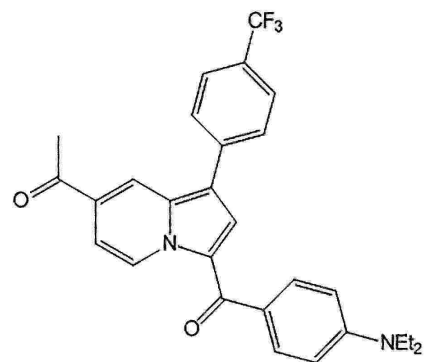


20

[化合物 3 5]



[化合物 3 6]



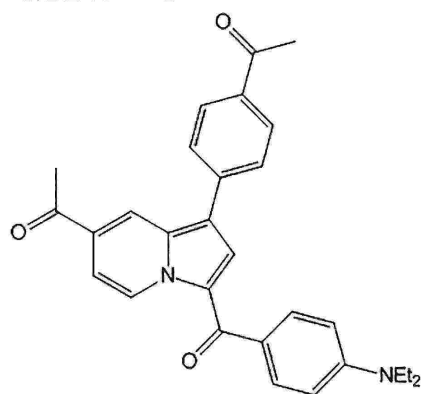
30

40

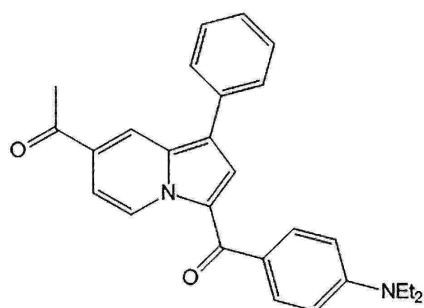
50

【化 1 6 - 7】

[化合物 3 7]

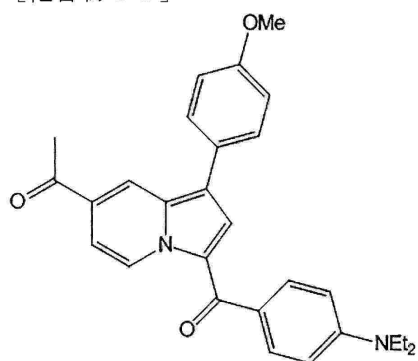


[化合物 3 8]

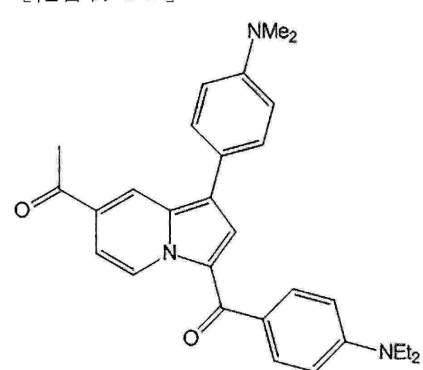


10

[化合物 3 9]

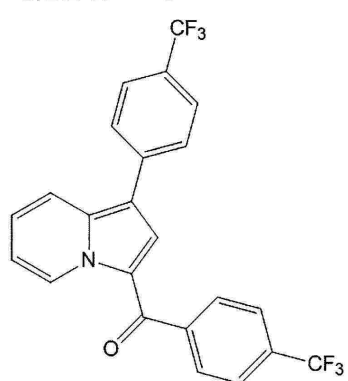


[化合物 4 0]

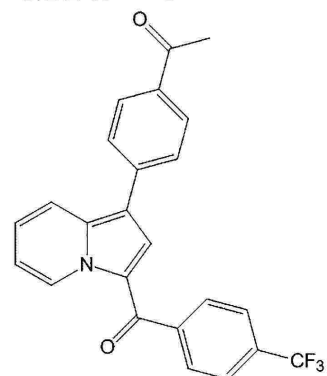


20

[化合物 4 1]



[化合物 4 2]



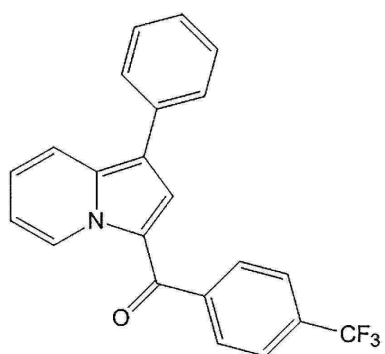
30

40

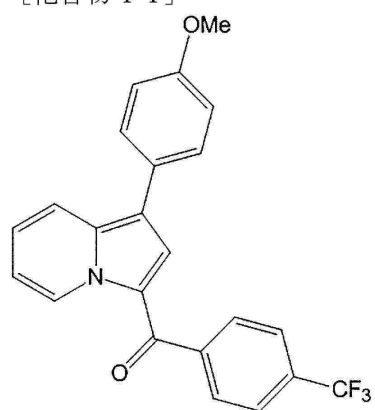
50

【化 1 6 - 8】

[化合物 4 3]

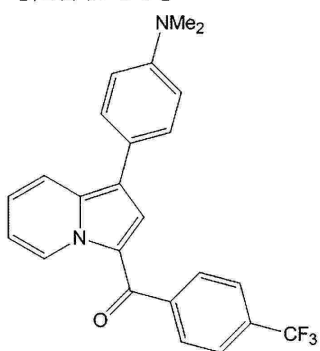


[化合物 4 4]

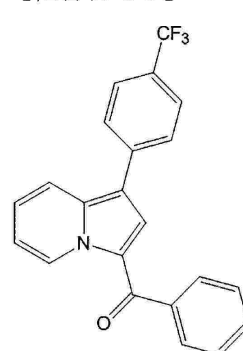


10

[化合物 4 5]

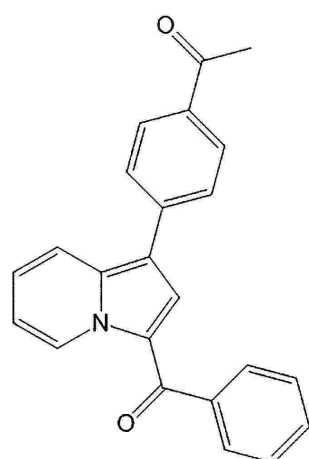


[化合物 4 6]

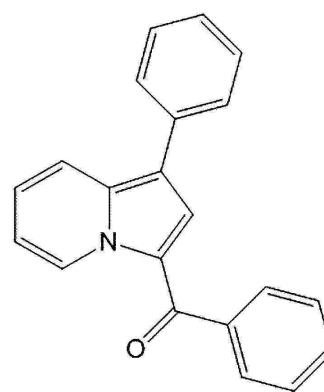


20

[化合物 4 7]



[化合物 4 8]



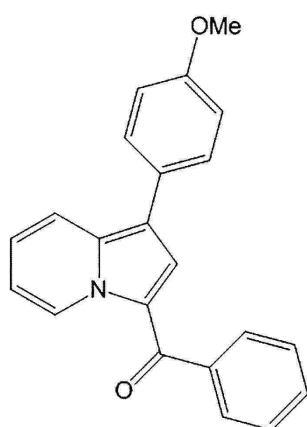
30

40

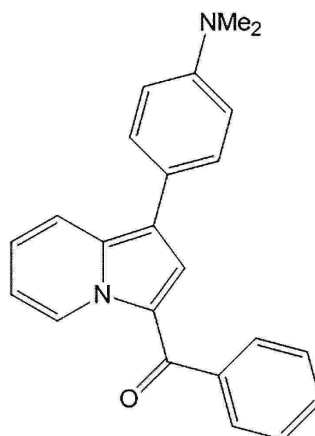
50

【化 1 6 - 9】

[化合物 4 9]

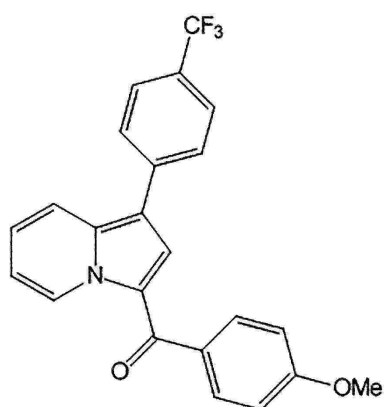


[化合物 5 0]

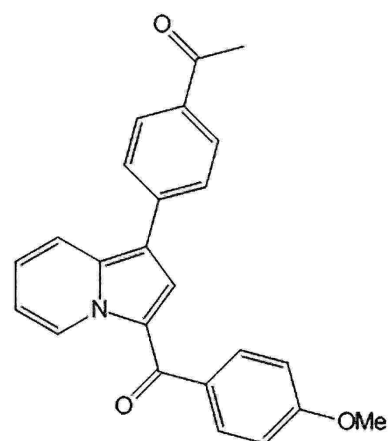


10

[化合物 5 1]

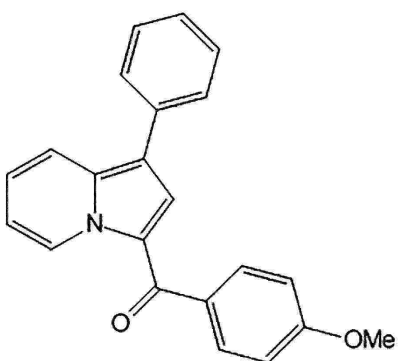


[化合物 5 2]

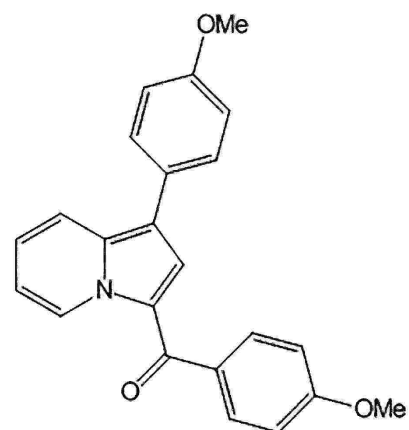


20

[化合物 5 3]



[化合物 5 4]



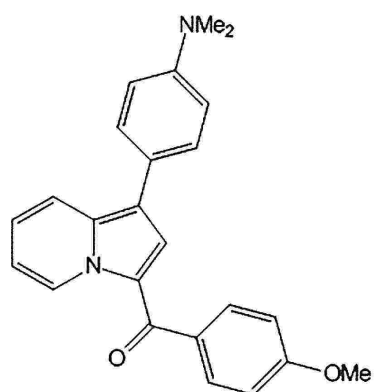
30

40

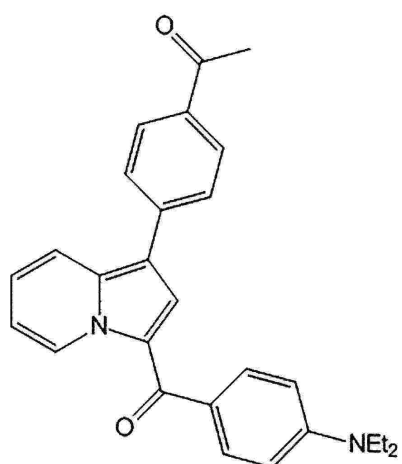
50

【化 1 6 - 1 0】

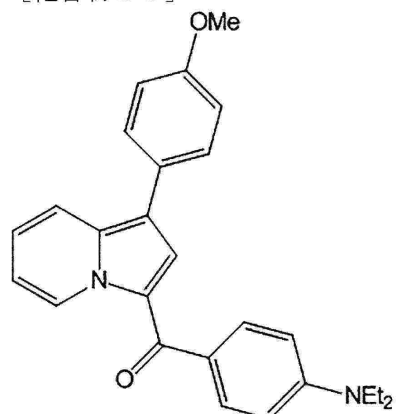
[化合物 5 5]



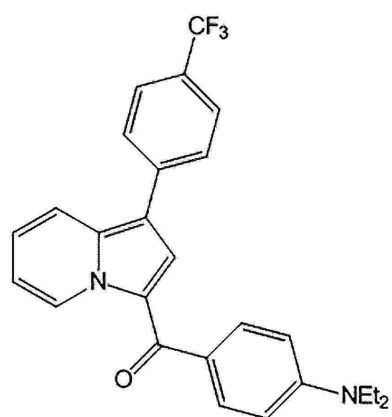
[化合物 5 7]



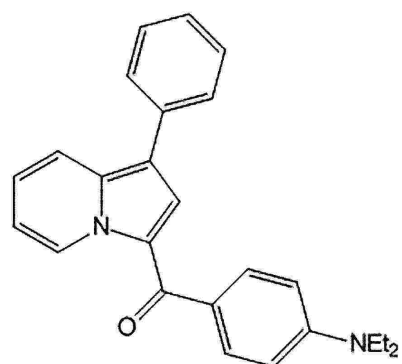
[化合物 5 9]



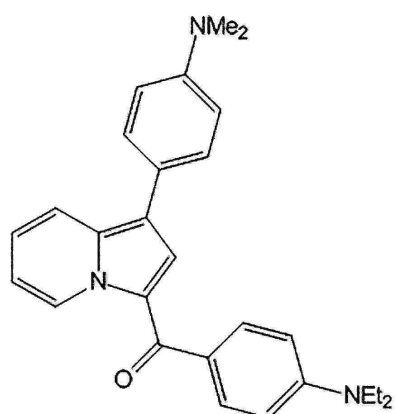
[化合物 5 6]



[化合物 5 8]



[化合物 6 0]



10

20

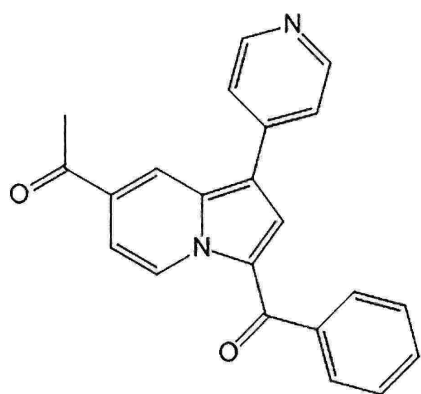
30

40

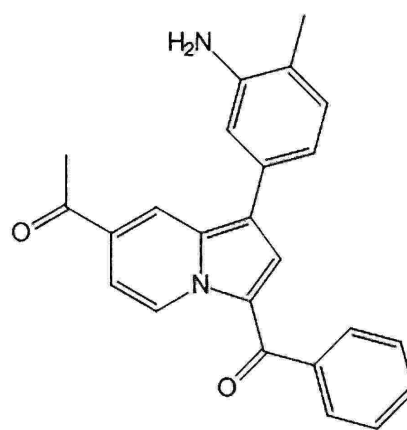
50

【化 1 6 - 1 1】

[化合物 6 1]

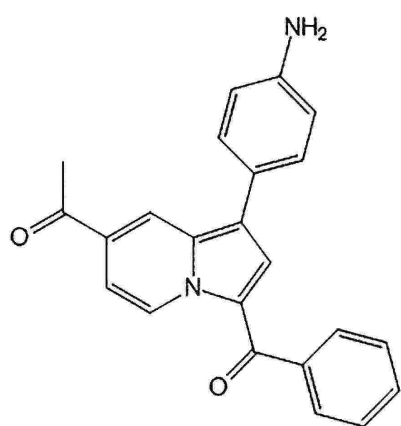


[化合物 6 2]

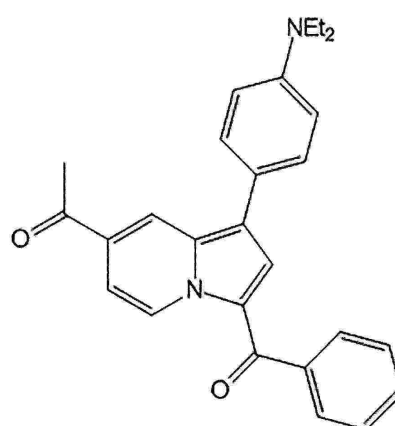


10

[化合物 6 3]

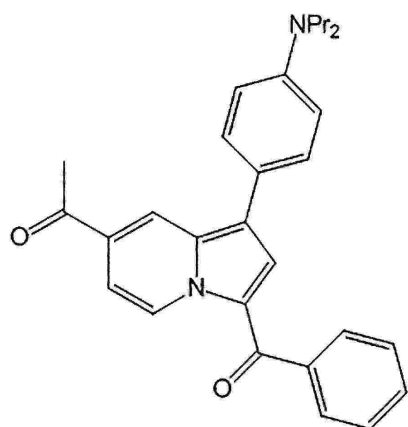


[化合物 6 4]

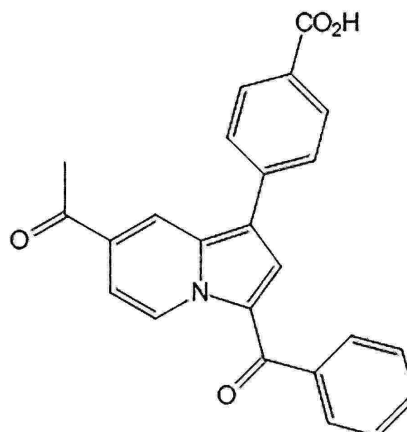


20

[化合物 6 5]



[化合物 6 6]



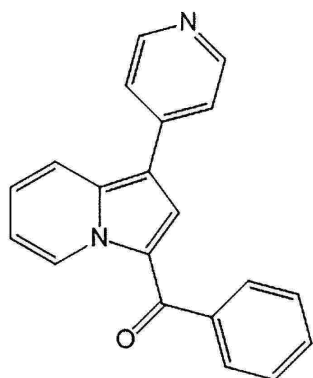
30

40

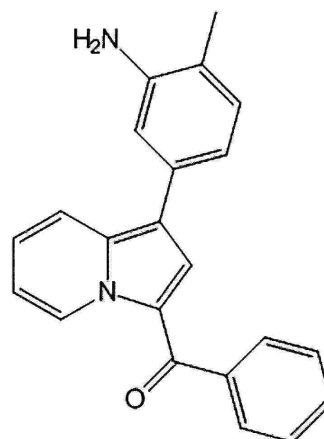
50

【化 1 6 - 1 2】

[化合物 6 7]

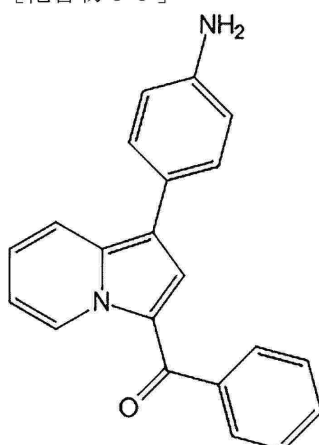


[化合物 6 8]

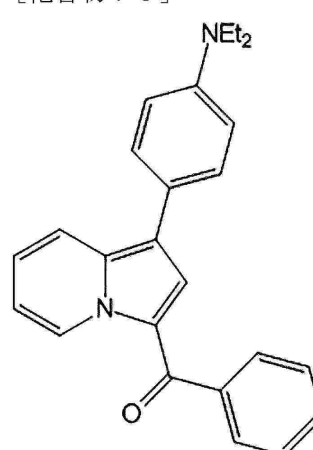


10

[化合物 6 9]

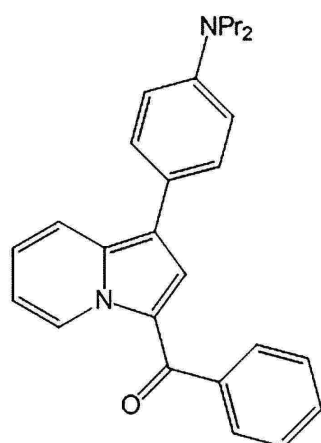


[化合物 7 0]

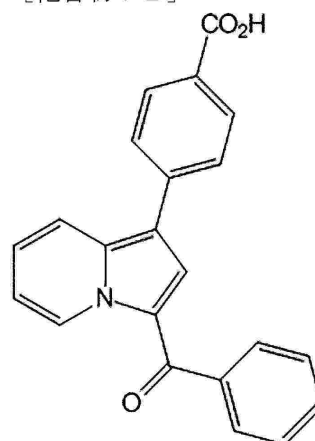


20

[化合物 7 1]



[化合物 7 2]



30

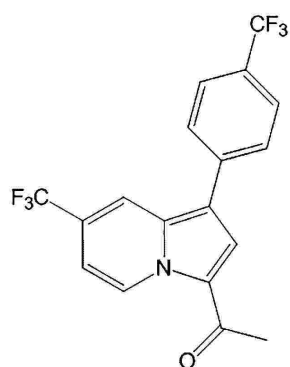
40

具体的には、前記化学式 1 - 1 で表される化合物は、前記化合物 1 ~ 化合物 6 0、化合物 6 2 ~ 化合物 6 6、化合物 6 8 ~ 化合物 7 2 のいずれか 1 つであってもよい。また、前記化学式 1 - 2 で表される化合物は、前記化合物 6 1 または化合物 6 7 であってもよい。

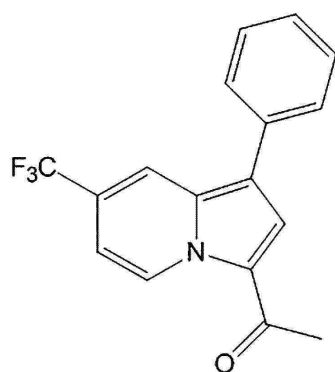
前記化学式 1 で表されるインドリジン誘導体化合物は、下記の化合物 7 3 ~ 化合物 8 7 のいずれか 1 つであってもよい。

【化 1 7 - 1】

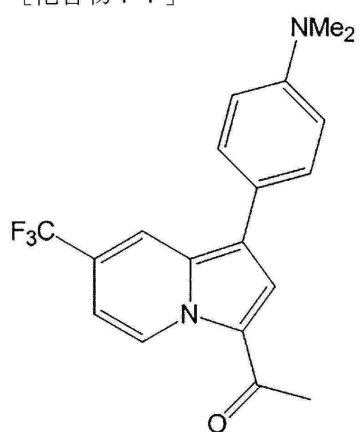
[化合物 7 3]



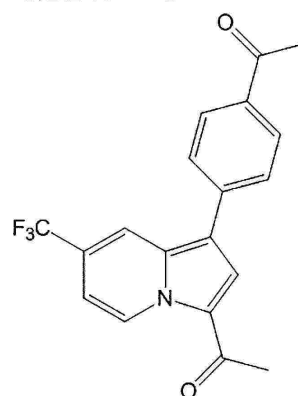
[化合物 7 5]



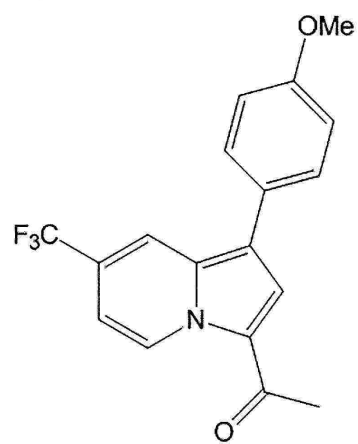
[化合物 7 7]



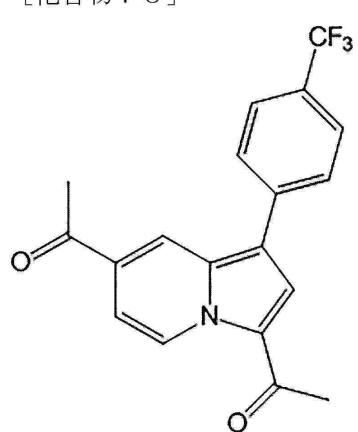
[化合物 7 4]



[化合物 7 6]



[化合物 7 8]



10

20

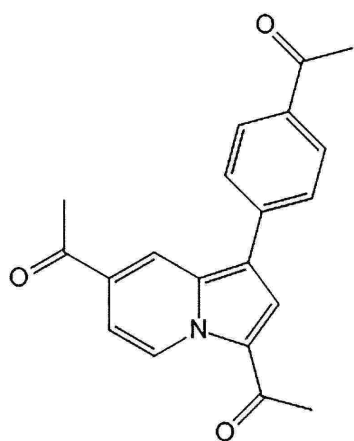
30

40

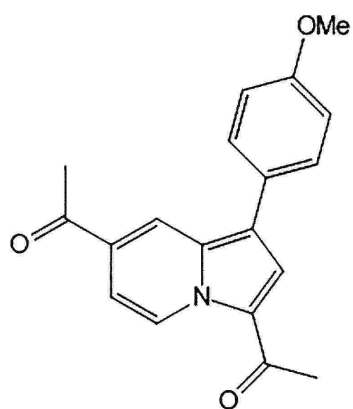
50

【化 1 7 - 2】

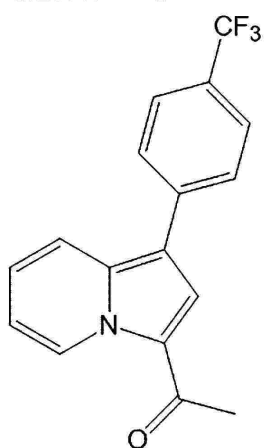
[化合物 7 9]



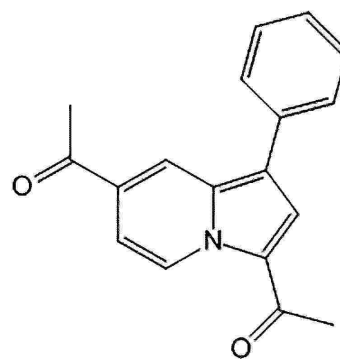
[化合物 8 1]



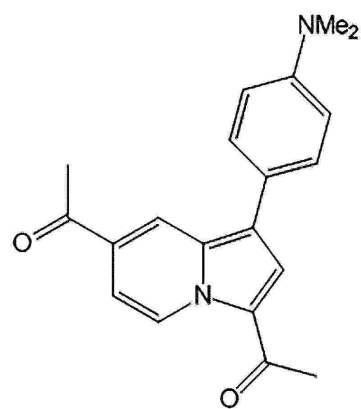
[化合物 8 3]



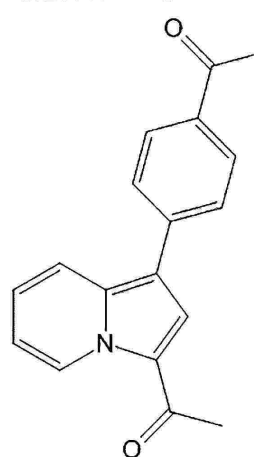
[化合物 8 0]



[化合物 8 2]



[化合物 8 4]



10

20

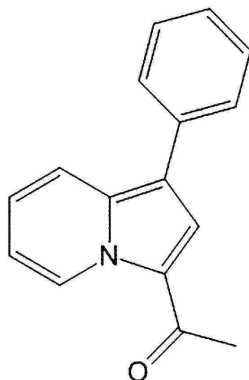
30

40

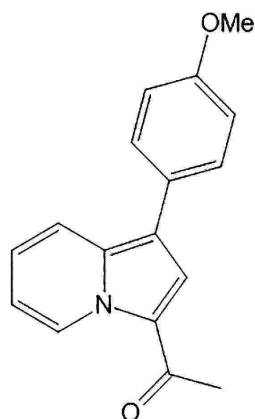
50

【化 17 - 3】

[化合物 85]

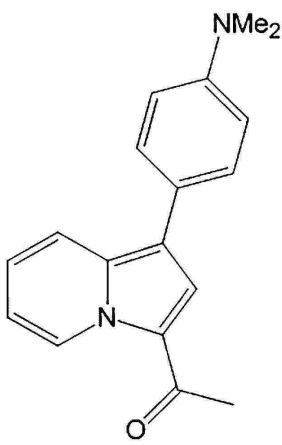


[化合物 86]



10

[化合物 87]



20

【0039】

具体的には、前記化学式 1 - 3 で表される化合物は、前記化合物 73 ~ 化合物 87 のいずれか 1 つであってもよい。

30

【0040】

前記サイクリック - ジ - ヌクレオチド (Cyclic dinucleotide、CDN) は、前述した STING の天然活性化剤であって、多様なバクテリアによって生産された 2 次メッセンジャーシグナル伝達分子であり、ホスホジエステル結合により連結されて環状構造を作る 2 つのリボヌクレオチドから構成される。CDN シクロ - ジ (GMP)、シクロ - ジ (AMP) およびハイブリッドシクロ - (AMP / GMP) 誘導体は、いずれもインターフェロン経路の後続の活性化により STING に結合する (Gao ら, Cell, 2013, 153, 1094 - 1107; Zhang ら, Mol. Cell, 2013, 51, 226 - 235)。正式 5' - 3' ホスホジエステル結合は、いずれもが多様な親和度で STING に結合する多様な他の連結異性体 (著しく 5' - 2' 連結、例えば、c[G(2', 5')pA(3', 5')p]) と共に認識される (Shi ら, PNAS, 2015, 112, 1947 - 8952)。これらの観察はヒトおよびマウス STING タンパク質に結合した CDN の多様な連結異性体の構造研究 (Gao ら, Cell, 2013, 154, 748 - 762) によって確証された。

40

【0041】

前記サイクリック - ジ - ヌクレオチドの一例である cGAMP は、1 つの 3' - 5' ホスホジエステルおよび 1 つの 2' - 5' ホスホジエステル (2', 3' - cGAMP) によって連結されたヘテロ二量体であるが、バクテリア CDN は、2 つの 3' - 5' ホスホジエステルリンケージ (3', 3' - CDN) を介して連結され、これは 2 つのグアノシン、2 つのアデノシン、またはこれらそれぞれの 1 つを含有することができる (Davies, B. W

50

., 2012)。ヒトSTINGに対する2', 3' - cGAMPの親和度は非常に高く、
バクテリア3', 3' - CDNに対する解離定数が1 μm超過のものと比較する時、解離定
数は4.59 nMである(Zhang, X. et al., 2013; Ablasser
, A. et al., 2013; Diner et al., 2013)。

【0042】

しかし、ネイティブCDNは、宿主細胞または全身循環系に存在するホスホジエステラ
ーゼによる切断に敏感である(Yan et al., 2008)。加水分解安定性を改善
させるために、ホスフェートブリッジにおける非 - ブリッジング酸素原子を硫黄原子に置
換させて合成CDN化合物を開発した。内因性cGAMP (ML cGAMP) の非ホス
ホチオネート類似体がENPP1ホスホジエステラーゼによる加水分解に耐性であり；し
たがって、ヒトTHP-1細胞においてIFN-βの分泌を誘導するにあたりより強力であ
ることを見出した(Li et al., 2014)。同様に、R, R - ジチオ改質され
た環式ジ - AMP (CDA) (ML RR - S2 CDAおよびRR - S2 CDA) は、
CDAより増加したタイプI IFNの産生を示した(Leticia C., et al
, 2015)。また、ML RR - S2 CDAのB16黒色腫瘍内への腫瘍内注射は
、ML RR - S2 CDA - 処理されたマウスの大部分で完全な腫瘍除去をもたらし、持
続する全身抗原 - 特異的CD8+ T - 細胞免疫を誘導した。追加的に、これは第2腫瘍
再試験感染に対して完全に保護された。4T-1乳癌およびMC26結腸癌モデルにおい
て類似の結果を観察した。

【0043】

このようなサイクリック - ジ - ヌクレオチドは、親 - 炎症性サイトカインの生成の増加
にもかかわらず、低い疾病制御率の問題があった。本発明は、このような問題を有するサ
イクリック - ジ - ヌクレオチドを前記化学式1の化合物と共に使用することにより、少な
い濃度のサイクリック - ジ - ヌクレオチドの使用でも高い活性を有することを確認した。

【0044】

本発明の一具体例として、前記サイクリック - ジ - ヌクレオチドは、2' および3' のい
ずれか1つ以上の位置においてフルオルで置換されたものであってもよい。さらに具体的
には、前記サイクリック - ジ - ヌクレオチドは、下記の化合物のいずれか1つであっても
よい。

10

20

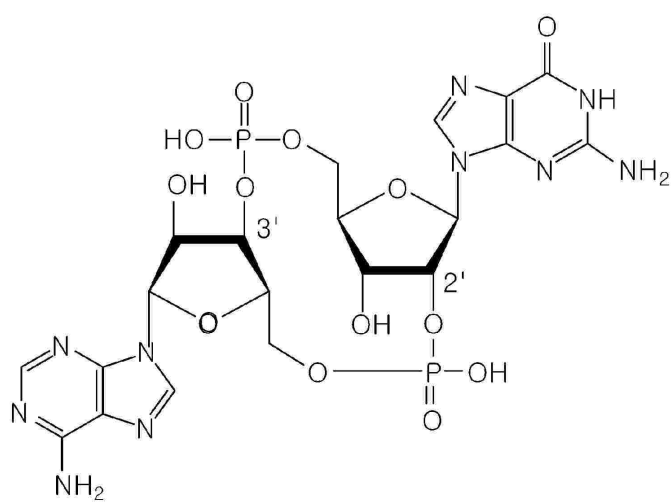
30

40

50

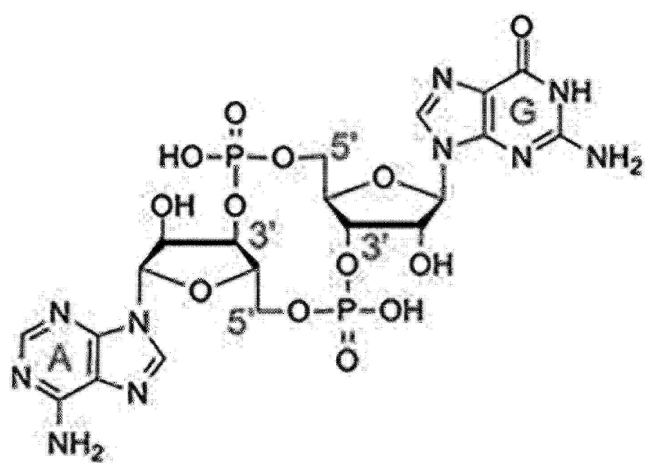
【化 18 - 1】

[化合物 2 - 1]



10

[化合物 2 - 2]



20

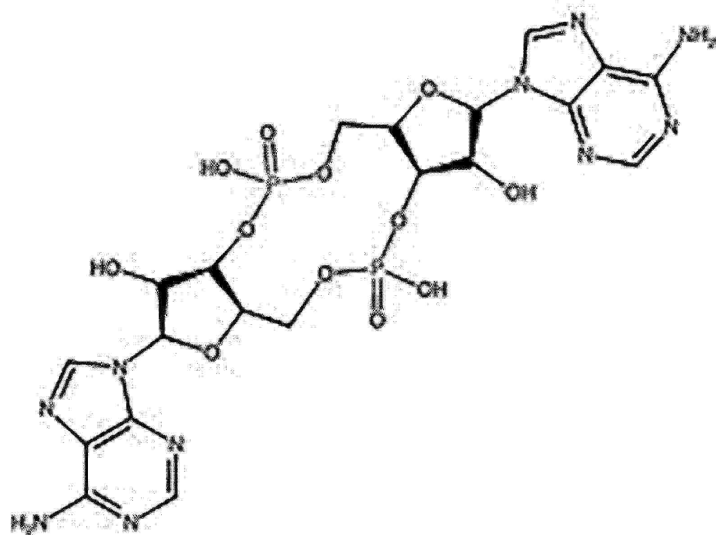
30

40

50

【化 18 - 2】

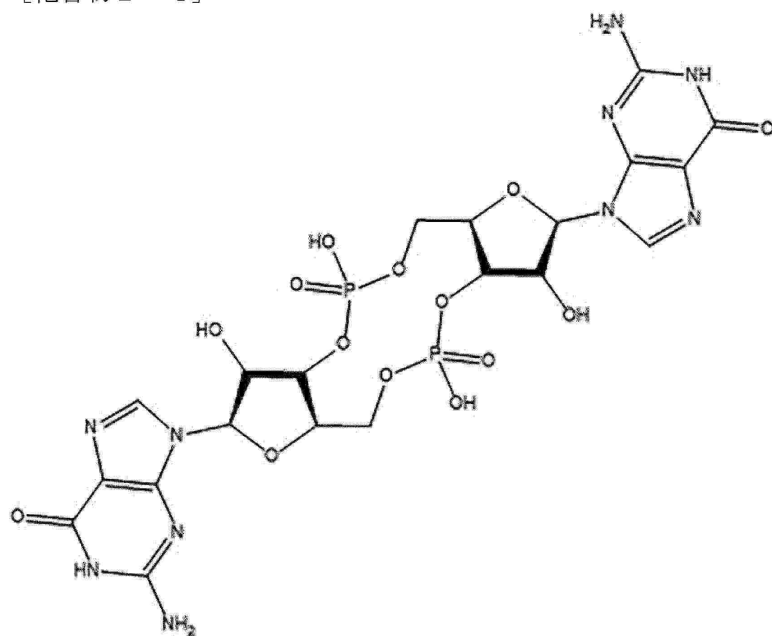
[化合物 2 - 3]



10

20

[化合物 2 - 4]



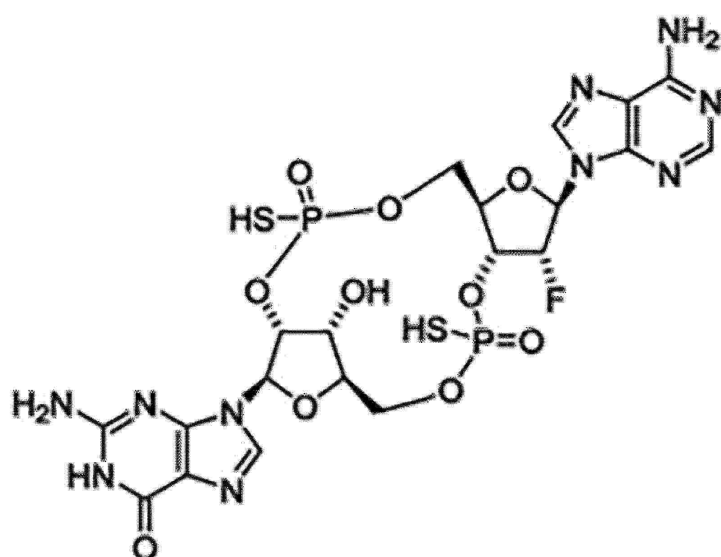
30

40

50

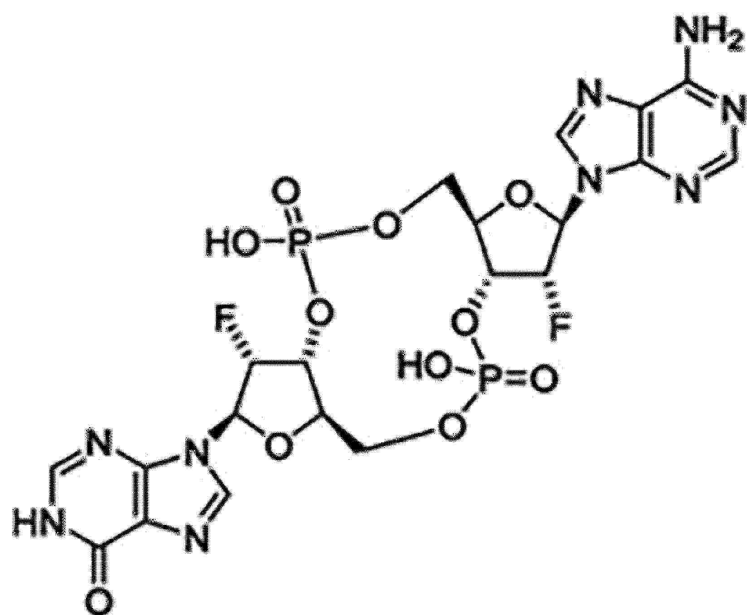
【化 18 - 3】

[化合物 2 - 5]



10

[化合物 2 - 6]



20

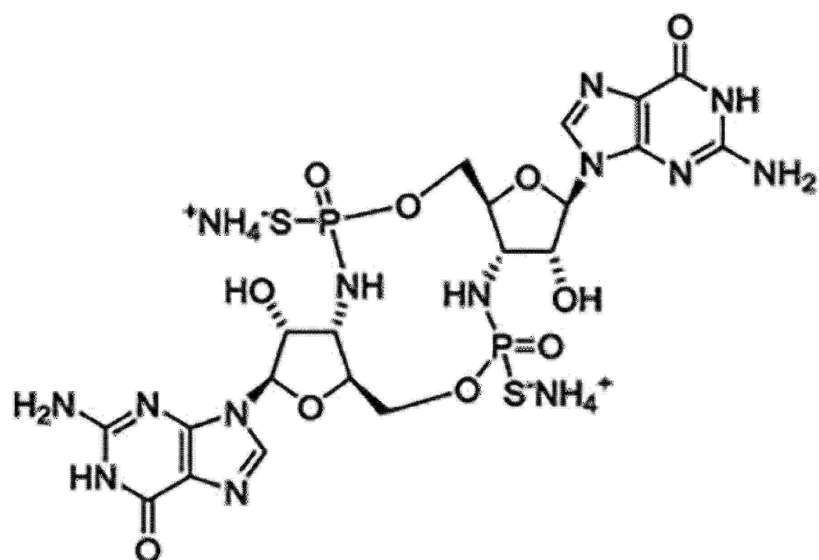
30

40

50

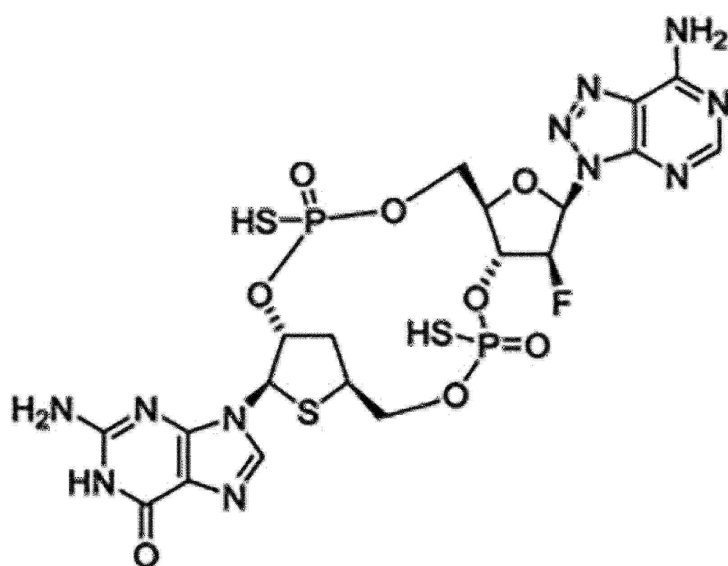
【化 18 - 4】

[化合物 2 - 7]



10

[化合物 2 - 8]



20

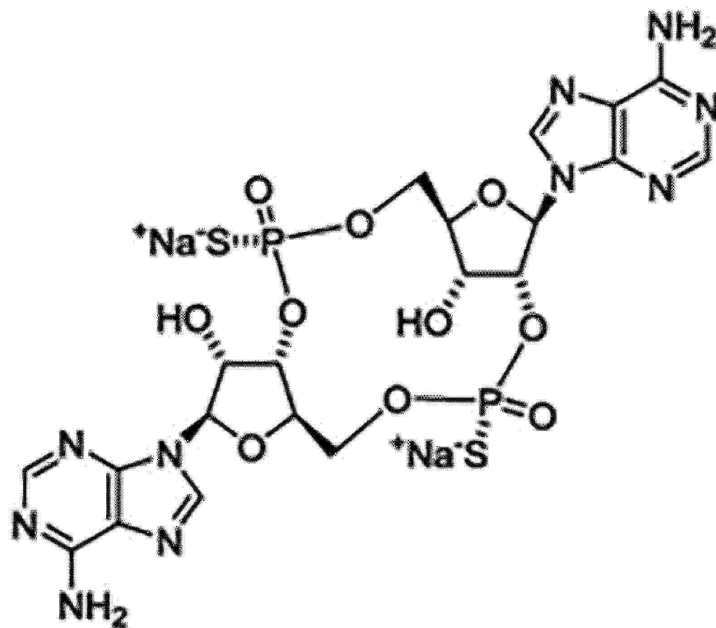
30

40

50

【化 18 - 5】

[化合物 2 - 9]



10

20

【0045】

前記化合物 2 - 1 は、2, 3 - cGAMP であってアデニル - (3' → 5') - 2' - グアニル酸、サイクリックヌクレオチド (adenylyl - (3' → 5') - 2' - guanylic acid、cyclic nucleotide) (CAS Number 1441190 - 66 - 4) で表記される物質であり、化合物 2 - 2 は、3, 3 - cGAMP であってアデニル - (3' → 5') - 3' - グアニル酸、サイクリックヌクレオチド (3, 3 - cGAMP adenylyl - (3' → 5') - 3' - guanylic acid、cyclic nucleotide) (CAS Number 849214 - 0) で表記される物質であり、化合物 2 - 3 は、c - di - AMP であってアデニル - (3' → 5') - 3' - アデニル酸、サイクリックヌクレオチド (adenylyl - (3' → 5') - 3' - adenylic acid、cyclic nucleotide) (CAS Number 54447 - 84 - 6) で表記される物質であり、化合物 2 - 4 は、c - di - GMP であってグアニル - (3' → 5') - 3' - グアニル酸、サイクリックヌクレオチド (guanylyl - (3' → 5') - 3' - guanylic acid、cyclic nucleotide) (CAS Number 61093 - 23 - 0) で表記される物質であり、化合物 2 - 5 は、WO2017093933 で開示された化合物 27 であって (1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 8 - (6 - アミノ - 9H - プリン - 9 - イル) - 9 - フルオロ - 18 - ヒドロキシ - 3, 12 - ジスルファニル - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - ヘキサオキサ - 3λ⁵, 12λ⁵ - ジホスファトリシクロ [13.2.1.0^{6,10}] オクタデカン - 3, 12 - ジオン ((1R, 6R, 8R, 9R, 10R, 15R, 17R, 18R) - 17 - (2 - amino - 6 - oxo - 6, 9 - dihydro - 1H - purin - 9 - yl) - 8 - (6 - amino - 9H - purin - 9 - yl) - 9 - fluoro - 18 - hydroxy - 3, 12 - disulfany - 2, 4, 7, 11, 13, 16 - hexaoxa - 3λ⁵, 12λ⁵ - diphosphatetricyclo [13.2.1.0^{6,10}] octadecane - 3, 12 - dione) で表記される物質であり、化合物 2 - 6 は、US20160362441 に開示された化合物 CL614 であって c - (2FdAMP - 2FdIMP) で表記される物質であり、化合物 2 - 7 は、WO2017123669 に開示された化合物 76 で

30

40

50

あって〔(1S, 6S, 8R, 9R, 10S, 15S, 17R, 18R) - 8, 17 - ビス(2 - アミノ - 6 - オキソ - 6, 9 - ジヒドロ - 1H - プリン - 9 - イル) - 9, 18 - ジヒドロキシ - 3, 12 - ジオキソ - 12 - スルファニジル - 4, 7, 13, 16 - テトラオキサ - 2, 11 - ジアザ - 3λ⁵, 12λ⁵ - ジホスファトリシクロ[13.3.0.0⁶, 1⁰]オクタデカン - 3 - イル〕スルファニド〔(1S, 6S, 8R, 9R, 10S, 15S, 17R, 18R) - 8, 17 - bis(2 - amino - 6 - oxo - 6, 9 - dihydro - 1H - purin - 9 - yl) - 9, 18 - dihydroxy - 3, 12 - dioxo - 12 - sulfanidy - 4, 7, 13, 16 - tetraoxa - 2, 11 - diaza - 3λ⁵, 12λ⁵ - diphosphatricyclo[13.3.0.0⁶, 1⁰]octadecan - 3 - yl〕sulfanide) で表記される物質であり、化合物 2 - 8 は、WO2017027646 に開示された化合物 191 であって 2 - アミノ - 9 - [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) - 14 - (7 - アミノ - 3H - [1, 2, 3]トリアゾロ[4, 5 - d]ピリミジン - 3 - イル) - 15 - フルオロ - 2, 10 - ジヒドロキシ - 2, 10 - ジスルフィドオクタヒドロ - 12H - 5, 8 - メタノフロ[3, 2 - 1][1, 3, 9, 1, , 6, 2, 0]テトラオキサチアジオホスファシクロテトラデシン - 7 - イル〕 - 1, 9 - ジヒドロ - 6H - プリン - 6 - オン(2 - amino - 9 - [(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR) - 14 - (7 - amino - 3H - [1, 2, 3]triazolo[4, 5 - d]pyrimidin - 3 - yl) - 15 - fluoro - 2, 10 - dihydroxy - 2, 10 - disulfido octahydro - 12H - 5, 8 - methanofuro[3, 2 - 1][1, 3, 9, 1, , 6, 2, 0]tetraoxathiadiophosphacyclotetradecin - 7 - yl〕 - 1, 9 - dihydro - 6H - purin - 6 - one) で表記される物質であり、化合物 2 - 9 は、Aduro で市販中の化合物 ADU - S100 であって MIW815 (CAS Number 1638750 - 95 - 4) で表記される物質である。

【0046】

具体的には、前記化合物は、サイクリック - ジ - ヌクレオチドは、2, 3 - cGAMP であってもよい。

【0047】

本発明の一具体例として、前記組成物は、癌、固形癌、非 T 細胞浸潤性癌、免疫チェックポイント抑制剤の反応性が低い癌および STING - associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI) のいずれか 1 つの自己免疫疾患の予防または治療用であってもよい。

【0048】

本発明の組成物は、前記化学式 1 の化合物とサイクリック - ジ - ヌクレオチドをすべて含み、治療対象に併用投与可能である。

【0049】

本発明における用語「併用投与」は、有効成分が同時または順次に使用されることを意味する。

【0050】

本発明において、化学式 1 の化合物とサイクリック - ジ - ヌクレオチドは共に使用することにより、少ない濃度のサイクリック - ジ - ヌクレオチドの使用でも高い活性を有することを確認した。

【0051】

前記組成物は、許容可能な担体を追加的に含むことができるが、特にこれに限定されない。

【0052】

前記許容可能な担体は、製剤時に通常用いられるものであって、食塩水、滅菌水、リンゲル液、緩衝食塩水、シクロデキストリン、デキストロース溶液、マルトデキストリン溶液、グリセロール、エタノール、リポソームなどを含むが、これらに限定されず、必要に

10

20

30

40

50

応じて、抗酸化剤、緩衝液など他の通常の添加剤をさらに含むことができる。また、希釈剤、分散剤、界面活性剤、結合剤、潤滑剤などを付加的に添加して、水溶液、懸濁液、乳濁液などのような注射用剤形、丸薬、カプセル、顆粒または錠剤に製剤化することができる。好適な薬学的に許容される担体および製剤化については、レミントンの文献に開示されている方法を用いて、各成分に応じて好ましく製剤化することができる。本発明の薬学的組成物は、剤形に特別な制限はないが、注射剤、吸入剤、皮膚外用剤などに製剤化することができる。

【0053】

本発明の一態様は、前記組成物を治療または予防の対象に投与するステップを含む疾病の予防または治療方法に関する。具体的には、前記組成物を用いて、癌、固形癌、非T細胞浸潤性癌、免疫チェックポイント抑制剤の反応性が低い癌およびSTING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)のいずれか1つの自己免疫疾患の予防または治療方法を提供することができる。

10

【0054】

本発明の一具体例として、前記治療または予防の対象は、癌、固形癌、非T細胞浸潤性癌、免疫チェックポイント抑制剤の反応性が低い癌およびSTING-associated vasculopathy with onset in infancy (SAVI)のいずれか1つの自己免疫疾患を有していたり、有する可能性が高い。

【0055】

前記組成物は、治療または予防の対象に薬学的に有効な量で投与可能である。

20

【0056】

前記用語、「薬学的に有効な量」は、医学的治療に適用可能な合理的なベネフィット/リスクの比率で疾患を治療するのに十分な量を意味し、有効用量レベルは、個体の種類および重症度、年齢、性別、薬物の活性、薬物に対する敏感度、投与時間、投与経路および排出比率、治療期間、同時使用される薬物を含む要素およびその他の医学分野によく知られた要素によって決定可能である。

【0057】

前記組成物は、個別治療剤として投与するか、他の治療剤と併用して投与することができる、従来の治療剤とは順次または同時に投与可能である。また、単一または多重投与することができる。前記要素をすべて考慮して副作用なしに最小限の量で最大効果が得られる量を投与することが重要であり、これは当業者によって容易に決定可能である。

30

【0058】

また、前記組成物は、目的とする方法により経口投与するか、非経口投与（例えば、静脈内、皮下、腹腔内または局所に適用）することができ、投与量は、患者の状態および体重、疾病の程度、薬物形態、投与経路および時間によって異なるが、当業者によって適宜選択可能である。

【0059】

具体例として、前記組成物は、一般的に0.001~1000mg/kg、さらに具体的には0.05~200mg/kg、最も具体的には0.1~100mg/kgの量を1日1回~数回に分けて投与することができるが、好ましい投与量は、個体の状態および体重、疾病の程度、薬物形態、投与経路および期間によって当業者によって適宜選択可能である。

40

【実施例】

【0060】

以下、一つ以上の具体例を実施例を通じてより詳細に説明する。しかし、これらの実施例は一つ以上の具体例を例として説明するためのものであり、本発明の範囲がこれらの実施例に限定されるものではない。

【0061】

^1H および ^{13}C NMRスペクトルはJEOL ECZ-600R (JEOL Ltd、

50

J a p a n) を用いて記録され、化学的移動 (c h e m i c a l s h i f t) は内部テトラメチルシラン標準の p p m のダウフィールド (d o w n f i e l d) 範囲を測定した。

【 0 0 6 2 】

多重度 (m u l t i p l i c i t y) は次のように表示した : s (s i n g l e t) ; d (d o u b l e t) ; t (t r i p l e t) ; q (q u a r t e t) ; m (m u l t i p l e t) ; d d (d o u b l e t o f d o u b l e t) ; d d d (d o u b l e t o f d o u b l e t o f d o u b l e t) ; d t (d o u b l e t o f t r i p l e t) ; t d (t r i p l e t o f d o u b l e t) ; b r s (b r o a d s i n g l e t) 。

10

【 0 0 6 3 】

カップリング定数は H z で記録した。質量分析 (r o u t i n e m a s s a n a l y s e s) は逆相カラム (C - 1 8 、 5 0 Y 2 . 1 m m 、 5 μ m) が備えられた L C / M S システムと電子噴霧イオン化 (E S I) または大気圧化学イオン化 (A P C I) を用いた光ダイオード分析探知機上で行われた。

【 0 0 6 4 】

化合物の分子量分析は高分解能質量分析器 (L R M S ; h i g h - r e s o l u t i o n m a s s s p e c t r o m e t r y) によって確認した。L R M S 分析は L C M S - 2 0 2 0 (S h i m a d z u 、 J a p a n) を用いて行った。

【 0 0 6 5 】

20

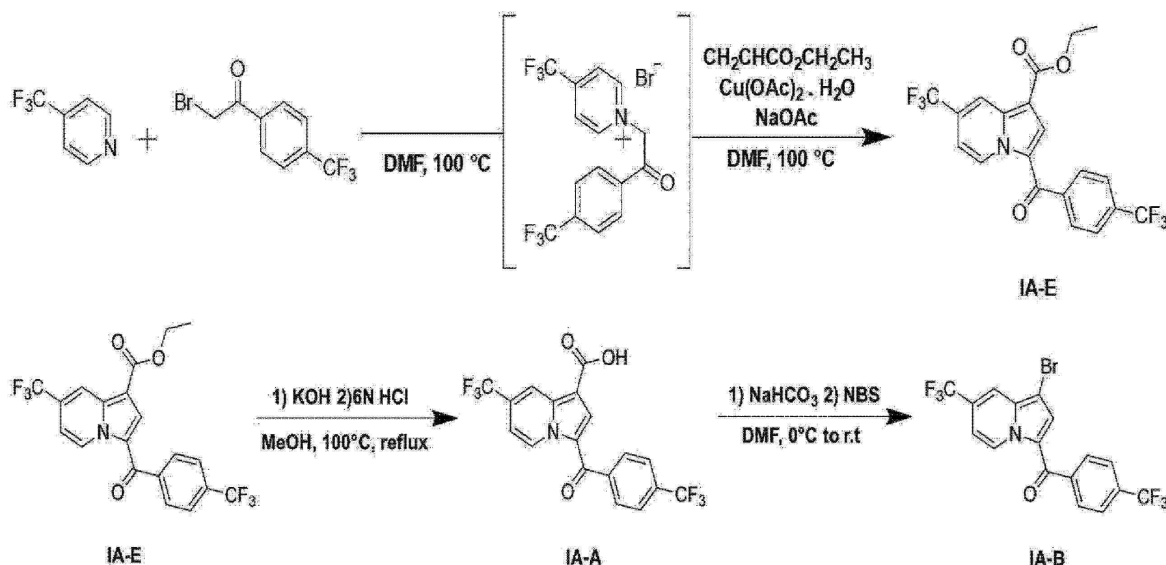
実施例

実施例 1 : 化合物 1 の製造

実施例 1 - 1 : (1 - b r o m o - 7 - (t r i f l u o r o m e t h y l) i n d o l i z i n - 3 - y l) (4 - (t r i f l u o r o m e t h y l) p h e n y l) m e t h a n o n e の製造 (I A - B)

【 化 1 9 】

[反 応 式 1 - 1]



30

40

【 0 0 6 6 】

I A - E : 前記反応式 1 - 1 のように合成し、具体的には、4 (トリフルオロメチル) ピリジン (4 - (t r i f l u o r o m e t h y l) p y r i d i n e 、 6 3 7 μ L 、 5 . 5 0 m m o l) および 2 - ブロモ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] エタン - 1 - オン (2 - b r o m o - 1 - [4 - (t r i f l u o r o m e t h y l) - p h e n y l] e t h a n e - 1 - o n e 、 1 . 5 4 g 、 5 . 7 0 m m o l) が含まれている

50

ジメチルホルムアミド (dimethylformamide; DMF、10.0 mL) を、100 で一晩撹拌した後、エチルアクリレート (ethyl acrylate、293 μ L、2.75 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (copper (II) acetate monohydrate、1.64 g、8.25 mmol) およびソジウムアセテート (sodium acetate、1.35 g、16.5 mmol) を添加して、100 で16時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテート (copper acetate) をセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (silica-gel flash column chromatography、EtOAcが含まれているヘキサン1~15%) で精製して、黄色固体の化合物IA-E (518 mg、1.20 mmol、43.8%の収率) を得た。

【0067】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 10.0 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), δ 184.0, 162.8, 141.9, 137.7, 133.3, 132.6, 129.3, 128.9, 125.3, 124.7, 124.0, 122.6, 122.0, 121.2, 117.1, 110.9, 108.9, 60.6, 14.4.

【0068】

IA-B: IA-E (517.9 mg、1.206 mmol) が含まれているメタノール (10 mL) にKOH (5386 mg、96.00 mmol) を添加した後、室温で一晩撹拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、褐色固体の化合物IA-Aを得た。

【0069】

得られた化合物IA-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IA-Aが含まれているDMF (10.0 mL) にソジウムバイカーボネート (sodium bicarbonate、302.4 mg、3.600 mmol) を添加し、およびNBS (320.3 mg、1.800 mmol) を0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:8-ethyl acetate 12%) で精製して、黄色固体の化合物IA-B (434.1 mg、0.99 mmol、82.9%の収率) を得た。

【0070】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 95.5 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H); ¹³C NMR(100 MHz, NNN) δ 183.1, 142.4, 135.0, 133.1, 129.2, 127.6, 126.6, 125.6, 125.5, 124.4, 123.0, 121.7, 115.4, 110.4, 93.0; LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₈BrF₆NO [M+Na]⁺: 435.0, found: 436.3.

【0071】

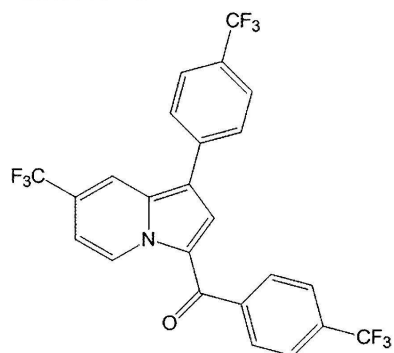
実施例1-2: 化合物1の製造

IA-B (50.4 mg、0.11 mmol) を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸 (4-trifluorophenyl boronic acid、88.0 mg、0.46 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (Tetrakis(triphenyl phosphine) palladium、231 mg、20.0 mol%) およびソジウムカ

ーボネート (Sodium carbonate、49.0 mg、0.46 mmol) を添加した後、100 で12時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:4-ethyl acetate 25%) で精製して、黄色固体の化合物1 (50.0 mg、0.09 mmol、86.7%の収率) を得た。

【化20】

[化合物1]



10

20

【0072】

前記実施例1で製造された化合物1の物性は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.4 Hz, 2 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 183.9, 142.9, 137.1, 134.4, 133.4, 133.1, 129.5, 129.2, 128.3, 127.3, 127.0, 126.2, 126.0, 125.6, 125.1, 124.5, 123.2, 122.8, 122.4, 121.8, 119.2, 115.3, 110.4; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₄H₁₃F₉NO [M+H]⁺: 502.08; found: 502.10.

【0073】

実施例2：化合物2の製造

実施例1-2において、IA-B (50.2 mg、0.11 mmol) を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-アセチルフェニルボロン酸 (4-acetylphenyl boronic acid、75.0 mg、0.46 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mol%) およびソジウムカーボネート (49.0 mg、0.46 mmol) を添加したことを除き、前記実施例1と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (48.4 mg、0.10 mmol、88.5%の収率) を製造した。

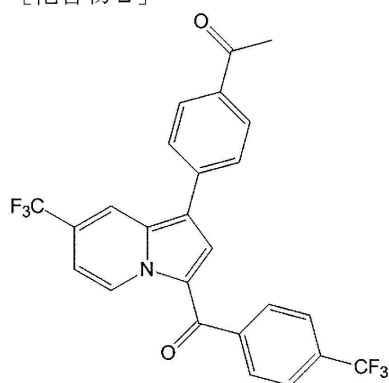
30

40

50

【化 2 1】

[化合物 2]



10

【 0 0 7 4 】

前記実施例 2 で製造された化合物 2 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.2, 183.9, 142.9, 138.2, 135.8, 134.4, 133.0, 129.5, 129.3, 129.2, 128.0, 127.3, 126.9, 125.9, 125.6, 124.5, 123.3, 122.4, 121.8, 119.4, 115.5, 115.4, 110.4, 26.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 476.10; found: 476.15.

20

【 0 0 7 5 】

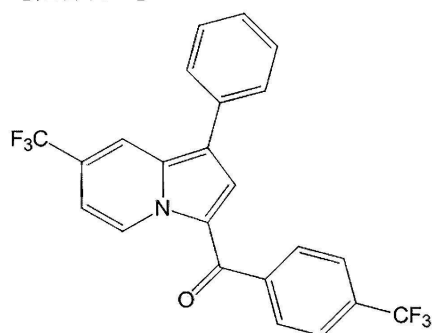
実施例 3 : 化合物 3 の製造

実施例 1 - 2 において、IA - B (51.2 mg、0.11 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (phenyl boronic acid、57.0 mg、0.46 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (49.0 mg、0.46 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (48.7 mg、0.11 mmol、96.0% の収率) を製造した。

30

【化 2 2】

[化合物 3]



40

【 0 0 7 6 】

前記実施例 3 で製造された化合物 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.7, 143.1, 134.4, 133.3, 133.2, 132.9, 129.3, 129.2, 128.1, 127.5, 126.6, 125.8, 125.5, 125.4, 125.1, 124.7, 1

50

22.9, 122.0, 120.9, 115.7, 110.1; HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{23}H_{14}F_6NO$ $[M+H]^+$: 434.0980; found: 434.0979.

【 0 0 7 7 】

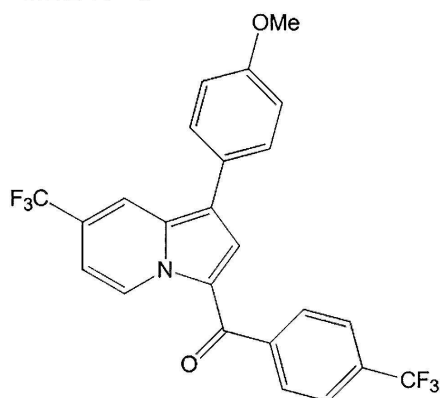
実施例 4 : 化合物 4 の製造

実施例 1 - 2 において、I A - B (5 1 . 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を含み、D M F および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (4 - m e t h o x y p h e n y l b o r o n i c a c i d 、 7 1 . 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (T e t r a k i s (t r i p h e n y l p h o s p h i n e) p a l l a d i u m 、 2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (S o d i u m c a r b o n a t e 、 4 9 . 0 m g 、 0 . 4 6 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (5 1 . 4 m g 、 0 . 1 1 m m o l 、 9 4 . 8 % の収率) を製造した。

10

【 化 2 3 】

[化合物 4]



20

【 0 0 7 8 】

前記実施例 4 で製造された化合物 4 の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 183.5, 159.0, 143.1, 134.4, 133.0, 132.7, 129.2, 127.6, 126.3, 125.9, 125.6, 125.5, 125.4, 125.4, 125.1, 125.6, 122.7, 122.4, 121.9, 120.7, 115.7, 114.6, 114.1, 109.9; LRMS (ESI) m/z calcd $C_{24}H_{16}F_6NO_2$ for $[M+H]^+$: 464.10; found: 464.10.

30

【 0 0 7 9 】

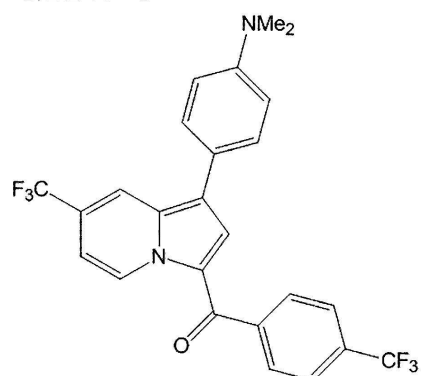
実施例 5 : 化合物 5 の製造

実施例 1 - 2 において、I A - B (5 1 . 4 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を含み、D M F および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ)フェニルボロン酸 (4 - (d i m e t h y l a m i n o) p h e n y l b o r o n i c a c i d 、 7 8 . 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (T e t r a k i s (t r i p h e n y l p h o s p h i n e) p a l l a d i u m 、 2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (S o d i u m c a r b o n a t e 、 5 0 m g 、 0 . 4 7 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (5 1 . 5 m g 、 0 . 1 0 m m o l 、 9 1 . 6 % の収率) を製造した。

40

【化 2 4】

[化合物 5]



10

【 0 0 8 0】

前記実施例 5 で製造された化合物 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.4, 149.8, 143.3, 134.3, 132.9, 132.6, 129.2, 129.1, 128.8, 125.9, 125.7, 125.5, 125.1, 124.7, 122.6, 122.4, 122.0, 121.5, 121.4, 121.0, 116.0, 115.9, 112.9, 109.7, 40.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 477.13; found: 477.35.

20

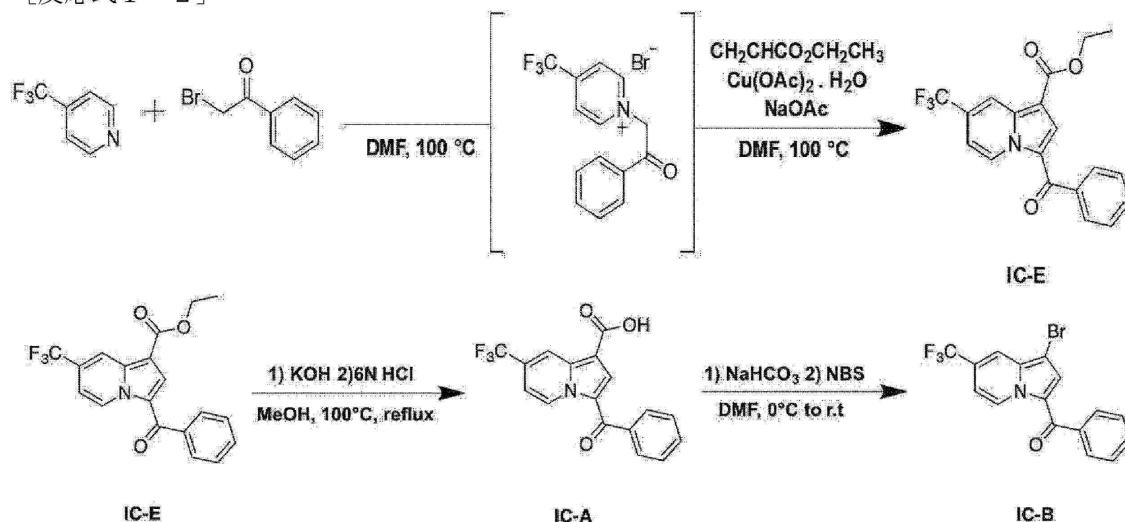
【 0 0 8 1】

実施例 6 : 化合物 6 の製造

実施例 6 - 1 : (1 - b r o m o - 7 - (t r i f l u o r o m e t h y l) i n d o l i z i n - 3 - y l) (p h e n y l) m e t h a n o n e (I C - B)

【化 2 5】

[反応式 1 - 2]



30

40

【 0 0 8 2】

IC - E : 前記反応式 1 - 2 のように合成し、具体的には、4 (トリフルオロメチル) ピリジン (348 μL 、3.00 mmol) および 2 - ブロモアセトフェノン (2 - b r o m o a c e t o p h e n o n e ; 627 mg、3.15 mmol) が含まれている DMF (7.0 mL) を、100 で一晩攪拌した後、エチルアクリレート (160 μL 、0.50 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (898 mg、1.50 mmol) およびソジウムアセテート (738 mg、9.00 mmol) を添加して、100

50

で16時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAcが含まれているヘキサン1~15%)で精製して、黄色固体の化合物IC-E(481.9mg、1.3mmol、88.9%の収率)を得た。

【0083】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.4 Hz, 1H), 4.35 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.37 (t, J = 7.0 Hz, 3H)

¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 185.3, 163.0, 138.8, 137.2, 131.7, 129.2, 128.8, 128.5, 128.3, 128.2, 128.0, 124.2, 123.2, 121.5, 117.0, 110.4, 108.5, 60.5, 14.5

LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₉H₁₄F₃NO [M+Na]⁺ : 361.1, found : 362.1.

【0084】

IC-B : IC-E(481.9mg、1.3mmol)が含まれているメタノール(10mL)にKOH(519mg、10.0mmol)を添加した後、室温で4時間撹拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、白色固体の化合物IC-Aを得た。

【0085】

得られた化合物IC-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IC-Aが含まれているDMF(10.0mL)にソジウムバイカーボネート(162.4mg、1.9mmol)を添加し、およびNBS(172.0mg、0.9mmol)を0で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:8-ethyl acetate 12%)で精製して、黄色固体の化合物IC-B(219.2mg、0.595mmol、99.2%の収率)を得た。

【0086】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 1H)

¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 185.4, 139.1, 134.2, 131.7, 128.9, 128.8, 128.3, 127.4, 126.1, 125.7, 124.4, 123.2, 121.7, 115.1, 109.8, 92.3

LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₆H₉BrF₃NO [M+Na]⁺ : 367.0, found : 368.0.

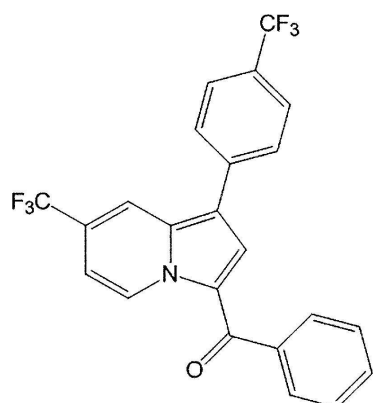
【0087】

実施例6-2 : 化合物6の製造

IC-B(51.2mg、0.14mmol)を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸(106mg、0.55mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(231mg、20.0mmol%)およびソジウムカーボネート(59.0mg、0.55mmol)を添加した後、100で5時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:4-ethyl acetate 25%)で精製して、黄色固体の化合物6(54.0mg、0.12mmol、89.0%の収率)を得た。

【化 2 6】

[化合物 6]



10

【 0 0 8 8】

前記実施例 6 で製造された化合物 6 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.0 H z, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.5, 139.8, 137.5, 133.9, 131.8, 129.5, 129.1, 128.6, 128.3, 126.4, 126.2, 126.2, 126.0, 125.8, 123.8, 118.7, 115.3, 110.0, 110.0, 47.1, 34.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 434.09; found: 434.30.

20

【 0 0 8 9】

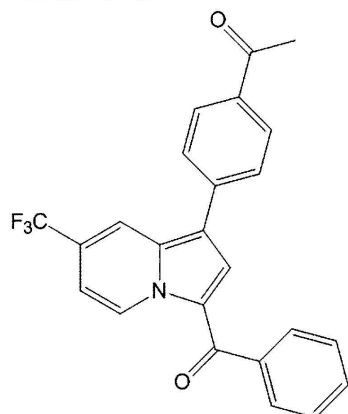
実施例 7 : 化合物 7 の製造

実施例 6 - 2 において、IC - B (36.9 mg、0.1 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (65.6 mg、0.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (42.4 mg、0.4 mmol) を添加し、100 で 6 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 20%) で精製したことを除き、前記実施例 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (38.1 mg、0.09 mmol、93.5% の収率) を製造した。

30

【化 2 7】

[化合物 7]



40

【 0 0 9 0】

前記実施例 7 で製造された化合物 7 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (d,

50

$J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 3H), 7.12 (dd, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 185.6, 139.9, 138.8, 135.8, 134.1, 132.0, 129.7, 129.5, 129.3, 128.7, 128.1, 126.8, 126.5, 126.1, 124.9, 123.9, 122.2, 119.1, 115.6, 115.6, 110.1, 110.2, 27.1; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.11; found: 408.10.

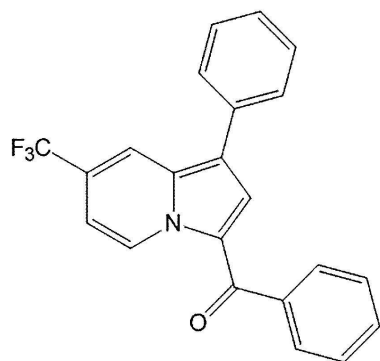
【 0 0 9 1 】

実施例 8 : 化合物 8 の製造

実施例 6 - 2 において、IC - B (40.5 mg、0.11 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (53.7 mg、0.44 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (46.6 mg、0.44 mmol) を添加し、100 で 12 時間攪拌したことを除き、前記実施例 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (79.8 mg、0.10 mmol、94.5% の収率) を製造した。

【 化 2 8 】

[化合物 8]



【 0 0 9 2 】

前記実施例 8 で製造された化合物 8 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.58 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.52 (m, 7H), 7.38 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.3, 140.0, 133.8, 133.7, 131.5, 129.2, 129.1, 129.1, 128.4, 128.1, 127.3, 126.0, 125.8, 125.7, 123.4, 122.1, 120.4, 115.7, 115.6, 109.6, 47.0, 34.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.10; found: 366.10.

【 0 0 9 3 】

実施例 9 : 化合物 9 の製造

実施例 6 - 2 において、IC - B (47.9 mg、0.13 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (79.0 mg、0.52 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (55.1 mg、0.52 mmol) を添加し、100 で 8 時間攪拌したことを除き、前記実施例 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (57.6 mg、0.14 mmol、100% の収率) を製造した。

10

20

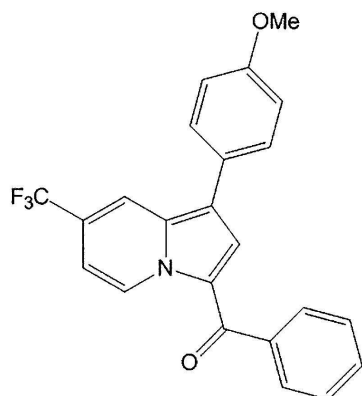
30

40

50

【化 2 9】

[化合物 9]



10

【0094】

前記実施例 9 で製造された化合物 9 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.2$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.1, 158.8, 139.9, 133.6, 131.4, 129.2, 129.0(2), 128.3, 125.9, 125.6, 125.5, 125.4, 125.2, 123.1, 120.1, 115.6, 115.5, 114.5, 109.4, 109.3, 55.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.11; found: 396.10.

20

【0095】

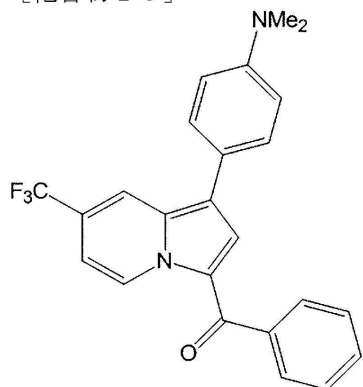
実施例 10 : 化合物 10 の製造

実施例 6 - 2 において、IC - B (39.5 mg、0.10 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (45.5 mg、0.43 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (108 mg、1.01 mmol) を添加し、100 で 19 時間攪拌したことを除き、前記実施例 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (43.5 mg、0.10 mmol、99.7% の収率) を製造した。

30

【化 3 0】

[化合物 10]



40

【0096】

前記実施例 10 で製造された化合物 10 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.02 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$

50

Hz, 2H), 3.02 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.2, 166.7, 149.8, 140.3, 133.8, 131.5, 129.2, 129.0, 128.4, 127.3, 125.8, 125.4, 125.1, 125.0, 123.2, 122.3, 121.0, 116.1, 116.0, 113.2, 109.4, 47.1, 41.0, 34.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.14; found: 409.20.

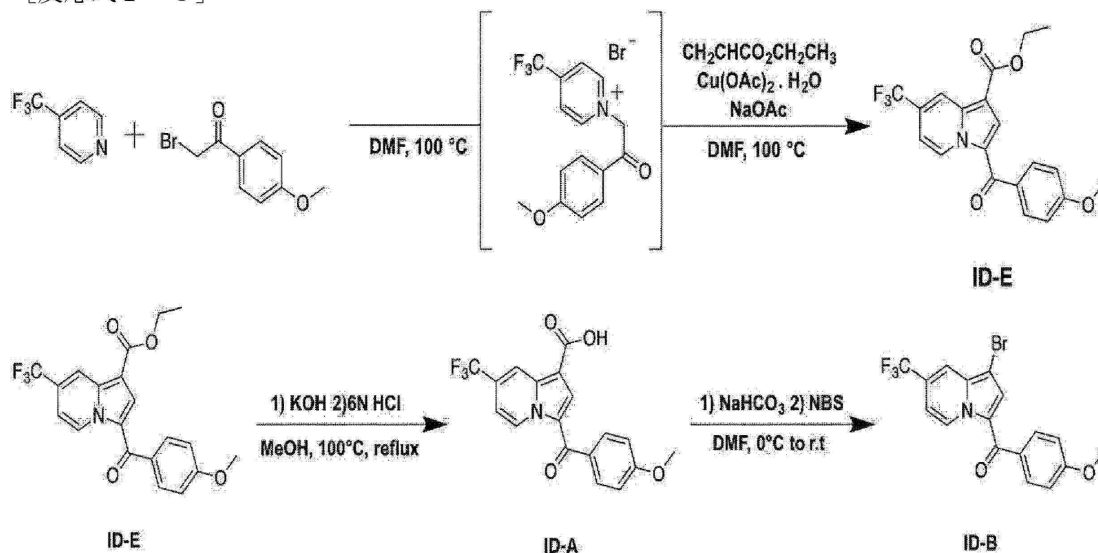
【0097】

実施例11：化合物11の製造

実施例11-1：(1-bromo-7-(trifluoromethyl)indolizin-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (ID-B)

【化31】

[反応式1-3]



【0098】

ID-E：前記反応式1-3のように合成し、具体的には、4(トリフルオロメチル)ピリジン(695 μL 、6.00 mmol)および2-ブromo-4-メトキシアセトフェノン(2-bromo-4-methoxyacetophenone、1.44 g、6.30 mmol)が含まれているDMF(10.0 mL)を、100 で一晩攪拌した後、エチルアクリレート(320 μL 、3.00 mmol)、銅(II)アセテートモノハイドレート(1.79 g、9.00 mmol)およびソジウムアセテート(1.47 g、18.0 mmol)を添加して、100 で16時間攪拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空中で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAcが含まれているヘキサン1~15%)で精製して、黄色固体の化合物ID-E(1.02 g、2.63 mmol、87.6%の収率)を得た。

【0099】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 1.42 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 184.1, 163.2, 162.7, 137.0, 131.3, 131.1, 129.2, 127.9, 127.8, 127.6, 124.3, 123.3, 121.6, 121.3, 116.9, 113.6, 110.1, 108.2, 60.5, 55.4, 14.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 391.1, found: 392.2.

【0100】

ＩＤ - Ｂ：ＩＤ - Ｅ（１．０２ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）が含まれているメタノール（１８ｍＬ）にＫＯＨ（５．９１ｇ、１０５ｍｍｏｌ）を添加した後、室温で４時間撹拌した。反応混合物に６Ｎ ＨＣｌを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オープンで乾燥させて、白色固体の化合物ＩＤ - Ａを得た。

【０１０１】

得られた化合物ＩＤ - Ａは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、ＩＤ - Ａが含まれているＤＭＦ（１０．０ｍＬ）にソジウムバイカーボネート（６６０ｍｇ、７．８６ｍｍｏｌ）を添加し、およびＮＢＳ（６９９ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ）を０ で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で１２時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をＤＣＭで３回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Hexane = １：８ - ethyl acetate １２％）で精製して、黄色固体の化合物ＩＤ - Ｂ（０．９３ｇ、２．３６ｍｍｏｌ、９０．０％の収率）を得た。

【０１０２】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 183.3, 162.5, 133.8, 131.5, 131.1, 128.8, 126.7, 125.6, 125.3, 124.4, 123.3, 121.7, 121.3, 115.1, 109.4, 62.0, 55.5.

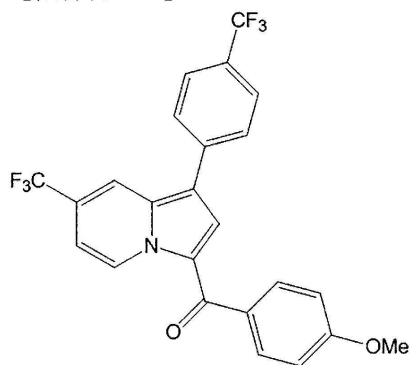
【０１０３】

実施例 11 - 2：化合物 11 の製造

ＩＤ - Ｂ（１０５．７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を含み、ＤＭＦおよび水が２：１で混合されている溶液に、４ - トリフルオロフェニルボロン酸（２０２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２３１ｍｇ、２０．０μｍｏｌ）およびソジウムカーボネート（１１２ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を添加した後、１００ で５時間撹拌した。反応完了後、ＴＬＣでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をＤＣＭで３回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Ｎａ₂ＳＯ₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ：Hexane = １：４ - ethyl acetate ２５％）で精製して、黄色固体の化合物 11（９０．２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、７３．４％の収率）を得た。

【化 3 2】

[化合物 11]



【０１０４】

前記実施例 1 で製造された化合物 1 の物性は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.91 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.51 (m, 6H), 7.37 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 187.4, 133.6, 132.8, 129.0, 128.8, 127.9, 127.1, 125.2, 124.9, 124.7, 123.4, 122.9, 122.0, 119.9, 115.4, 115.4,

【 0 1 0 5 】

実施例 11-2 において、ID-B (94.3 mg、0.23 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4-アセチルフェニルボロン酸 (155 mg、0.94 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (100 mg、0.94 mmol) を添加し、100 で 9 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 20%) で精製したことを除き、前記実施例 11 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (48.4 mg、0.10 mmol、88.5% の収率) を製造した。

【化 3 3】

CC(=O)c1ccc(cc1)c2c(c3cc(F)(F)Fcc3n2)C(=O)c4ccc(OC)cc4

前記実施例 12 で製造された化合物 12 の物性は下記の通りである。

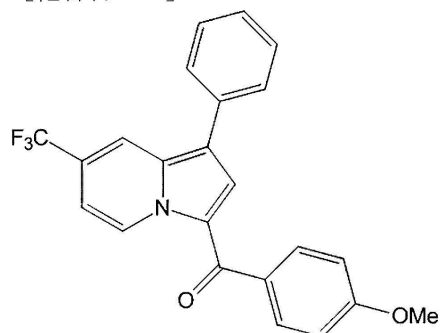
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 7.88 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.0, 183.8, 162.4, 143.8, 138.4, 136.2, 135.2, 133.0, 131.8, 131.1, 129.0, 128.7, 127.5, 127.1, 125.4, 124.9, 124.5, 123.6, 121.8, 118.3, 115.1, 113.5, 109.2, 55.4, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₅H₁₉F₃NO₃ [M+H]⁺: 437.12; found: 438.15.

【 0 1 0 7 】

実施例 11-2 において、ID-B (94.0 mg、0.23 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (115 mg、0.94 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (100 mg、0.94 mmol) を添加し、100 で 12 時間攪拌したことを除き、前記実施例 11 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (97.6 mg、0.24 mmol、100% の収率) を製造した。

【化 3 4】

[化合物 1 3]



10

【 0 1 0 8】

前記実施例 1 3 で製造された化合物 1 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.49 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 7.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.5, 162.7, 134.1, 133.6, 132.7, 131.6, 129.4, 129.3, 128.4, 127.5, 125.8, 125.5, 125.4, 125.1, 123.7, 122.4, 120.3, 115.9, 115.8, 114.0, 109.6, 109.5, 55.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.11; found: 396.10.

20

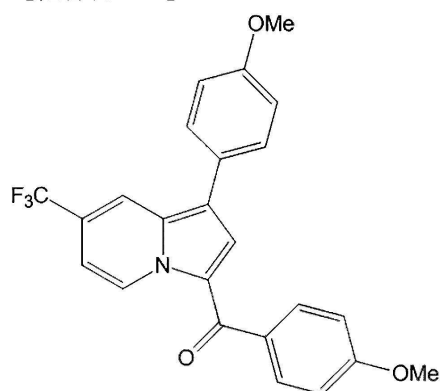
【 0 1 0 9】

実施例 1 4 : 化合物 1 4 の製造

実施例 1 1 - 2 において、ID - B (120 mg、0.30 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (182 mg、1.20 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (127 mg、1.20 mmol) を添加し、100 で 8 時間撹拌したことを除き、前記実施例 1 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (125.6 mg、0.29 mmol、98.4% の収率) を製造した。

【化 3 5】

[化合物 1 4]



30

40

【 0 1 1 0】

前記実施例 1 4 で製造された化合物 1 4 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 7.01 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.8, 162.2, 158.7, 133.0, 132.2, 131.1, 129.0, 128.8, 126.0, 124.9, 124.8, 124.7, 124.6, 123.1, 122.1, 119.7, 115.4, 115.4, 114.4, 113.5, 108.8,

50

108.9, 55.4, 55.3; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{24}H_{19}F_3NO_3$ $[M+H]^+$: 426.12; found: 426.15.

【 0 1 1 1 】

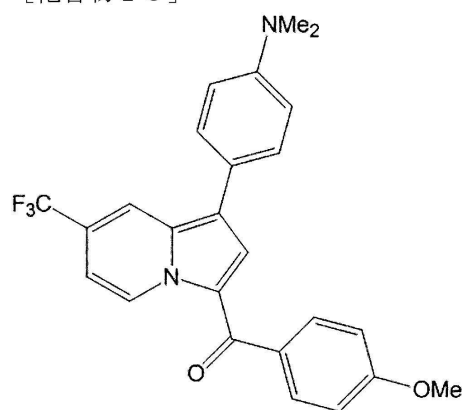
実施例 1 5 : 化合物 1 5 の製造

実施例 1 1 - 2 において、I D - B (1 3 2 . 8 m g 、 0 . 3 3 m m o l) を含み、D M F および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (2 2 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (1 4 1 m g 、 1 . 3 3 m m o l) を添加し、1 0 0 で 9 時間攪拌したことを除き、前記実施例 1 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (1 5 1 m g 、 0 . 3 4 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

10

【 化 3 6 】

[化合物 1 5]



20

【 0 1 1 2 】

前記実施例 1 5 で製造された化合物 1 5 の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.01 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 183.8, 162.1, 149.5, 133.0, 132.4, 131.1, 128.7, 128.6, 127.5, 124.8, 124.5, 124.4, 124.2, 123.8, 123.0, 122.1, 121.4, 120.5, 119.4, 115.7, 113.4, 112.7, 108.7, 55.4, 40.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{25}H_{22}F_3N_2O_2$ $[M+H]^+$: 439.16; found: 439.15.

30

【 0 1 1 3 】

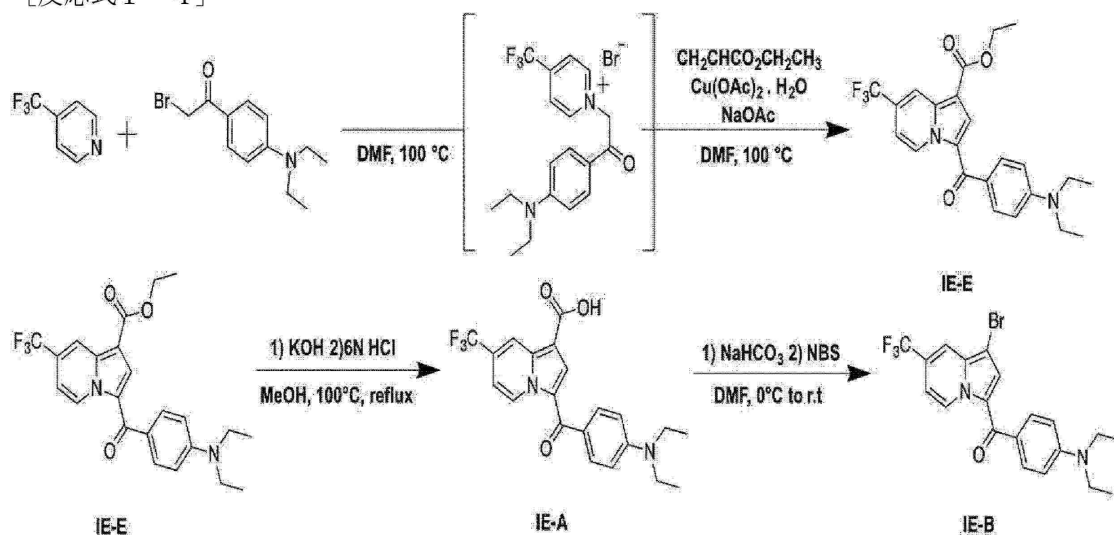
実施例 1 6 : 化合物 1 6 の製造

実施例 1 6 - 1 : (1 - b r o m o - 7 - (t r i f l u o r o m e t h y l) i n d o l i z i n - 3 - y l) (4 - (d i e t h y l a m i n o) p h e n y l) m e t h a n o n e (I E - B)

40

【化 3 7】

[反応式 1 - 4]



10

【 0 1 1 4 】

IE - E : 前記反応式 1 - 4 のように合成し、具体的には、4 (トリフルオロメチル) ピリジン (695 μ L、6.00 mmol) および 2 - ブロモ - 4 ' - (ジエチルアミノ) アセトフェノン (2 - Bromo - 4 ' - (diethylamino) acetophenone、1.70 mL、6.30 mmol) が含まれている DMF (6.0 mL) を、100 で一晩撹拌した後、エチルアクリレート (320 μ L、3.00 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (1.79 g、9.00 mmol) およびソジウムアセテート (1.47 g、18.0 mmol) を添加して、100 で16時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAcが含まれているヘキサン1 ~ 15%) で精製して、黄色固体の化合物 IE - E (1.12 g、2.60 mmol、86.9%の収率) を得た。

20

30

【 0 1 1 5 】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 6.9, 2H), 3.46 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 5.2, 3H), 1.25 (d, J = 5.5 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 182.8, 163.1, 150.4, 136.1, 131.4, 128.9, 126.7, 126.4, 126.1, 124.6, 124.3, 123.6, 121.6, 116.5(2), 109.8, 109.1, 109.2, 107.4, 60.0, 44.2, 14.3, 12.3; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₃H₂₃F₃N₂O₃[M+Na]⁺: 432.2, found: 433.2.

40

【 0 1 1 6 】

IE - B : IE - E (1.12 g、2.60 mmol) が含まれているメタノール (10 mL) に KOH (5.85 g、104 mmol) を添加した後、室温で4時間撹拌した。反応混合物に 6 N HCl を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オープンで乾燥させて、白色固体の化合物 IE - A を得た。

【 0 1 1 7 】

得られた化合物 IE - A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IE - A が含まれている DMF (10.0 mL) にソジウムバイカーボネート (655 mg、7.80 mmol) を添加し、および NBS (694 mg、3.90 mmol) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄

50

し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:8-ethyl acetate 12%)で精製して、黄色固体の化合物IE-B(829mg、1.88mmol、72.6%の収率)を得た。

【0118】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 6.9, 2H), 3.46 (q, J = 6.6 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 5.2, 3H), 1.25 (d, J = 5.5 Hz, 6H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 182.0, 152.9, 135.2, 134.2, 133.9, 129.0, 128.8, 126.9, 126.0, 125.7, 124.6, 123.2, 122.3, 121.9, 120.1, 115.3, 92.5, 46.5, 12.8, 12.7.

10

【0119】

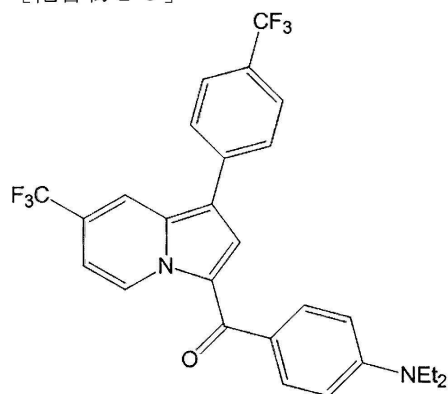
実施例16-2: 化合物16の製造

IE-B(54.0mg、0.12mmol)を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸(94.4mg、0.49mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(231mg、20.0mmol%)およびソジウムカーボネート(52.7mg、0.49mmol)を添加した後、100℃で5時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:4-ethyl acetate 25%)で精製して、黄色固体の化合物16(43.1mg、0.08mmol、68.8%の収率)を得た。

20

【化38】

[化合物16]



30

【0120】

前記実施例16で製造された化合物16の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.67 (m, 4H), 7.64 (s, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.00 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 0.98 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 152.6, 145.1, 137.7, 133.6, 133.5, 133.2, 132.5, 130.1, 129.4, 129.3, 129.0(2), 128.3, 126.3, 126.2(2), 125.7, 125.6, 125.5, 125.1, 124.0, 120.0, 118.4, 46.0, 12.4; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{23}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 505.16; found 505.20.

40

【0121】

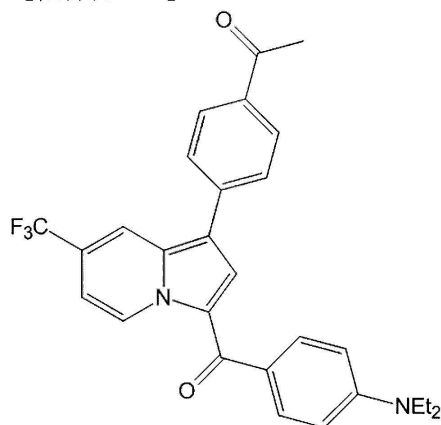
実施例17: 化合物17の製造

50

実施例 16 - 2 において、IE - B (49.7 mg、0.11 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (74.2 mg、0.45 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mol%) およびソジウムカーボネート (48.0 mg、0.45 mmol) を添加し、100 で 9 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 20%) で精製したことを除き、前記実施例 16 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (9.70 mg、0.02 mmol、18% の収率) を製造した。

【化 39】

〔化合物 17〕



【0122】

前記実施例 17 で製造された化合物 17 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.29 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.66 (s, 3H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.2, 183.1, 151.4, 138.6, 135.6, 133.6, 133.3, 132.1, 129.2, 128.7, 128.2, 127.9, 125.2, 121.5, 118.8, 46.1, 29.9, 26.9, 12.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.19; found 479.25.

【0123】

実施例 18 : 化合物 18 の製造

実施例 16 - 2 において、IE - B (50.0 mg、0.11 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (55.0 mg、0.45 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mol%) およびソジウムカーボネート (49.0 mg、0.45 mmol) を添加し、100 で 9 時間攪拌したことを除き、前記実施例 16 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (39.9 mg、0.09 mmol、80.1% の収率) を製造した。

10

20

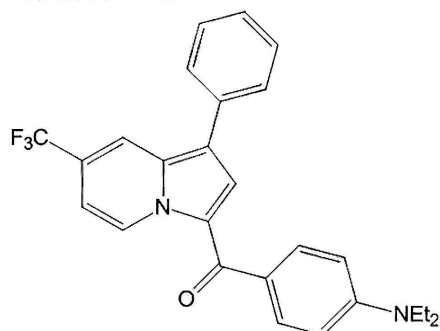
30

40

50

【化 4 0】

[化合物 1 8]



10

【 0 1 2 4】

前記実施例 1 8 で製造された化合物 1 8 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.03 (q, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.01 (t, $J = 6.6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.7, 152.6, 141.7, 135.1, 134.2, 133.6, 133.5, 132.5, 129.7, 129.4, 129.3, 128.8, 128.7, 128.4, 127.4, 127.1, 125.3, 125.2, 124.0, 120.2, 119.8, 115.9, 109.4, 46.1, 12.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.18; found 437.20.

20

【 0 1 2 5】

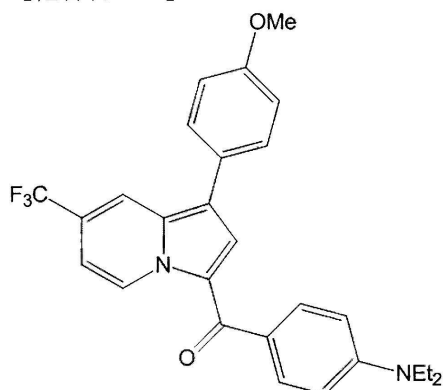
実施例 1 9 : 化合物 1 9 の製造

実施例 1 6 - 2 において、IE - B (53.7 mg、0.12 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニル硼酸 (74.0 mg、0.48 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (52.0 mg、0.48 mmol) を添加し、100 で 10 時間撹拌したことを除き、前記実施例 1 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (44.8 mg、0.09 mmol、78.7% の収率) を製造した。

30

【化 4 1】

[化合物 1 9]



40

【 0 1 2 6】

前記実施例 1 9 で製造された化合物 1 9 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.45

50

(q, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.0, 152.0, 141.0, 134.4, 133.6, 133.0, 132.8, 131.9, 129.0, 128.7, 128.2, 128.1, 127.8, 126.8, 126.5, 124.9, 124.7, 124.5, 123.3, 121.8, 119.6, 119.1, 115.2, 108.8, 45.4, 29.6, 12.0; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 467.19; found: 467.27.

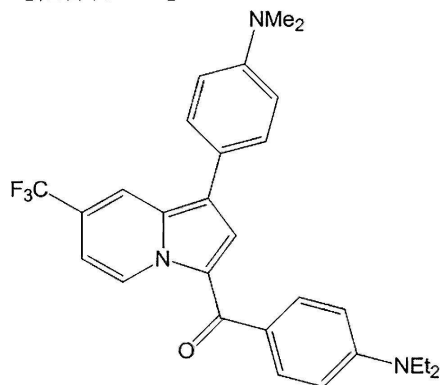
【 0 1 2 7 】

実施例 20 : 化合物 20 の製造

実施例 16 - 2 において、IE - B (57.5 mg、0.13 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ)フェニルボロン酸 (88.0 mg、0.52 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mol%) およびソジウムカーボネート (55.5 mg、0.52 mmol) を添加し、100 で 12 時間撹拌したことを除き、前記実施例 16 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (43.1 mg、0.08 mmol、72.4% の収率) を製造した。

【 化 4 2 】

[化合物 20]



【 0 1 2 8 】

前記実施例 20 で製造された化合物 20 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.07 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.03 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 151.8, 149.3, 149.0, 134.6, 132.7, 132.2, 129.0, 128.8, 128.6, 128.5, 128.1, 124.6, 124.2, 124.1, 123.8, 123.2, 121.9, 121.5, 120.1, 119.2, 115.5, 112.6, 112.1, 108.4, 45.1, 40.4, 11.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 480.22; found 480.35.

【 0 1 2 9 】

実施例 21 : 化合物 21 の製造

実施例 21 - 1 : 1 - (1 - bromo - 3 - (4 - (trifluoromethyl) benzoyl) indolizin - 7 - yl) ethanone (IF - B)

10

20

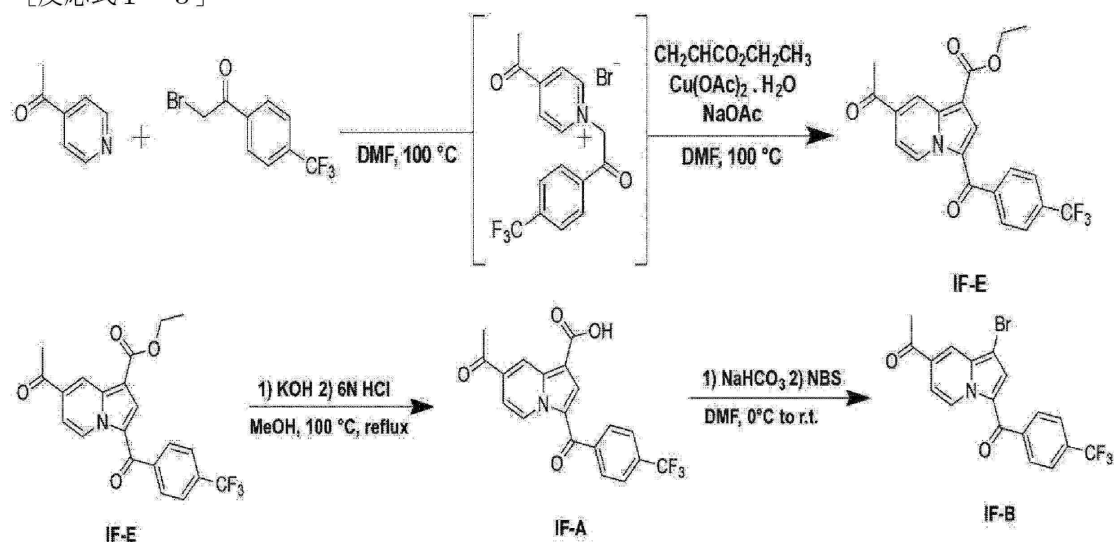
30

40

50

【化 4 3】

[反応式 1 - 5]



10

【 0 1 3 0】

IF - E : 前記反応式 1 - 5 のように合成し、具体的には、4 - アセチルピリジン (4 - Acetylpyridine、394.6 μL、3.567 mmol) および 2 - ブロモ - 4' - (トリフルオロメチル) アセトフェノン (2 - Bromo - 4' - (trifluoromethyl) acetophenone、1.0 g、3.8 mmol) が含まれている DMF (12.0 mL) を、80 で 4 時間攪拌した後、エチルアクリレート (193.6 μL、1.79 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (2.14 g、10.7 mmol) およびソジウムアセテート (1.17 g、14.3 mmol) を添加して、100 で 16 時間攪拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 40 %) で精製して、黄色固体の化合物 IF - E (556.5 mg、77.3 % の収率) を得た。

20

30

【 0 1 3 1】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 9.87 (dd, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (m, 3H), 7.61 (dd, J = 7.4, 2.4 Hz, 1H), 4.40 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) 195.6, 184.4, 163.5, 142.5, 138.8, 134.8, 133.7, 133.3, 129.4, 129.1, 128.9, 125.8, 125.7 (2), 125.2, 123.4, 122.5, 121.6, 121.1, 113.1, 109.9, 60.9, 26.6, 14.9; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₁₆F₃NO₄ [M+Na]⁺: 403.1, found: 404.2.

40

【 0 1 3 2】

IF - B : IF - E (556.5 mg、1.379 mmol) が含まれているメタノール (5 mL) に KOH (2.21 g、55.2 mmol) を添加した後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 6 N HCl を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、褐色固体の化合物 IF - A を得た。

【 0 1 3 3】

得られた化合物 IF - A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IF - A が含まれている DMF (10.0 mL) にソジウムバイカーボネート (350.3 mg、4.170 mmol) を添加し、および NBS (259.6 mg、1.459 mmol) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で 12 時間攪拌した後、生成された粗生成

50

物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物IF-B(358.6mg、63.4%の収率)を得た。

【0134】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ 9.87 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 7.4, 2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 2.72 (s, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 195.2, 183.3, 142.7, 135.8, 133.5, 133.2, 132.8, 129.3, 128.5, 127.6, 125.7(2), 125.2, 123.5, 122.5, 119.2, 112.5, 94.5, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₈H₁₁BrF₃NO₂ [M+Na]⁺: 409.0, found: 410.0.

10

【0135】

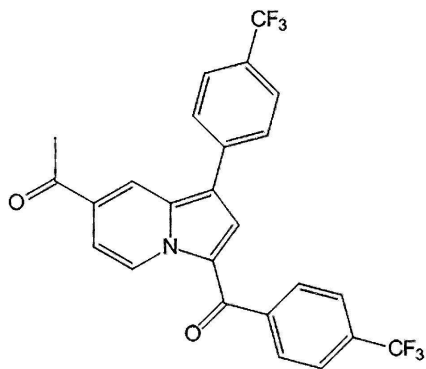
実施例21-2: 化合物21の製造

IF-B(30.0mg、0.063mmol)を含み、DMFおよび水が10:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸(35.9mg、0.189mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(15.0mg、0.013mmol)およびソジウムカーボネート(33.6mg、0.315mmol)を添加した後、100℃で8時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物21(28.6mg、95.4%の収率)を得た。

20

【化44】

[化合物21]



30

【0136】

前記実施例21で製造された化合物21の物性は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.42(s, 1H), 7.95 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.2 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 2.67(s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 183.9, 143.1, 137.4, 135.3, 133.5, 133.1, 129.7, 129.4, 129.3, 128.7, 128.5, 126.3 (2), 125.8, 125.7 (2), 125.2, 123.7, 122.9, 122.5, 120.5, 119.1, 112.6, 26.8; LRMS (APCI) m/z calcd for C₂₅H₁₆F₆NO₂ [M+H]⁺: 476.10; found: 476.59.

40

【0137】

実施例22: 化合物22の製造

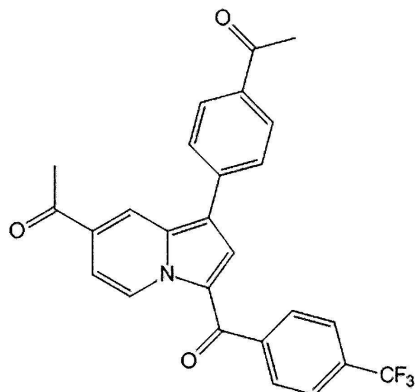
実施例21-2において、IF-B(30.0mg、0.063mmol)を含み、DMFおよび水が10:1で混合されている溶液に、4-アセチルフェニルボロン酸(31

50

． 0 m g、 0 ． 1 8 9 m m o l)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1 5 ． 0 m g、 0 ． 0 1 3 m m o l)およびソジウムカーボネート(3 3 ． 6 m g、 0 ． 3 1 5 m m o l)を添加したことを除き、前記実施例 2 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物(2 7 ． 3 m g、 9 6 ． 3 %の収率)を製造した。

【化 4 5】

[化合物 2 2]



10

【 0 1 3 8】

前記実施例 2 2 で製造された化合物 2 2 の物性は下記の通りである。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (dd, J = 6.6 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.55 (dd, J = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.90(d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.67 (dd, J = 7.6 Hz, 2.8 Hz, 4 H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.4, 196.9, 195.4, 184.0, 160.4, 143.1, 138.6, 135.9, 135.4, 133.5, 133.1, 132.8, 131.1, 130.5, 129.4 (2), 128.8, 128.2, 127.9, 125.9, 125.7 (2), 125.2, 123.8, 122.5, 120.8, 119.8, 119.3, 115.5, 112.6, 36.1, 27.1, 26.8, 26.7. LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: 450.12; found: 450.63.

【 0 1 3 9】

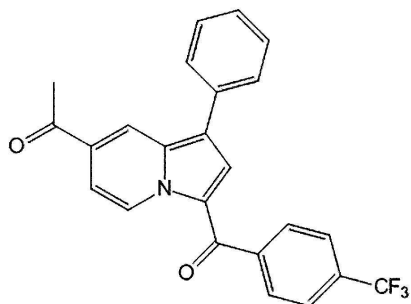
30

実施例 2 3：化合物 2 3 の製造

実施例 2 1 - 2 において、I F - B (3 0 ． 0 m g、 0 ． 0 6 3 m m o l)を含み、D M Fおよび水が 1 0：1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸(2 3 ． 0 m g、 0 ． 1 8 9 m m o l)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1 5 ． 0 m g、 0 ． 0 1 3 m m o l)およびソジウムカーボネート(3 3 ． 6 m g、 0 ． 3 1 5 m m o l)を添加したことを除き、前記実施例 2 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物(2 3 ． 6 m g、 9 1 ． 9 %の収率)を製造した。

【化 4 6】

[化合物 2 3]



40

【 0 1 4 0】

前記実施例 2 3 で製造された化合物 2 3 の物性は下記の通りである。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.62 t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.51 (m, 4H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.4, 185.5, 140.0, 137.8, 134.7, 132.6, 131.8, 129.5, 129.2, 128.6 (2), 128.4, 126.3, 126.2, 125.8, 124.2, 120.1, 119.1, 112.2, 26.7; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.11; found: 408.51.

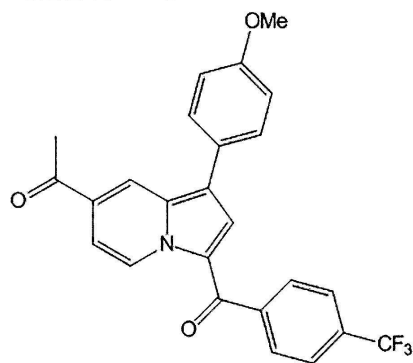
【 0 1 4 1 】

実施例 2 4 : 化合物 2 4 の製造

実施例 2 1 - 2 において、IF - B (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) を含み、DMF および水が 1 0 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (2 8 . 7 m g 、 0 . 1 8 9 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 5 . 0 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) およびソジウムカーボネート (3 3 . 6 m g 、 0 . 3 1 5 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 2 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 5 . 4 m g 、 9 2 . 2 % の収率) を製造した。

【 化 4 7 】

[化合物 2 4]



【 0 1 4 2 】

前記実施例 2 4 で製造された化合物 2 4 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.92 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 7.04 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.66 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 183.7, 159.2, 143.4, 135.2, 133.2, 132.9, 132.4, 129.5, 129.4, 128.5, 126.1, 125.6, 125.5, 125.4, 125.3, 123.3, 122.6, 122.3, 119.8, 116.2, 115.0, 114.8, 112.2, 56.1, 55.7, 30.1, 26.7; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.12; found: 438.09.

【 0 1 4 3 】

実施例 2 5 : 化合物 2 5 の製造

実施例 2 1 - 2 において、IF - B (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) を含み、DMF および水が 1 0 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ)フェニルボロン酸 (3 1 . 2 m g 、 0 . 1 8 9 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 5 . 0 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) およびソジウムカーボネート (3 3 . 6 m g 、 0 . 3 1 5 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 2 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 6 . 5 m g 、 9 3 . 5 % の収率) を製造した。

10

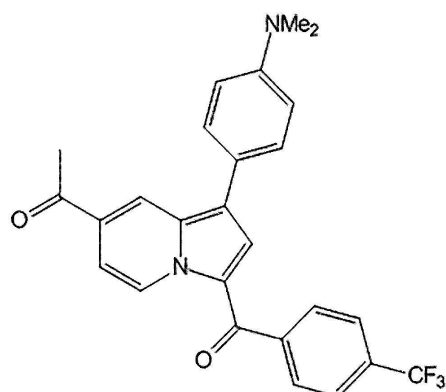
20

30

40

【化 4 8】

[化合物 2 5]



10

【 0 1 4 4】

前記実施例 2 5 で製造された化合物 2 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.5, 183.6, 150.0, 143.6, 135.2, 133.1, 132.8, 132.1, 129.4, 129.1, 128.4, 125.5 (2), 125.3, 125.0, 123.3, 123.1, 122.6, 121.5, 120.2, 113.1, 112.0, 40.9, 30.1, 26.6; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.16; found: 451.65.

20

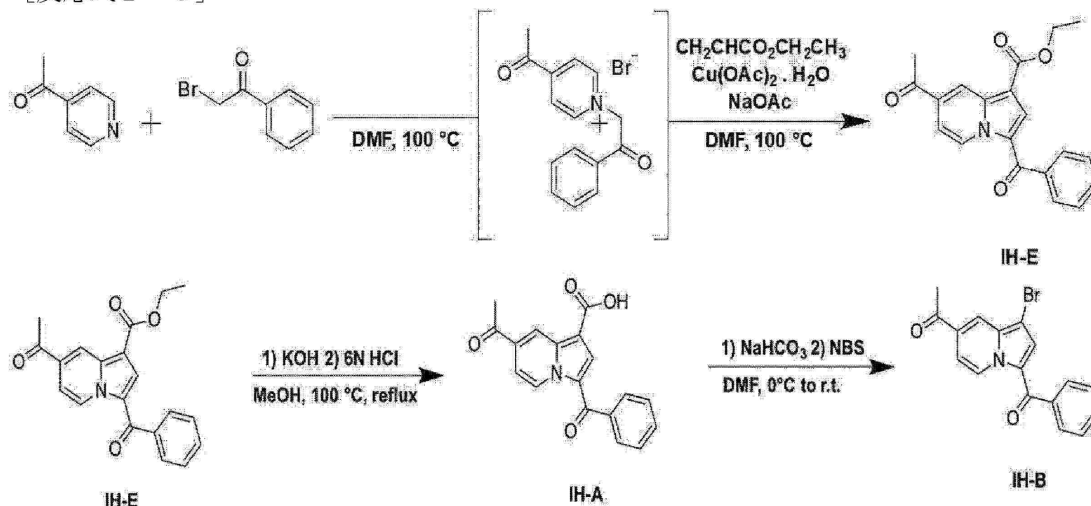
【 0 1 4 5】

実施例 2 6 : 化合物 2 6 の製造

実施例 2 6 - 1 : 1 - (3 - benzoyl - 1 - bromoindolizin - 7 - yl) ethanone の製造 (I H - B)

【化 4 9】

[反応式 1 - 6]



30

40

【 0 1 4 6】

I H - E : 前記反応式 1 - 6 のように合成し、具体的には、4 - アセチルピリジン (1 0 5 . 9 μL 、0 . 9 5 7 mmol) および 2 - ブロモアセトフェノン (2 - bromoacetophenone、2 0 0 . 0 mg、1 . 0 1 mmol) が含まれている DMF (4 . 0 mL) を、8 0 で 5 時間攪拌した後、エチルアクリレート (5 1 . 8 μL 、0 . 4 7 9 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (5 7 3 . 2 mg、2 . 8 7 mmol) およびソジウムアセテート (3 1 4 . 0 mg、3 . 8 3 mmol) を添加して

50

、 100 で5時間撈拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物IH-E(556.5mg、77.3%の収率)を得た。

【0147】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.83(dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 8.90(s, 1H), 7.80(m, 3H), 7.54(m, 4H) 4.38(q, 2H), 2.69(s, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 195.7, 163.7, 139.4, 138.3, 134.3, 132.1, 129.2, 128.9, 128.9, 128.9, 121.1, 60.8, 26.6, 14.9; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₁₇NO₄ [M+Na]⁺: 335.1, found: 336.2.

10

【0148】

IH-B: IH-E(200.0mg、0.60mmol)が含まれているメタノール(4mL)にKOH(336.8mg、6.0mmol)を添加した後、室温で一晩撈拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、褐色固体の化合物IH-Aを得た。

得られた化合物IH-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IH-Aが含まれているDMF(2.0mL)にソジウムバイカーボネート(131.1mg、1.56mmol)を添加し、およびNBS(97.9mg、0.55mmol)を0で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撈拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物IH-B(135.2mg、76.3%の収率)を得た。

20

【0149】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃), δ 9.85(d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.8(d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.52(m, 5H), 2.71(s, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃), δ 195.3, 184.8, 139.5, 135.2, 132.2, 131.9, 129.1, 128.6, 128.3, 127.5, 123.9, 119.2, 112.0, 94.1, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₇H₁₂BrNO₂ [M+Na]⁺: 341.0, found: x.

30

【0150】

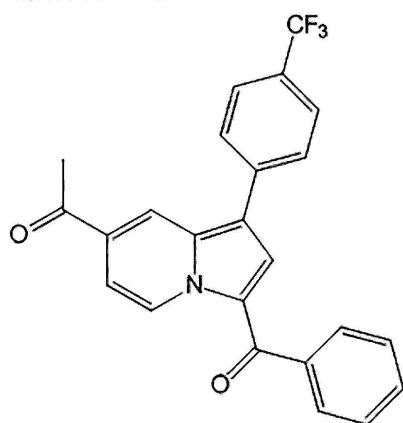
実施例26-2: 化合物26の製造

IH-B(30.0mg、0.088mmol)を含み、DMFおよび水が10:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸(49.95mg、0.26mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(20.28mg、0.018mmol)およびソジウムカーボネート(46.4mg、0.44mmol)を添加した後、100で8時間撈拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:4-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物26(33.8mg、94.3%の収率)を得た。

40

【化 5 0】

[化合物 2 6]



10

【 0 1 5 1】

前記実施例 2 6 で製造された化合物 2 6 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.6 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.60 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 4H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.3, 185.5, 140.0, 137.8, 134.7, 132.6, 131.8, 129.2, 128.6, 128.4, 126.3, 126.2(3), 125.8, 124.2, 120.1, 119.1, 112.2, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.11; found: 408.10.

20

【 0 1 5 2】

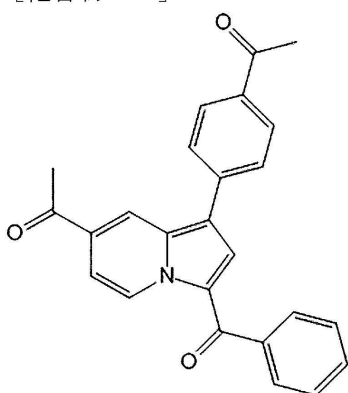
実施例 2 7 : 化合物 2 7 の製造

実施例 2 6 - 2 において、IH - B (30.0 mg、0.088 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (343.12 mg、0.26 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (20.28 mg、0.018 mmol) およびソジウムカーボネート (46.4 mg、0.44 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 2 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (32.1 mg、95.6% の収率) を製造した。

30

【化 5 1】

[化合物 2 7]



40

【 0 1 5 3】

前記実施例 2 7 で製造された化合物 2 7 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.54 (m, 5H), 2.66 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.4, 195.4, 185.5, 140.0, 138.9, 135.7, 134.8, 132.6, 131.8, 129.4, 129.2, 128.6, 128.1, 12

50

5.8, 124.3, 120.4, 119.3, 112.2, 27.0, 26.7; LRMS (APCI) m/z calcd for $C_{25}H_{20}NO_3$ $[M+H]^+$: 382.14; found: 382.17.

【 0 1 5 4 】

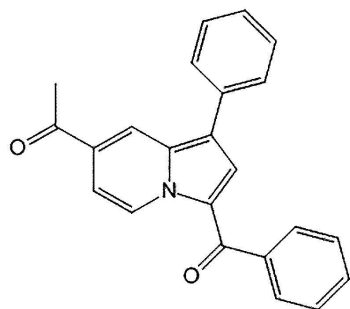
実施例 28 : 化合物 28 の製造

実施例 26 - 2 において、IH - B (30.0 mg、0.088 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、メチルボロン酸 (32.07 mg、0.26 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20.28 mg、0.018 mmol) およびソジウムカーボネート (46.4 mg、0.44 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 26 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (28.5 mg、95.4% の収率) を製造した。

10

【 化 5 2 】

[化合物 28]



20

【 0 1 5 5 】

前記実施例 28 で製造された化合物 28 の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 7.50 (m, 6H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.6, 185.5, 140.2, 134.7, 134.1, 132.1, 131.7, 129.3, 129.2, 128.5, 128.3, 127.4, 125.7, 123.9, 121.9, 119.8, 111.8, 26.7; LRMS (APCI) m/z calcd for $C_{23}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: 340.13; found: 340.22.

【 0 1 5 6 】

30

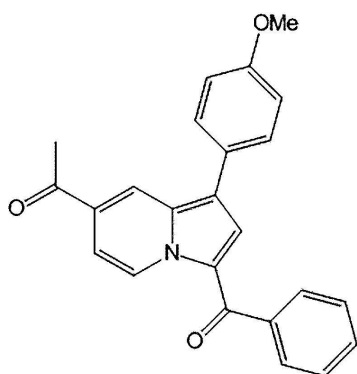
実施例 29 : 化合物 29 の製造

実施例 26 - 2 において、IH - B (30.0 mg、0.088 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (4 - methoxyphenyl boronic acid、39.97 mg、0.26 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20.28 mg、0.018 mmol) およびソジウムカーボネート (46.4 mg、0.44 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 26 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (30.1 mg、92.7% の収率) を製造した。

40

【化 5 3】

[化合物 2 9]



10

【 0 1 5 7】

前記実施例 2 9 で製造された化合物 2 9 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.50 (m, 7H), 7.01 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 185.4, 159.1, 140.2, 134.6, 131.8, 131.6, 129.5, 129.2, 128.5, 128.3, 126.4, 125.4, 123.8, 121.8, 121.6, 119.9, 114.8, 111.7, 55.7, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.14; found: 370.15.

20

【 0 1 5 8】

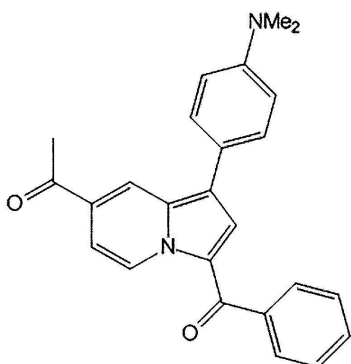
実施例 3 0 : 化合物 3 0 の製造

実施例 2 6 - 2 において、IH - B (30.0 mg、0.088 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、フェニル (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (phenyl (dimethylamino) phenylboronic acid、43.40 mg、0.26 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20.28 mg、0.018 mmol) およびソジウムカーボネート (46.4 mg、0.44 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 2 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (32.9 mg、94.9% の収率) を製造した。

30

【化 5 4】

[化合物 3 0]



40

【 0 1 5 9】

前記実施例 3 0 で製造された化合物 3 0 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.51 (m, 7H), 6.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 185.3, 149.9, 140.4, 134.5, 131.5(2), 129.3, 129.1, 128.5, 128.2, 125.0, 123.8, 122.6, 121.9, 120.3, 113.1, 111.5, 53.8, 40.9, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 383.1

50

7; found: 383.20.

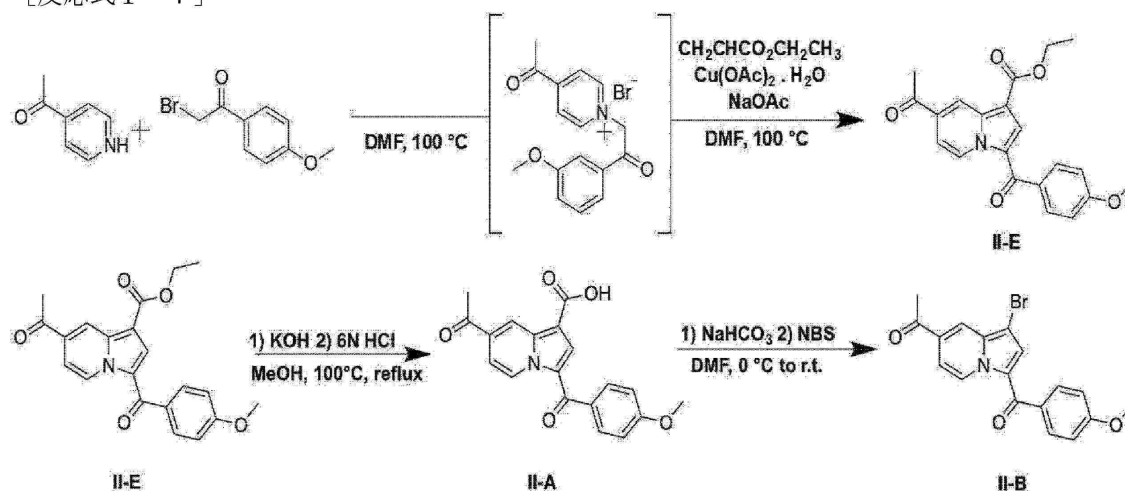
【0160】

実施例31：化合物31の製造

実施例31-1：1-(1-bromo-3-(4-methoxybenzoyl)indolizin-7-yl)ethanoneの製造(II-B)

【化55】

[反応式1-7]



【0161】

II-E：前記反応式1-7のように合成し、具体的には、4-アセチルピリジン(585.2 μL、5.29 mmol)および2-ブロモアセトフェノン(1.5 g、5.6 mmol)が含まれているDMF(17.6 mL)を、80 で5時間攪拌した後、エチルアクリレート(286.6 μL、2.65 mmol)、銅(II)アセテートモノハイドレート(3.17 g、15.87 mmol)およびソジウムアセテート(1.74 g、21.16 mmol)を添加して、100 で5時間攪拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物II-E(709.8 mg、73.3%の収率)を得た。

【0162】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) 9.62 (dd J = 7.4, 0.4 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 6.6, 2 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.4, 2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 6.8, 2 Hz, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.362 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) 195.6, 184.3, 163.4, 162.8, 137.6, 133.7, 131.9, 131.4, 128.4, 127.5, 123.2, 120.9, 113.8, 112.5, 109.1, 60.6, 55.6, 26.4, 14.8; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₁H₁₉NO₄ [M+Na]⁺: 365.1, found: 366.2.

II-B：II-E(709.8 mg、1.94 mmol)が含まれているメタノール(19 mL)にKOH(3.1 g、77.6 mmol)を添加した後、室温で一晩攪拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、褐色固体の化合物II-Aを得た。

【0163】

得られた化合物II-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、II-Aが含まれているDMF(10.0 mL)にソジウムバイカーボネート(478.9 mg、5.7 mmol)を添加し、およびNBS(354.9 mg、2.0 mmol)を0 で部分

的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物II-B(462.0mg、72.1%の収率)を得た。

【0164】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) 9.73(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 8.12(s, 1H), 7.81(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.42(m, 1H), 6.99(d, 2H), 3.88(s, 3H), 2.68(s, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) 195.3, 183.7, 162.8, 134.8, 132.0, 131.9, 131.4, 128.1, 126.9, 124.0, 119.3, 113.9, 111.7, 93.9, 55.8, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 372.2, found: 372.1.

10

【0165】

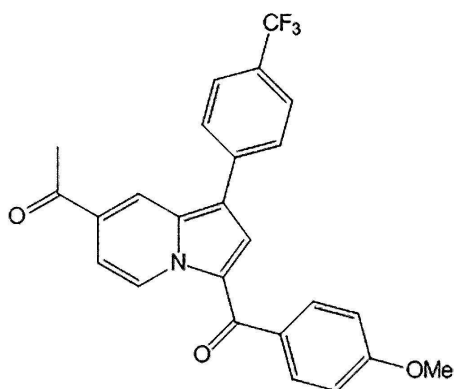
実施例31-2: 化合物31の製造

II-B(30.0mg、0.081mmol)を含み、DMFおよび水が10:1で混合されている溶液(1.1mL)に、4-トリフルオロフェニルボロン酸(46.2mg、0.243mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(18.7mg、0.016mmol)およびソジウムカーボネート(42.9mg、0.405mmol)を添加した後、100℃で8時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:4-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物31(34.4mg、97.2%の収率)を得た。

20

【化56】

[化合物31]



30

【0166】

前記実施例31で製造された化合物31の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84(d, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 8.39(s, 1H), 7.88(dd, $J = 6.8\text{Hz}$, 2.0Hz, 2H), 7.74(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.69(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H), 7.54(s, 1H), 7.45(dd, $J = 7.2\text{Hz}$, 2.0Hz, 1H), 7.02(d, $J = 6.8\text{Hz}$, 2H), 3.91(s, 3H), 2.67(s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 184.5, 162.8, 137.9, 134.3, 132.4, 132.2, 131.5, 128.4, 126.3, 126.2, 125.3, 124.3, 119.9, 119.3, 114.0, 111.9, 55.9, 26.8; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 438.12; found: 438.15.

40

【0167】

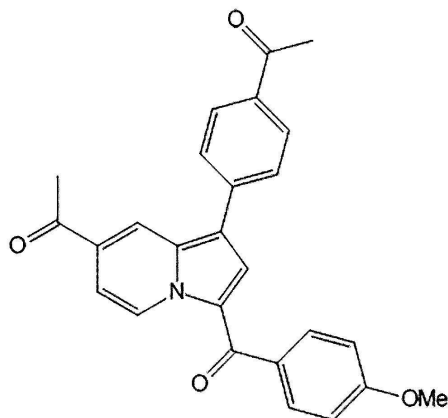
実施例32: 化合物32の製造

50

実施例 31 - 2 において、II - B (30.0 mg、0.081 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1.1 mL) に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (39.8 mg、0.243 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (18.7 mg、0.016 mmol) およびソジウムカーボネート (42.9 mg、0.405 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 31 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (32.5 mg、97.5% の収率) を製造した。

【化 57】

[化合物 32]



10

20

【0168】

前記実施例 32 で製造された化合物 32 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 7.0 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.65 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.4, 195.5, 184.5, 162.8, 139.1, 135.6, 134.3, 132.4, 132.3, 131.5, 129.4, 128.4, 128.1, 125.2, 124.4, 120.1, 119.4, 114.0, 111.9, 55.8, 30.1, 27.0, 26.7; LRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.15; found: 412.15.

30

【0169】

実施例 33 : 化合物 33 の製造

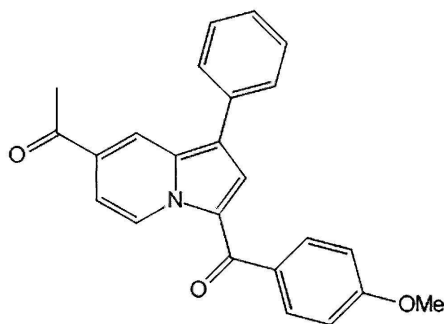
実施例 31 - 2 において、II - B (30.0 mg、0.081 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1.1 mL) に、ベンゼンボロン酸 (benzeneboronic acid, 29.6 mg、0.243 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (18.7 mg、0.016 mmol) およびソジウムカーボネート (42.9 mg、0.405 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 31 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (28.9 mg、96.6% の収率) を製造した。

40

50

【化 5 8】

[化合物 3 3]



10

【 0 1 7 0】

前記実施例 3 3 で製造された化合物 3 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.89 (dd, $J = 6.8$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.60 (dd, $J = 8.2$ Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.43 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.01 (dd, $J = 6.8$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 184.4, 162.6, 134.2(2), 132.7, 131.8, 131.5, 129.3, 128.3, 128.2, 127.4, 125.1, 124.1, 121.7, 119.9, 113.9, 111.5, 55.8, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.14; found: 370.15.

20

【 0 1 7 1】

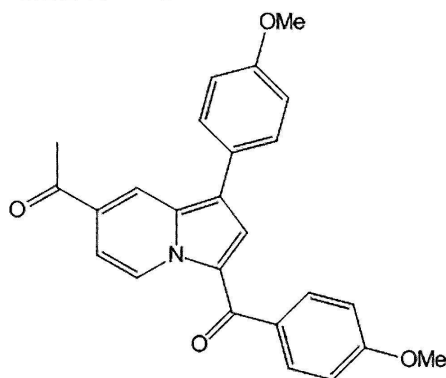
実施例 3 4 : 化合物 3 4 の製造

実施例 3 1 - 2 において、II - B (30.0 mg、0.081 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1.1 mL) に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (36.9 mg、0.243 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (18.7 mg、0.016 mmol) およびソジウムカーボネート (42.9 mg、0.405 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 3 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (30.4 mg、94.0% の収率) を製造した。

【化 5 9】

30

[化合物 3 4]



40

【 0 1 7 2】

前記実施例 3 4 で製造された化合物 3 4 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.81 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.4$ Hz, 2.8 Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 6.6$ Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 184.4, 162.6, 159.0, 134.2, 132.7, 131.5, 129.5, 128.1, 126.6, 124.8, 124.0, 121.6, 119.9, 114.8, 113.8, 111.4, 55.8, 55.7, 30.1, 26.6. LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 400.15;

50

found: 400.15.

【 0 1 7 3 】

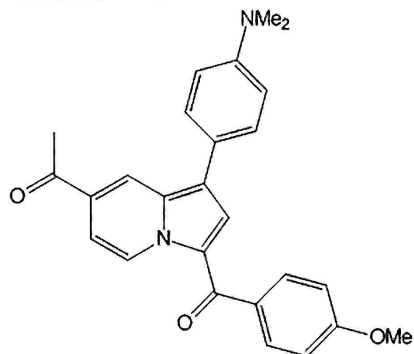
実施例 3 5 : 化合物 3 5 の製造

実施例 3 1 - 2 において、I I - B (3 0 . 0 m g 、 0 . 0 8 1 m m o l) を含み、D M F および水が 1 0 : 1 で混合されている溶液 (1 . 1 m L) に、4 - ジメチルアミノフェニルボロン酸 (4 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 8 . 7 m g 、 0 . 0 1 6 m m o l) およびソジウムカーボネート (4 2 . 9 m g 、 0 . 4 0 5 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 3 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (3 1 . 2 m g 、 9 3 . 3 % の収率) を製造した。

【 化 6 0 】

10

[化合物 3 5]



20

【 0 1 7 4 】

前記実施例 3 5 で製造された化合物 3 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.80 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.46 (m, 3H), 7.40 (dd, J = 7.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 6.6 Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 6.8 Hz, 2.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.7, 184.4, 162.5, 149.9, 134.1, 132.9, 131.5, 131.2, 129.1, 128.0, 124.5, 124.0, 122.4, 122.1, 120.4, 113.8, 113.2, 111.2, 55.8, 40.9, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.18; found: 413.20.

30

【 0 1 7 5 】

実施例 3 6 : 化合物 3 6 の製造

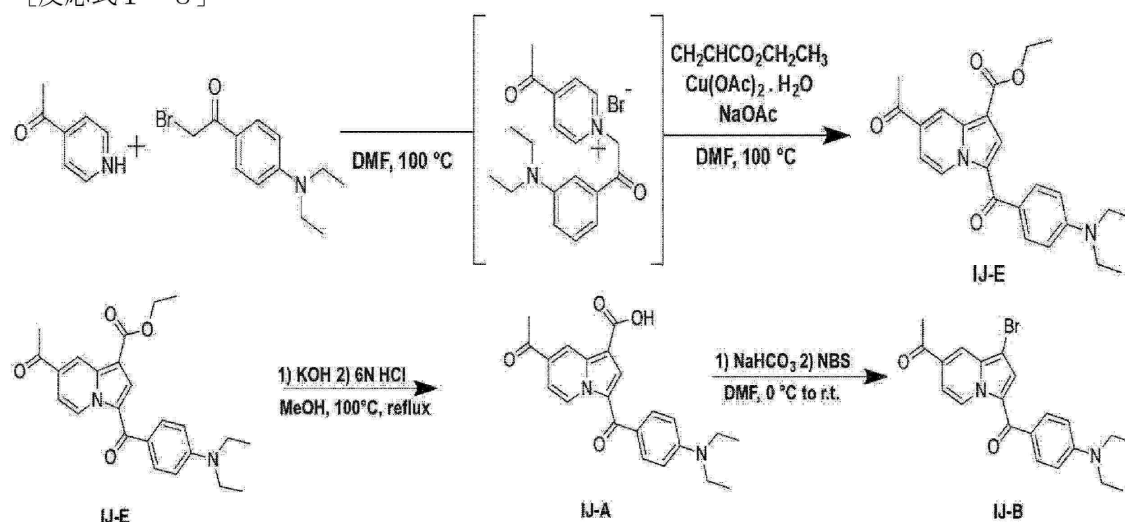
実施例 3 6 - 1 : 1 - (1 - b r o m o - 3 - (4 - (d i e t h y l a m i n o) b e n z o y l) i n d o l i z i n - 7 - y l) e t h a n o n e の製造 (I J - B)

40

50

【化 6 1】

[反応式 1 - 8]



10

【 0 1 7 6 】

IJ-E: 前記反応式 1 - 8 のように合成し、具体的には、4 - アセチルピリジン (194.9 μL、1.76 mmol) および 2 - ブロモ - 4' - ジエチルアミノアセトフェノン (500 mg、1.85 mmol) が含まれている DMF (6.0 mL) を、80 で 5 時間撹拌した後、エチルアクリレート (88.1 μL、0.88 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (1.05 g、5.28 mmol) およびソジウムアセテート (577.5 mg、7.04 mmol) を添加して、100 で 5 時間撹拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 40%) で精製して、黄色固体の化合物 IJ-E (295.6 mg、82.7% の収率) を得た。

30

【 0 1 7 7 】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 9.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 7.6 Hz, 2H, 1H), 6.69 (d, J = 7 Hz, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.68 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃), δ 195.9, 183.9, 164.1, 151.0, 137.5, 133.3, 132.3, 132.2, 128.5, 127.1, 125.4, 124.7, 121.6, 121.3, 111.7, 110.5, 108.8, 60.6, 44.9, 26.5, 14.9, 13.0; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₄H₂₆N₂O₄ [M+Na]⁺: 406.2, found: 407.2.

【 0 1 7 8 】

IJ-B: IJ-E (295.6 mg、0.73 mmol) が含まれているメタノール (16 mL) に KOH (1.63 g、29.2 mmol) を添加した後、室温で一晩撹拌した。反応混合物に 6 N HCl を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、褐色固体の化合物 IJ-A を得た。

【 0 1 7 9 】

得られた化合物 IJ-A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IJ-A が含まれている DMF (10.0 mL) にソジウムバイカーボネート (306.6 mg、3.65 mmol) を添加し、および NBS (136.4 mg、0.77 mmol) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で 12 時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 N

40

50

Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 40%) で精製して、黄色固体の化合物 I J - B (241.0 mg、80.1%の収率) を得た。

【0180】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 9.61(d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.77(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.32(dd, J = 2 Hz, 7.4 Hz), 6.66(d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.42(q, 7.2 Hz, 4H), 2.64(s, 3H), 1.21(t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3), δ 195.4, 183.1, 150.9, 133.9, 132.1, 131.0, 127.8, 125.9, 125.6, 124.6, 119.4, 111.0, 110.5, 93.4, 77.7, 77.4, 77.1, 44.9, 26.6, 13.0; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 412.08, found: x.

10

【0181】

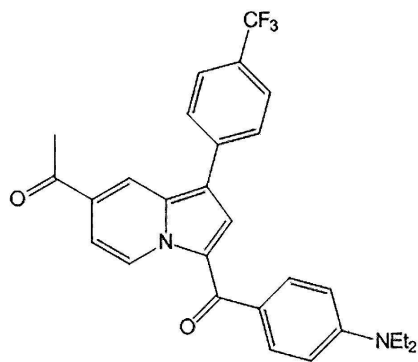
実施例 36 - 2 : 化合物 36 の製造

I J - B (20.0 mg、0.048 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1.1 mL) に、4 - トリフルオロフェニルボロン酸 (27.3 mg、0.14 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11.1 mg、0.01 mmol) およびソジウムカーボネート (25.4 mg、0.24 mmol) を添加した後、100 で 8 時間撹拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 4 - ethyl acetate 40%) で精製して、黄色固体の化合物 36 (22.2 mg、96.6%の収率) を得た。

20

【化 6 2】

[化合物 36]



30

【0182】

前記実施例 36 で製造された化合物 36 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.73 (q, J = 8.8 Hz, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.24 (t, J = 8.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 183.9, 150.9, 138.3, 133.5, 132.2, 131.5, 128.3, 128.2, 126.2, 126.0, 125.0, 124.3, 119.5, 119.4, 111.3, 110.5, 44.9, 26.7, 13.0; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 479.19; found: 479.30.

40

【0183】

実施例 37 : 化合物 37 の製造

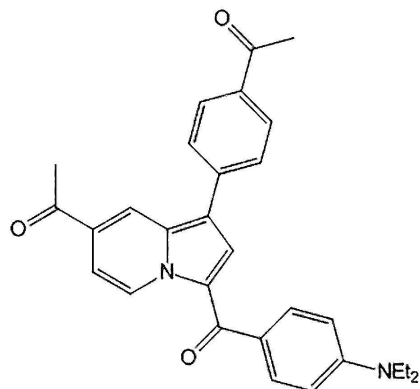
実施例 36 - 2 において、I J - B (20.0 mg、0.048 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1.1 mL) に、4 - アセチルフェニル

50

ボロン酸 (3 2 3 . 6 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 1 . 1 m g 、 0 . 0 1 m m o l) およびソジウムカーボネート (2 5 . 4 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 3 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 0 . 5 m g 、 9 4 . 5 % の収率) を製造した。

【化 6 3】

[化合物 3 7]



10

【 0 1 8 4】

前記実施例 3 7 で製造された化合物 3 7 の物性は下記の通りである。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.74 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.08 (dd, J = 6.4 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.46 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.67 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 195.6, 183.9, 150.9, 139.5, 135.4, 133.6, 132.2, 131.5, 129.4, 128.2, 128.0, 126.0, 125.1, 124.3, 119.7, 119.6, 111.3, 110.6, 44.9, 27.0, 26.7, 13.0; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 453.21; found: 453.15.

【 0 1 8 5】

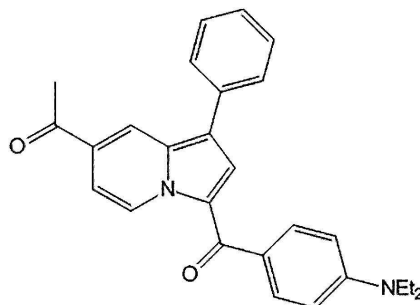
実施例 3 8 : 化合物 3 8 の製造

30

実施例 3 6 - 2 において、I J - B (2 0 . 0 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l) を含み、D M F および水が 1 0 : 1 で混合されている溶液 (1 . 1 m L) に、4 - ベンゼンボロン酸 (2 3 . 8 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 1 . 1 m g 、 0 . 0 1 m m o l) およびソジウムカーボネート (1 7 . 6 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 3 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (1 8 . 2 m g 、 9 2 . 2 % の収率) を製造した。

【化 6 4】

[化合物 3 8]



40

【 0 1 8 6】

前記実施例 3 8 で製造された化合物 3 8 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.73 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (d, J

50

= 8.0 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.7, 184.0, 150.8, 134.6, 133.4, 132.1, 131.0, 129.2, 128.3, 128.0, 127.1, 126.3, 124.7, 124.3, 121.3, 120.0, 110.9, 110.5, 44.9, 26.6, 13.0; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.20; found: 411.20.

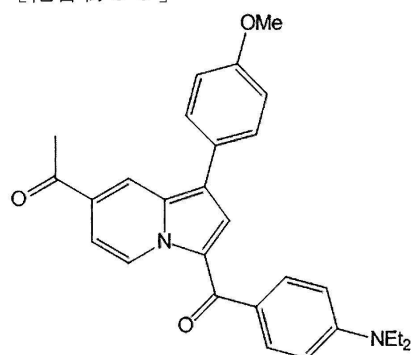
【 0 1 8 7 】

実施例 39 : 化合物 39 の製造

実施例 36 - 2 において、I J - B (20 . 0 mg、0 . 048 mmol) を含み、D M F および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1 . 1 mL) に、4 - メトキシフェニル
 ボロン酸 (21 . 9 mg、0 . 14 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン)
 パラジウム (11 . 1 mg、0 . 01 mmol) およびソジウムカーボネート (25 . 4
 mg、0 . 24 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 36 と同様の方法でインド
 リジン誘導体化合物 (19 . 7 mg、93 . 4 % の収率) を製造した。

【 化 6 5 】

[化合物 39]



【 0 1 8 8 】

前記実施例 39 で製造された化合物 39 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 2H), 7.52 (dd, J = 6.6 Hz, 2.4 Hz, 3H), 7.35 (dd, J = 7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 6.6 Hz, 2.0 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.45 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 2.63 (s, 3H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.7, 183.9, 158.9, 150.7, 133.3, 132.1, 130.7, 129.5, 127.9, 127.0, 126.4, 124.6, 124.0, 121.2, 120.1, 114.7, 110.8, 110.5, 55.7, 44.9, 26.6, 13.0; LRMS (APCI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.21; found: 441.15.

【 0 1 8 9 】

実施例 40 : 化合物 40 の製造

実施例 36 - 2 において、I J - B (20 . 0 mg、0 . 048 mmol) を含み、D M F および水が 10 : 1 で混合されている溶液 (1 . 1 mL) に、4 - ジメチルアミノフェニル
 ボロン酸 (23 . 8 mg、0 . 14 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン)
 パラジウム (11 . 1 mg、0 . 01 mmol) およびソジウムカーボネート (25 . 4
 mg、0 . 24 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 36 と同様の方法でインド
 リジン誘導体化合物 (20 . 2 mg、93 . 0 % の収率) を製造した。

10

20

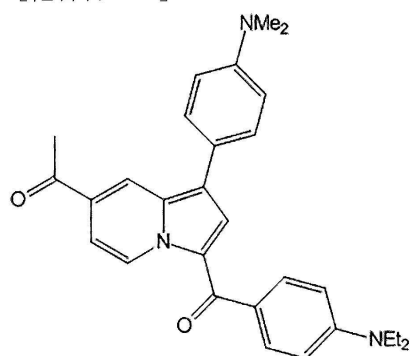
30

40

50

【化 6 6】

[化合物 4 0]



10

【 0 1 9 0】

前記実施例 4 0 で製造された化合物 4 0 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 8.6 Hz, 2.0 Hz, 3H), 7.34 (dd, J = 7.6 Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.45 (q, J = 7.6 Hz, 4H), 3.03 (s, 6H), 2.62 (s, 3H), 1.24 (t, J = 6.8 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.8, 184.0, 150.7, 149.8, 133.3, 132.2, 130.4, 129.1, 127.8, 126.4, 124.6, 123.8, 122.5, 122.0, 120.6, 113.2, 110.6, 110.5, 44.9, 41.0, 26.5, 13.0; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 454.24; found: 454.23.

20

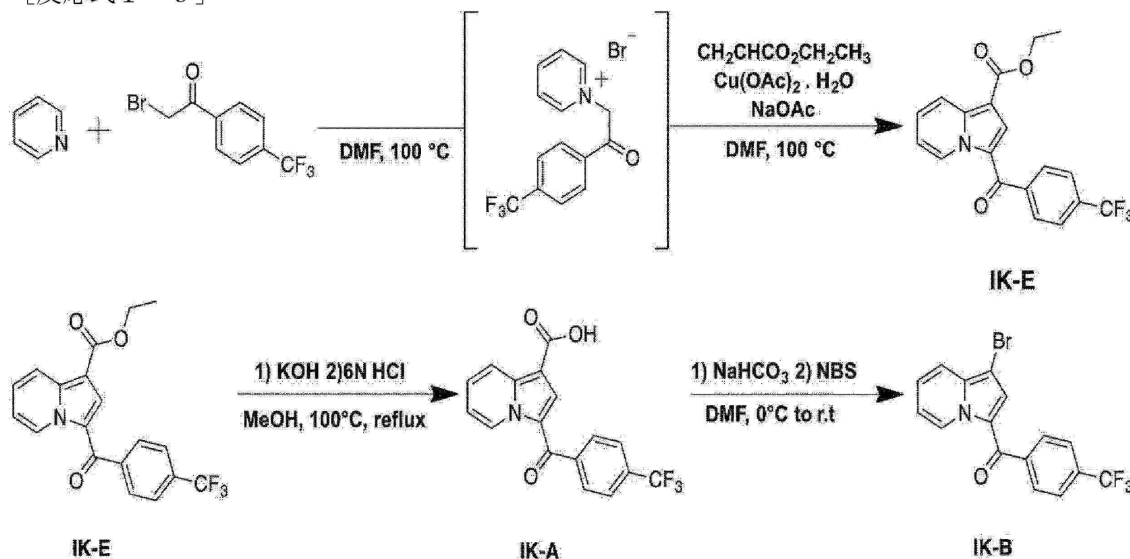
【 0 1 9 1】

実施例 4 1 : 化合物 4 1 の製造

実施例 4 1 - 1 : (1 - bromoindolizin - 3 - yl) (4 - (trifluoromethyl) phenyl) methanone の製造 (I K - B)

【化 6 7】

[反応式 1 - 9]



30

40

【 0 1 9 2】

IK - E : 前記反応式 1 9 のように合成し、具体的には、ピリジン (pyridine、564 μL 、7 mmol) および 2 - プロモ - 1 - [4 - (トリフルオロメチル) - フェニル] エタン - 1 - オン (1.96 mL、7.35 mmol) が含まれている DMF (15.0 mL) を、100 で一晩撹拌した後、エチルアクリレート (372 μL 、3.50 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (2.09 g、10.5 mmol)

50

）およびソジウムアセート（ 1.72 g 、 21.0 mmol ）を添加して、 100°C で16時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（EtoAcが含まれているヘキサン1~15%）で精製して、黄色固体の化合物IK-E（ 906 mg 、 2.50 mmol 、71.6%の収率）を得た。

【0193】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ 9.98(d, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H), 8.42(d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.91(d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.78(d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.76(s, 1H), 7.50(t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.14(d, $J = 6.2\text{ Hz}$, 1H), 4.38(q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H), 1.40(t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 183.6, 163.6, 142.9, 140.0, 132.9, 132.6, 129.1, 129.9, 128.9, 128.1, 125.3(3), 125.0, 122.3, 121.9, 121.4, 119.5, 115.6, 106.8, 60.3, 14.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 361.1, found: 362.1.

【0194】

IK-B: IK-E（ 632 mg 、 2.50 mmol ）が含まれているメタノール（ 20 mL ）にKOH（ 8.44 g 、 150 mmol ）を添加した後、室温で4時間撹拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、白色固体の化合物IK-Aを得た。

【0195】

得られた化合物IK-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IK-Aが含まれているDMF（ 10.0 mL ）にソジウムバイカーボネート（ 630 mg 、 7.50 mmol ）を添加し、およびNBS（ 667 mg 、 3.75 mmol ）を 0°C で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（EA: Hexane = 1:8-ethyl acetate 12%）で精製して、黄色固体の化合物IK-B（ 664 mg 、 1.80 mmol 、72.1%の収率）を得た。

【0196】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ 9.96 (d, $J = 7.2\text{ Hz}$, 1H), 7.87 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 2H), 7.76 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (d, $J = 9.2\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J = 7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.05 (t, $J = 7.0\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 181.4, 142.9, 136.6, 132.4, 128.8, 128.3, 126.5, 125.4, 125.0, 124.9, 122.2, 121.3, 116.7, 114.6, 89.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 367.0, found: 368.0.

【0197】

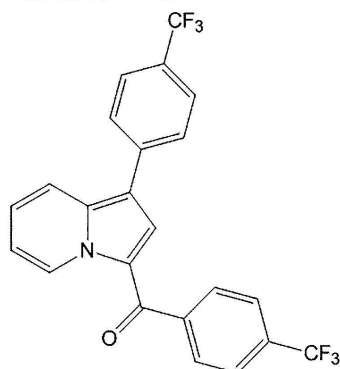
実施例41-2: 化合物41の製造

IK-B（ 59.0 mg 、 0.16 mmol ）を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸（ 122 mg 、 0.64 mmol ）、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム（ 231 mg 、 20.0 mmol ）およびソジウムカーボネート（ 68.0 mg 、 0.64 mmol ）を添加した後、 100°C で1時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（EA: Hexane = 1:4-ethyl acetate 25%）で精製して

、黄色固体の化合物 4 1 (6 2 . 1 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 8 9 . 5 % の収率) を得た。

【化 6 8】

[化合物 4 1]



10

【 0 1 9 8】

前記実施例 4 1 で製造された化合物 4 1 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (q, J = 8.0 Hz, 5H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (dt, J = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 6.2 Hz, 1.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.8, 143.6, 138.0, 136.7, 132.7, 132.4, 129.2, 129.0, 128.7, 128.4, 127.8, 126.2, 125.8, 125.8, 125.5, 125.4, 125.3 (2), 122.1, 117.3, 116.4, 114.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_6\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 434.35; found: 434.15.

20

【 0 1 9 9】

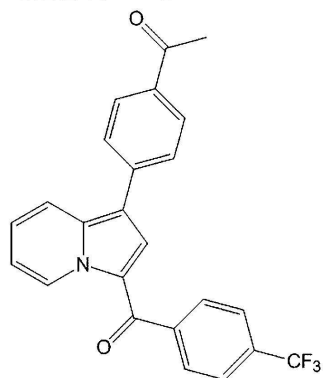
実施例 4 2 : 化合物 4 2 の製造

実施例 4 1 - 2 において、I K - B (5 8 . 6 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (1 0 4 m g 、 0 . 6 4 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (6 7 . 5 m g 、 0 . 6 4 m m o l) を添加し、100 で 7 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 5 - e t h y l a c e t a t e 2 0 %) で精製したことを除き、前記実施例 4 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (5 8 . 4 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 8 9 . 5 % の収率) を製造した。

30

【化 6 9】

[化合物 4 2]



40

【 0 2 0 0】

前記実施例 4 2 で製造された化合物 4 2 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

50

7.34 (s, 1H), 7.27 (dt, J = 7.8 Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.3, 158.5, 144.0, 136.8, 132.4, 132.0, 129.0(2), 126.6, 125.3, 125.2(2), 125.1(2), 124.9, 122.5, 121.5, 118.0, 117.6, 114.5, 114.3, 55.4; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 408.11; found: 408.23.

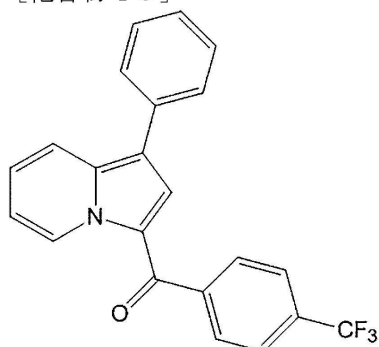
【 0 2 0 1 】

実施例 4 3 : 化合物 4 3 の製造

実施例 4 1 - 2 において、IK - B (5 3 . 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (7 1 . 2 m g 、 0 . 5 7 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (6 1 . 0 m g 、 0 . 5 7 m m o l) を添加し、100 で 9 時間撹拌したことを除き、前記実施例 4 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (5 3 . 1 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

【 化 7 0 】

[化合物 4 3]



【 0 2 0 2 】

前記実施例 4 3 で製造された化合物 4 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.04 (dt, J = 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.5, 143.9, 136.8, 134.2, 132.5, 132.1, 129.1, 129.0, 128.9, 127.8, 126.7, 125.6, 125.3, 125.2, 122.5, 121.7, 118.2, 117.6, 114.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 366.10; found: 366.24.

【 0 2 0 3 】

実施例 4 4 : 化合物 4 4 の製造

実施例 4 1 - 2 において、IK - B (5 6 . 2 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (9 2 . 8 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (6 4 . 7 m g 、 0 . 6 1 m m o l) を添加し、100 で 10 時間撹拌したことを除き、前記実施例 4 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (6 5 . 9 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

10

20

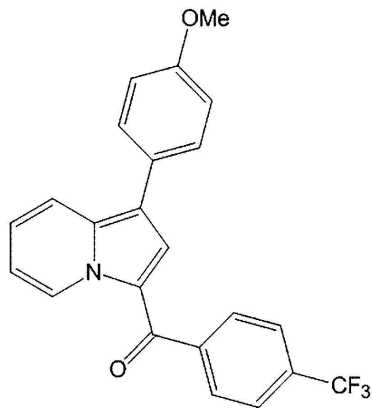
30

40

50

【化 7 1】

[化合物 4 4]



10

【 0 2 0 4】

前記実施例 4 4 で製造された化合物 4 4 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 182.6, 144.0, 143.5, 139.1, 136.7, 136.3, 135.0, 132.6, 132.2, 129.1, 128.9, 128.8, 127.4, 127.2, 126.2, 125.2, 122.4, 122.1, 117.4, 116.6, 114.9, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.11; found: 395.98.

20

【 0 2 0 5】

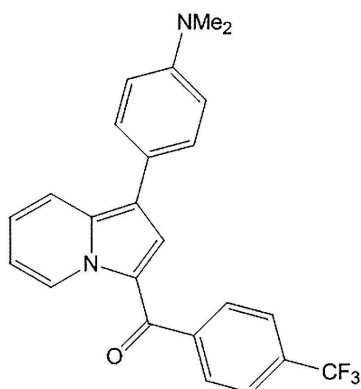
実施例 4 5 : 化合物 4 5 の製造

実施例 4 1 - 2 において、I K - B (60.6 mg、0.16 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (108.6 mg、0.66 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (69.7 mg、0.66 mmol) を添加し、100 で 11 時間撹拌したことを除き、前記実施例 4 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (59.5 mg、0.14 mmol、91% の収率) を製造した。

30

【化 7 2】

[化合物 4 5]



40

【 0 2 0 6】

前記実施例 4 5 で製造された化合物 4 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 2H),

50

7.31 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.00 (dt, $J = 6.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.98 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 181.7, 149.1, 143.8, 136.5, 131.9, 131.6, 128.8, 128.6, 128.3, 124.9, 124.8, 124.7, 124.3, 122.2, 121.8, 121.1, 118.4, 117.5, 114.1, 112.5, 40.3; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.14; found: 409.15.

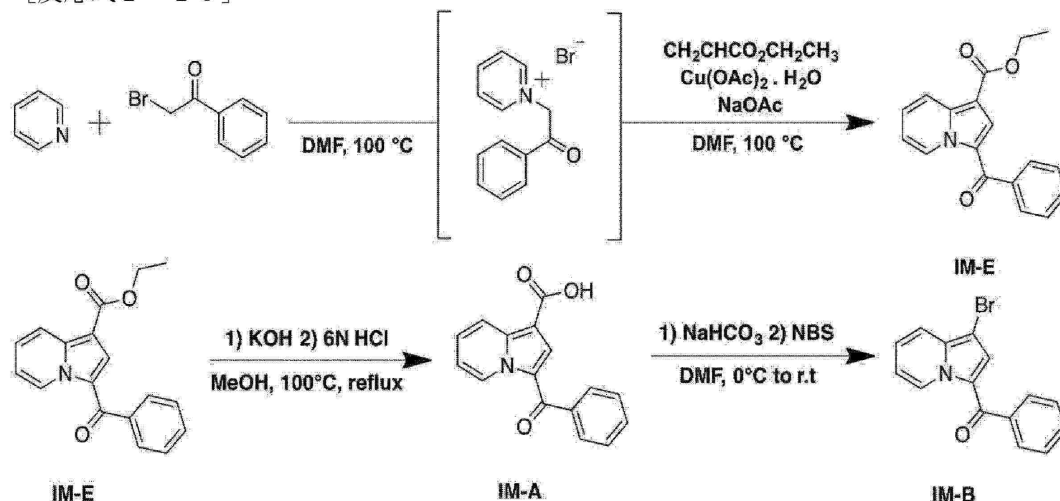
【0207】

実施例46：化合物46の製造

実施例46-1：(1-bromoindolizin-3-yl)(phenyl)methanoneの製造 (IM-B)

【化73】

[反応式1-10]



【0208】

IM-E：前記反応式10のように合成し、具体的には、ピリジン (564 μL 、7.00 mmol) およびプロモアセトフェノン (1.46 g、7.35 mmol) が含まれているDMF (15.0 mL) を、100 で一晩攪拌した後、エチルアクリレート (373 μL 、3.50 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (2.09 g、10.5 mmol) およびソジウムアセテート (1.72 g、21.0 mmol) を添加して、100 で16時間攪拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAcが含まれているヘキサン1~15%) で精製して、黄色固体の化合物IM-E (616 mg、2.10 mmol、60%の収率) を得た。

【0209】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.8, 163.4, 139.5, 139.3, 131.1, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.2, 122.1, 121.2, 119.0, 114.9, 105.9, 59.9, 14.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 293.1, found: 294.2.

【0210】

IM-B：IM-E (616 mg、2.10 mmol) が含まれているメタノール (20 mL) にKOH (7.06 g、126 mmol) を添加した後、室温で4時間攪拌した。

反応混合物に 6 N HCl を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オープンで乾燥させて、白色固体の化合物 IM - A を得た。

【0211】

得られた化合物 IM - A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IM - A が含まれている DMF (10.0 mL) にソジウムバイカーボネート (529 mg、6.30 mmol) を添加し、および NBS (561 mg、3.15 mmol) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で 12 時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 8 - ethyl acetate 12%) で精製して、黄色固体の化合物 IM - B (590 mg、1.96 mmol、93.6% の収率) を得た。

10

【0212】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 10.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 184.0, 140.3, 136.9, 131.3, 129.0, 128.8, 128.5, 127.2, 125.4, 122.3, 117.3, 114.8, 89.9, 47.1, 34.8; LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₅H₁₀BrNO [M+Na]⁺: 299.0, found: 300.0.

20

【0213】

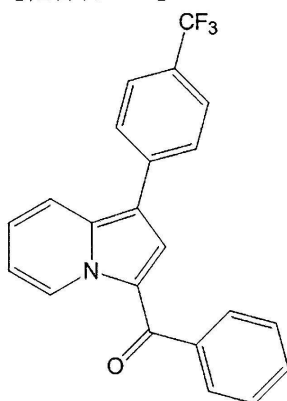
実施例 46 - 2 : 化合物 46 の製造

IM - B (59.4 mg、0.19 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - トリフルオロフェニルボロン酸 (150 mg、0.79 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (84.0 mg、0.79 mmol) を添加した後、100 で 9 時間撹拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 4 - ethyl acetate 25%) で精製して、黄色固体の化合物 46 (33.9 mg、0.09 mmol、46.8% の収率) を得た。

30

【化74】

[化合物 46]



40

【0214】

前記実施例 46 で製造された化合物 46 の物性は下記の通りである。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (m, J = 6.8 Hz, 2H), 7.67 (m, J = 2.4 Hz, 4H), 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.31 (dt, J = 7.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.0

50

3 (dt, $J = 6.9$ Hz, 1.6 Hz, $1H$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 184.5, 140.4, 138.3, 136.1, 131.0, 129.0, 128.8, 128.7, 128.4, 128.2, 128.0, 127.7, 125.7, 125.7, 125.6, 125.4, 122.9, 122.4, 117.1, 115.8, 114.4; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{15}F_3NO$ $[M+H]^+$: 366.10; found: 366.10.

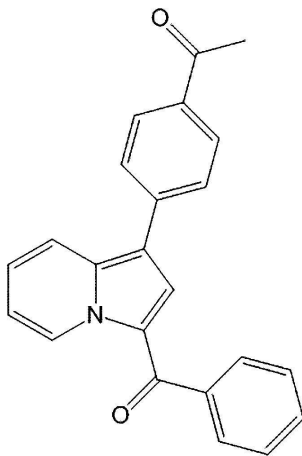
【0215】

実施例47：化合物47の製造

実施例46-2において、IM-B (55.5 mg、0.18 mmol) を含み、DMF および水が2:1で混合されている溶液に、4-アセチルフェニルボロン酸 (121 mg、0.74 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (78.7 mg、0.74 mmol) を添加し、100 で12時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:2.5-ethyl acetate 40%) で精製したことを除き、前記実施例46と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (50.0 mg、0.14 mmol、79.2%の収率) を製造した。

【化75】

[化合物47]



【0216】

前記実施例47で製造された化合物47の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (d, $J = 6.8$ Hz, $1H$), 8.02 (d, $J = 7.2$ Hz, $2H$), 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, $1H$), 7.84 (d, $J = 6.8$ Hz, $2H$), 7.69 (d, $J = 7.6$ Hz, $1H$), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, $2H$), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, $1H$), 7.53 (s, $1H$), 7.51 (s, $1H$), 7.29 (t, $J = 7.0$ Hz, $1H$), 7.00 (t, $J = 6.6$ Hz, $1H$), 2.63 (s, $3H$); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 197.0, 184.3, 143.9, 140.3, 139.4, 136.2, 136.1, 134.6, 130.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.1, 127.2, 127.1, 125.6, 125.3, 122.4, 117.2, 115.9, 114.4, 26.7, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{23}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: 340.13; found: 340.27.

【0217】

実施例48：化合物48の製造

実施例46-2において、IM-B (61.5 mg、0.21 mmol) を含み、DMF および水が2:1で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (100 mg、0.82 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (87.0 mg、0.82 mmol) を添加したことを除き、前記実施例46と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (56.2 mg、0.18 mmol、89.9%の収率) を製造した。

10

20

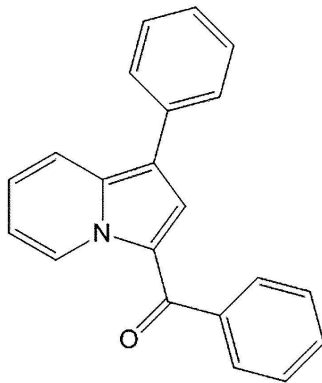
30

40

50

【化 7 6】

[化合物 4 8]



10

【 0 2 1 8】

前記実施例 4 8 で製造された化合物 4 8 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.19 (m, 7H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 6.6 Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.9, 140.3, 135.9, 134.2, 130.4, 128.5, 128.4, 127.8, 127.5, 126.1, 125.0, 124.6, 121.8, 117.2, 117.1, 113.8; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 298.12; found: 298.10.

20

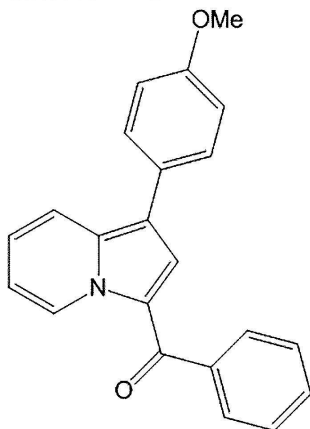
【 0 2 1 9】

実施例 4 9 : 化合物 4 9 の製造

実施例 4 6 - 2 において、IM - B (62.0 mg、0.21 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (129 mg、0.83 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mol%) およびソジウムカーボネート (88.0 mg、0.83 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 4 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (51.4 mg、0.15 mmol、74.7% の収率) を製造した。

【化 7 7】

[化合物 4 9]



30

40

【 0 2 2 0】

前記実施例 4 9 で製造された化合物 4 9 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (m, 1H), 6.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.1, 158.3, 140.7, 136.2, 130.7, 128.9, 128.8, 128.8, 128.1, 127.0, 125.0,

50

124.7, 121.9, 121.3, 117.5, 117.4, 114.2, 114.0, 55.4; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{22}H_{18}NO_2$ $[M+H]^+$: 328.13; found: 328.10.

【 0 2 2 1 】

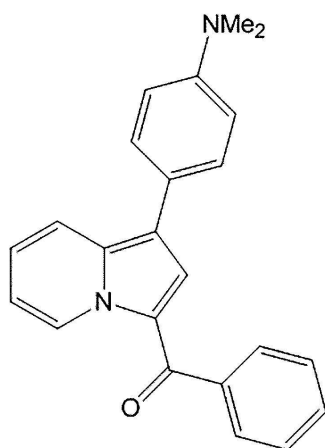
実施例 5 0 : 化合物 5 0 の製造

実施例 4 6 - 2 において、IM - B (2 7 . 5 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (1 4 9 m g 、 0 . 9 0 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (9 5 . 7 m g 、 0 . 9 0 m m o l) を添加し、100 で 1 1 時間撹拌したことを除き、前記実施例 4 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (6 7 . 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l 、 8 7 % の収率) を製造した。

10

【 化 7 8 】

[化合物 5 0]



20

【 0 2 2 2 】

前記実施例 5 0 で製造された化合物 5 0 の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (dt, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (dt, J = 7.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 183.9, 149.3, 140.9, 136.2, 130.6, 128.8, 128.7, 128.6, 128.0, 124.7, 124.3, 122.5, 121.8, 121.3, 118.1, 117.7, 113.9, 112.8, 40.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{23}H_{21}N_2O$ $[M+H]^+$: 341.16; found: 341.15.

30

【 0 2 2 3 】

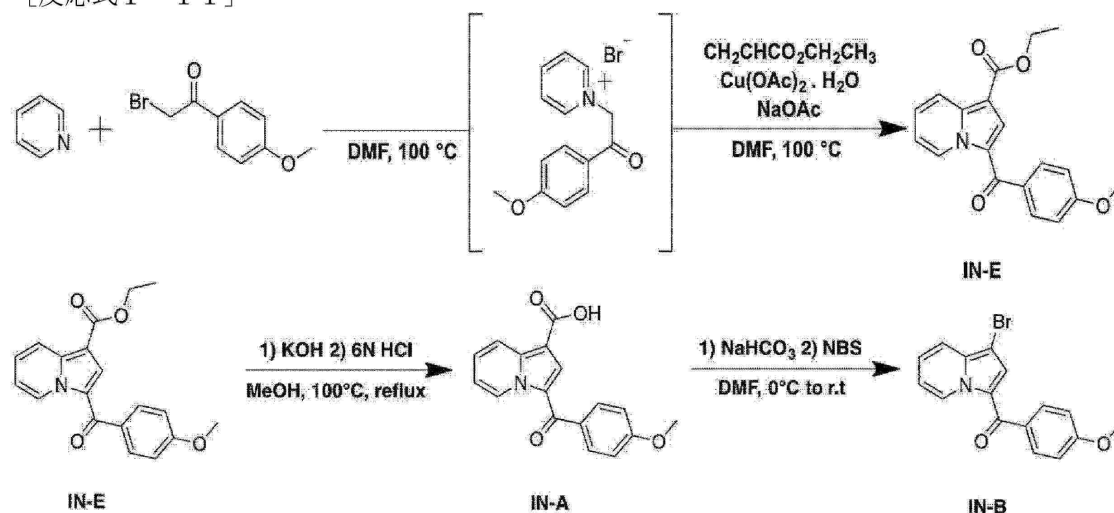
実施例 5 1 : 化合物 5 1 の製造

実施例 5 1 - 1 : (1 - b r o m o i n d o l i z i n - 3 - y l) (4 - m e t h o x y p h e n y l) m e t h a n o n e の製造 (IN - B)

40

【化 7 9】

[反応式 1 - 1 1]



10

【 0 2 2 4】

IN - E : 前記反応式 1 - 1 1 のように合成し、具体的には、ピリジン (4 8 3 μ L、6 . 0 0 m m o l) および 2 - ブロモ - 4 - メトキシアセトフェノン (1 . 4 4 g、6 . 3 0 m m o l) が含まれている DMF (1 0 . 0 m L) を、1 0 0 で一晩撹拌した後、エチルアクリレート (3 2 0 μ L、3 . 0 0 m m o l)、銅 (I I) アセテートモノハイドレート (1 . 7 9 g、9 . 0 0 m m o l) およびソジウムアセテート (1 . 4 7 g、1 8 . 0 m m o l) を添加して、1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。反応完了後、T L C でモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を D C M で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E t O A c が含まれているヘキサン 1 ~ 1 5 %) で精製して、黄色固体の化合物 IN - E (4 6 7 m g、1 . 4 4 m m o l、4 8 . 2 % の収率) を得た。

20

【 0 2 2 5】

N M R 分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l ₃), δ 9.90 (d, J = 6.8 H z, 1 H), 8.38 (d, J = 8.8 H z, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.83 (d, J = 3.2 H z, 2 H), 7.42 (q, J = 9.0 H z, 1 H), 6.97 (t, J = 7.0 H z, 1 H), 7.01 (d, J = 8.8 H z, 2 H), 4.38 (q, J = 7.1 H z, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 1.40 (t, J = 7.0 H z, 3 H); ¹³C NMR (1 0 0 M H z, C D C l ₃) δ 183.6, 163.6, 162.2, 139.2, 132.1, 131.0, 128.7, 127.6, 127.0, 122.3, 121.6, 119.0, 114.7, 113.5, 105.7, 60.0, 55.4, 14.7; LRMS (ESI) m / z calcd for C₁₉H₁₇NO₄ [M + Na] ⁺: 323.1, found: 324.2.

【 0 2 2 6】

IN - B : IN - E (4 6 7 m g、1 . 4 4 m m o l) が含まれているメタノール (1 0 m L) に K O H (4 . 8 4 g、8 6 . 4 m m o l) を添加した後、室温で 1 4 時間撹拌した。反応混合物に 6 N H C l を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、白色固体の化合物 IN - A を得た。

40

【 0 2 2 7】

得られた化合物 IN - A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IN - A が含まれている DMF (5 . 0 m L) にソジウムバイカーボネート (3 6 3 m g、4 . 3 2 m m o l) を添加し、および N B S (3 8 4 m g、2 . 1 6 m m o l) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で 1 2 時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を D C M で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロ

50

マトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 8 - e t h y l a c e t a t e 1 2 %) で精製して、黄色固体の化合物 I N - B (3 5 0 m g 、 1 . 0 6 m m o l 、 7 3 . 6 % の収率) を得た。

【 0 2 2 8 】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 9.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.18 (q, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.0, 164.1, 162.2, 139.3, 132.0, 130.9, 128.7, 127.9, 127.1, 122.3, 119.1, 114.8, 113.4, 105.3, 55.4, 51.2.

10

【 0 2 2 9 】

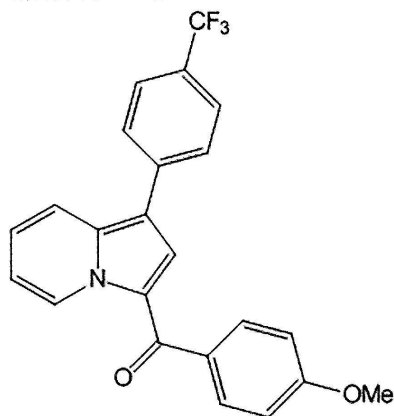
実施例 5 1 - 2 : 化合物 5 1 の製造

I N - B (5 0 . 2 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - トリフルオロフェニルボロン酸 (1 1 5 m g 、 0 . 6 0 m m o l)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (6 4 . 4 m g 、 0 . 6 0 m m o l) を添加した後、100 で 1 2 時間撹拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 4 - e t h y l a c e t a t e 2 5 %) で精製して、化合物 5 1 (4 8 . 2 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 8 0 . 2 % の収率) を得た。

20

【化 8 0】

[化合物 5 1]



30

【 0 2 3 0 】

前記実施例 5 1 で製造された化合物 5 1 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.6 Hz, 3H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.8, 162.1, 138.4, 136.1, 132.8, 131.1, 129.0, 128.4, 128.1, 127.8, 126.9, 125.8(2), 125.6, 125.4, 125.1, 122.6, 117.2, 115.7, 115.6, 114.4, 113.6, 55.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 396.11; found: 396.10.

40

【 0 2 3 1 】

実施例 5 2 : 化合物 5 2 の製造

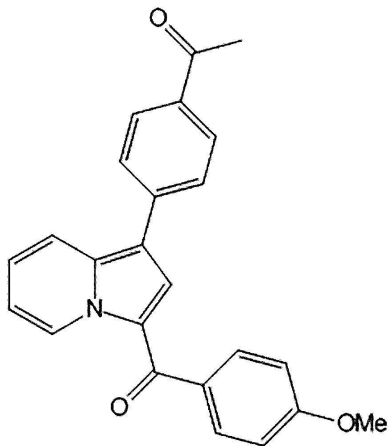
実施例 5 1 - 2 において、I N - B (2 1 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (4 2 m g 、 0 . 2 5 m m o l)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (2 7 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を添加し

50

、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 5 - e t h y l a c e t a t e 2 0 %) で精製したことを除き、前記実施例 5 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 2 . 6 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 9 7 . 1 % の収率) を製造した。

【化 8 1】

[化合物 5 2]



10

【 0 2 3 2 】

20

前記実施例 5 2 で製造された化合物 5 2 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.28 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 183.4, 161.8, 139.4, 135.7, 134.4, 132.5, 130.7, 128.7, 127.1, 125.1, 124.7, 122.4, 177.0, 115.5, 114.0, 113.3, 55.3, 26.4; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 370.14; found: 370.15.

【 0 2 3 3 】

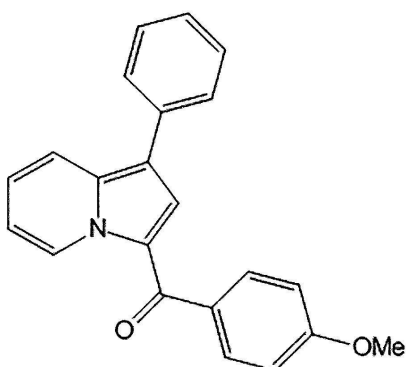
30

実施例 5 3 : 化合物 5 3 の製造

実施例 5 1 - 2 において、I N - B (2 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を含み、D M F および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (2 9 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (2 6 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を添加し、100 で 13 時間攪拌したことを除き、前記実施例 5 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 1 . 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

【化 8 2】

[化合物 5 3]



40

【 0 2 3 4 】

50

前記実施例 5 3 で製造された化合物 5 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.0 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.92 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.5, 161.9, 136.0, 134.7, 133.2, 131.0, 128.8, 127.9, 126.4, 126.6, 124.9, 124.6, 123.9, 122.2, 118.6, 117.5, 117.3, 115.4, 114.0, 113.5, 102.3, 55.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 328.13; found: 328.15.

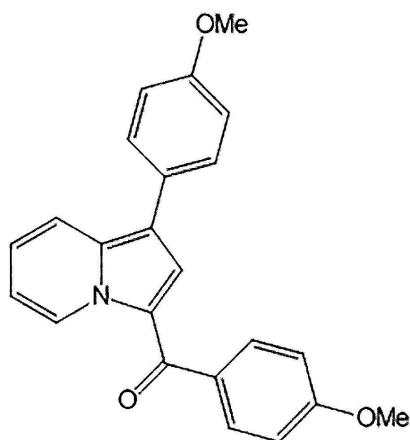
【 0 2 3 5 】

実施例 5 4 : 化合物 5 4 の製造

実施例 5 1 - 2 において、IN - B (2 0 . 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (3 8 . 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (2 6 . 7 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を添加し、100 で 1 3 時間撹拌したことを除き、前記実施例 5 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 2 . 6 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

【 化 8 3 】

[化合物 5 4]



【 0 2 3 6 】

前記実施例 5 4 で製造された化合物 5 4 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.19 (dt, J = 7.7 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.94 (dt, J = 6.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.7, 162.1, 158.6, 136.2, 133.6, 131.3, 129.3, 129.1, 127.5, 124.9, 124.7, 122.4, 117.8, 117.4, 114.6, 114.2, 113.8, 55.9, 55.8; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 358.14; found: 358.10.

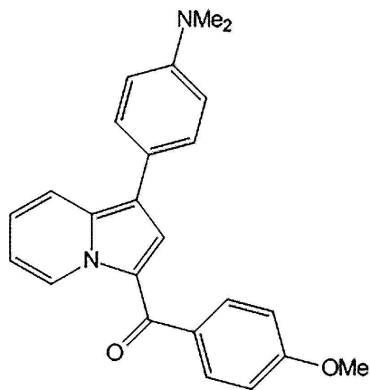
【 0 2 3 7 】

実施例 5 5 : 化合物 5 5 の製造

実施例 5 1 - 2 において、IN - B (2 0 . 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ)フェニルボロン酸 (4 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (2 6 . 0 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を添加し、100 で 1 3 時間撹拌したことを除き、前記実施例 5 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 3 . 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

【化 8 4】

[化合物 5 5]



10

【 0 2 3 8】

前記実施例 5 5 で製造された化合物 5 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H), 7.44 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.17 (dt, $J = 8.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.92 (dt, $J = 6.9$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.3, 161.8, 149.3, 136.0, 133.5, 131.1, 128.7(2), 124.4, 124.0, 122.9, 117.8, 113.8, 113.5, 113.0, 55.6, 40.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 371.17; found: 371.15.

20

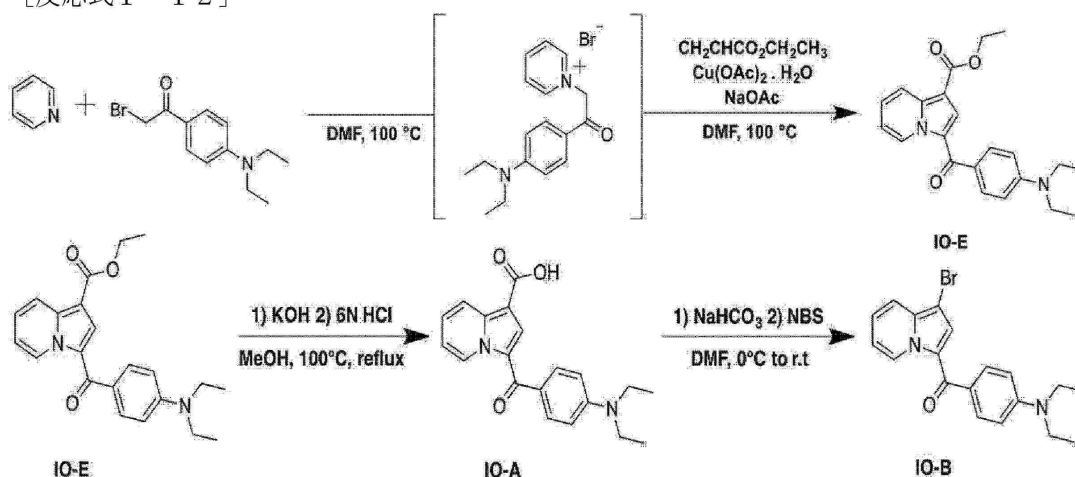
【 0 2 3 9】

実施例 5 6 : 化合物 5 6 の製造

実施例 5 6 - 1 : (1 - bromoindolizin - 3 - yl) (4 - (diethylamino)phenyl) methanone の製造 (IO - B)

【化 8 5】

[反応式 1 - 1 2]



30

40

【 0 2 4 0】

IO - E : 前記反応式 1 - 1 2 のように合成し、具体的には、ピリジン (695 μL 、6.00 mmol) および 2 - ブロモ - 4' - (ジエチルアミノ) アセトフェノン (1.70 mL、6.3 mmol) が含まれている DMF (10.0 mL) を、100 で一晩攪拌した後、エチルアクリレート (320 μL 、3.00 mmol)、銅 (II) アセートモノハイドレート (1.79 g、9.00 mmol) およびソジウムアセート (1.47 g、18.0 mmol) を添加して、100 で16時間攪拌した。反応完了後、TL

50

Cでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAcが含まれているヘキサン1~15%)で精製して、黄色固体の化合物IO-E(273mg、0.75mmol、25.0%の収率)を得た。

【0241】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ 9.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.98 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 4.41 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 6H).; ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 186.8, 156.2, 136.0, 134.4, 129.4, 128.8, 127.8, 126.5, 124.8, 124.4, 124.1, 123.0, 122.1, 120.0, 118.5, 117.5, 117.4, 115.4, 114.3, 113.9, 102.5, 27.1, 27.9; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 364.2, found: 365.2.

10

IO-B: IO-E(273mg、0.74mmol)が含まれているメタノール(10mL)にKOH(4.20g、74.9mmol)を添加した後、室温で一晩撹拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、白色固体の化合物IO-Aを得た。

【0242】

20

得られた化合物IO-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IO-Aが含まれているDMF(5.0mL)にソジウムバイカーボネート(189mg、2.24mmol)を添加し、およびNBS(200mg、1.12mmol)を0で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:8-ethyl acetate 12%)で精製して、黄色固体の化合物IO-B(187mg、0.50mmol、67.3%の収率)を得た。

【0243】

30

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3), δ 9.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.25 (q, J = 6.9 Hz, 4H), 1.10 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 181.4, 152.2, 136.6, 135.2, 134.9, 128.6, 126.5, 125.1, 122.6, 122.0, 121.9, 120.5, 117.2, 114.6, 89.7, 46.6, 46.43, 12.8, 12.7.

【0244】

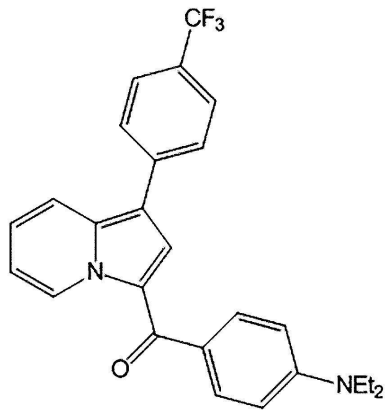
実施例56-2: 化合物56の製造

IO-B(24mg、0.06mmol)を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸(49.0mg、0.25mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(231mg、20.0mol%)およびソジウムカーボネート(27.0mg、0.25mmol)を添加した後、100で12時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:4-ethyl acetate 25%)で精製して、黄色固体の化合物56(19.0mg、0.04mmol、72.5%の収率)を得た。

40

【化 8 6】

[化合物 5 6]



10

【 0 2 4 5】

前記実施例 5 6 で製造された化合物 5 6 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.70 (m, 6H), 7.58 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.98 (dt, $J = 6.9$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.99 (q, $J = 7.0$ Hz, 4H), 0.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.9, 152.2, 136.3, 134.0, 133.7, 133.1, 130.1, 129.3(2), 129.2, 128.2(2), 126.1(2), 125.7, 125.6(2), 123.0, 120.3, 117.5, 115.9, 114.6, 46.2, 30.2, 12.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 437.18; found: 437.20.

20

【 0 2 4 6】

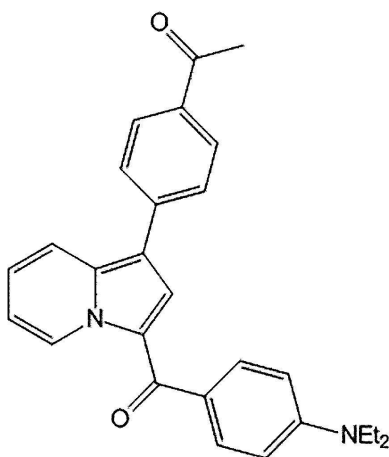
実施例 5 7 : 化合物 5 7 の製造

実施例 5 6 - 2 において、I O - B (30.0 mg、0.08 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (53.0 mg、0.32 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (34.0 mg、0.32 mmol) を添加し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 5 - e t h y l a c e t a t e 20%) で精製したことを除き、前記実施例 5 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (18.9 mg、0.04 mmol、57.5% の収率) を製造した。

30

【化 8 7】

[化合物 5 7]



40

【 0 2 4 7】

前記実施例 5 7 で製造された化合物 5 7 の物性は下記の通りである。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.30 (dt, J = 7.4 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 3.27 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 2.65 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 182.1, 150.4, 143.9, 139.3, 136.1, 135.9, 134.5, 134.1, 131.5, 128.7, 128.6, 128.4, 127.7, 127.1, 125.3, 124.6, 122.1, 121.4, 117.1, 115.7, 114.1, 45.8, 29.6, 26.6, 12.3; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 411.20; found: 411.38.

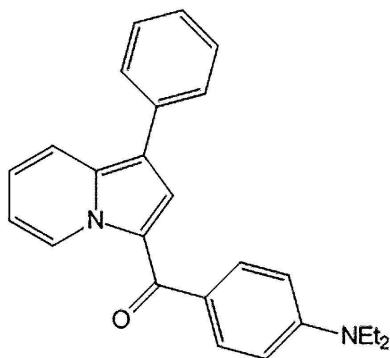
【0248】

実施例58：化合物58の製造

実施例56-2において、IO-B (30.0 mg、0.08 mmol) を含み、DMF および水が2：1で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (39.4 mg、0.32 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (34.0 mg、0.32 mmol) を添加し、100℃で13時間撹拌したことを除き、前記実施例56と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (22.2 mg、0.06 mmol、75.3%の収率) を製造した。

【化88】

[化合物58]



【0249】

前記実施例58で製造された化合物58の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.98 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dt, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.2 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (dt, J = 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.01 (q, J = 4.4 Hz, 4H), 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 183.5, 151.4, 141.1, 135.6, 134.6, 133.0, 132.7, 128.8, 128.5, 128.3, 128.0, 127.6, 126.4, 126.1, 124.5, 124.1, 122.1, 121.1, 119.3, 117.2, 116.8, 113.6, 45.9, 45.5, 12.0; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 369.19; found: 369.36.

【0250】

実施例59：化合物59の製造

実施例56-2において、IO-B (39.5 mg、0.10 mmol) を含み、DMF および水が2：1で混合されている溶液に、4-メトキシフェニルボロン酸 (65.0 mg、0.42 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (45.0 mg、0.42 mmol) を添加し、100℃で13時間撹拌したことを除き、前記実施例56と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (42.5 mg、0.10 mmol、100%の収率) を製造した。

10

20

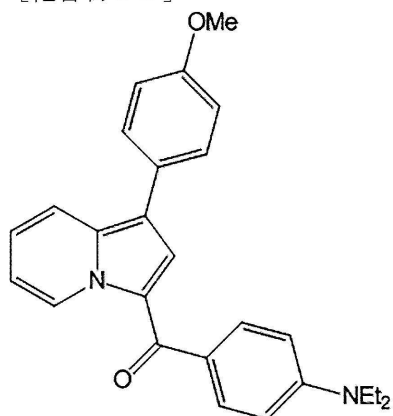
30

40

50

【化 8 9】

[化合物 5 9]



10

【 0 2 5 1】

前記実施例 5 9 で製造された化合物 5 9 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.95 (dt, J = 7.2 Hz, 1.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 0.96 (t, J = 7.2 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.2, 158.4, 150.4, 136.3, 135.0, 131.8, 129.7, 129.1, 128.9, 128.0, 127.1, 124.7, 124.6, 121.8 (2), 117.6, 117.4, 114.4, 114.1, 113.7, 55.5, 46.7, 45.7, 29.9, 12.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 399.20; found: 399.35.

20

【 0 2 5 2】

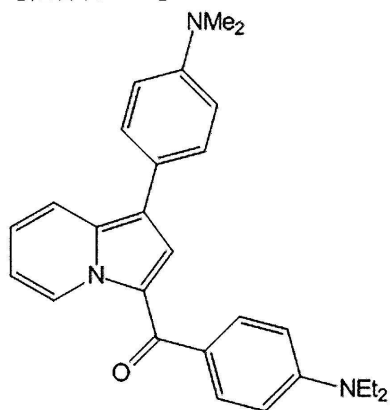
実施例 6 0 : 化合物 6 0 の製造

実施例 5 6 - 2 において、IO - B (73.0 mg、0.16 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (109 mg、0.66 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (70.0 mg、0.66 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 5 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (257.8 mg、0.14 mmol、84.6% の収率) を製造した。

30

【化 9 0】

[化合物 6 0]



40

【 0 2 5 3】

前記実施例 6 0 で製造された化合物 6 0 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 1H),

50

7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.20 (dt, $J = 7.9$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93 (dt, $J = 6.8$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 3.00 (s, 6H), 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 197.2, 183.5, 151.8, 146.4, 139.7, 135.9, 135.4, 134.7, 133.6, 133.1, 132.7, 129.7, 129.0, 128.9, 128.7, 128.5, 127.4, 125.3, 124.7, 122.7, 119.8, 117.3, 115.7, 114.2, 45.8, 26.8, 12.2; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 412.23; found: 412.25.

【0254】

実施例61：化合物61の製造

実施例61-1：1-(3-benzoyl-1-bromoindolizin-7-yl)ethanoneの製造 (IH-B)

10

【0255】

前記実施例26-1と同様の方法により、IH-Bで表される化合物である1-(3-benzoyl-1-bromoindolizin-7-yl)ethanoneを製造した。

【0256】

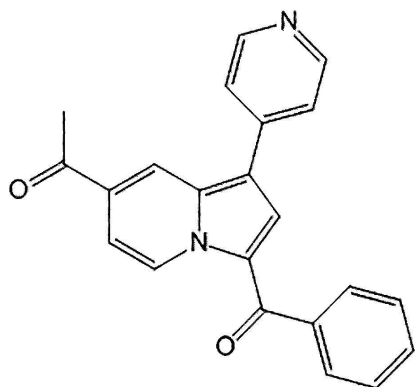
実施例61-2：化合物61の製造

IH-B (20.0 mg、0.06 mmol) を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-ピリジルボロン酸 (8.9 mg、0.02 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (9.0 mg、0.3 mol%) およびソジウムカーボネート (11.0 mg、0.10 mmol) を添加した後、100 で10時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:1-ethyl acetate 50%) で精製して、黄色固体の化合物61 (1.5 mg、16.9%の収率) を得た。

20

【化91】

[化合物61]



30

40

【0257】

前記実施例61で製造された化合物61の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.71 (dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 2H), 7.58 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 7.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 10.9, 5.9$ Hz, 2H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.67 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 185.5, 140.3, 131.8, 131.6, 131.3m 129.2, 128.5, 128.3, 125.6, 120.1, 118.5, 114.5, 111.6 105.4, 102.0, 26.4, 17.3, 16.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 341.12; found: 341.2650

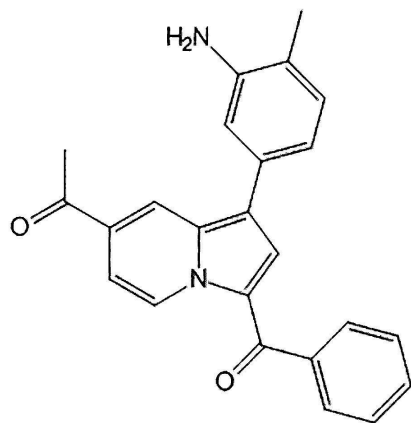
実施例62：化合物62の製造

50

前記実施例 6 1 において、I H - B (2 0 . 7 m g 、 0 . 0 6 m m o l) を含み、D M F および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、3 - アミノ - 4 - メチルフェニルボロン酸 (2 7 . 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 1 . 0 m g 、 0 . 3 m o l %) およびソジウムカーボネート (1 9 . 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を添加した後、1 0 0 で 1 9 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 4 - e t h y l a c e t a t e 2 0 %) で精製したことを除き、前記実施例 6 1 と同様の方法で黄色固体の化合物 6 2 (1 1 . 6 m g 、 5 2 . 5 % の収率) を得た。

【化 9 2】

[化合物 6 2]



【 0 2 5 8 】

前記実施例 6 2 で製造された化合物 6 2 の物性は下記の通りである。

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 7.0, 2.4$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.89 (m, 2H), 6.18 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.24 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 195.1, 185.5, 140.3, 131.8, 131.6, 131.3, 129.2, 128.5, 128.3, 125.6, 120.1, 118.5, 114.5, 111.6, 105.4, 102.0, 26.4, 17.3, 16.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.15; found: 369.3428.

【 0 2 5 9 】

実施例 6 3 : 化合物 6 3 の製造

前記実施例 6 1 において、I H - B (1 7 . 4 m g 、 0 . 0 4 m m o l) を含み、D M F および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アミノベンゼンボロン酸 (2 5 . 0 m g 、 0 . 1 4 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 9 . 5 m g 、 0 . 3 m o l %) およびソジウムカーボネート (1 9 . 4 m g 、 0 . 1 4 m m o l) を添加した後、1 0 0 で 1 時間攪拌したことを除き、前記実施例 6 1 と同様の方法で黄色固体の化合物 6 3 (1 4 . 1 m g 、 8 2 . 9 % の収率) を得た。

10

20

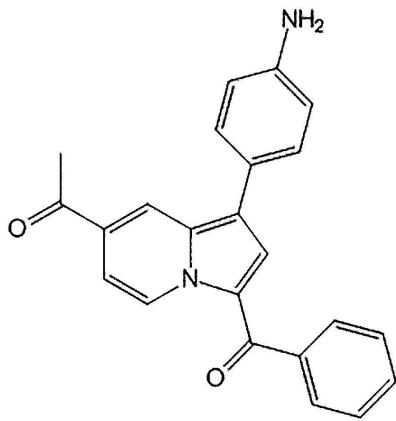
30

40

50

【化 9 3】

[化合物 6 3]



10

【 0 2 6 0】

前記実施例 6 3 で製造された化合物 6 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.51 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.63 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.7, 185.5, 146.0, 140.3, 134.5, 131.6, 131.5, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 125.1, 124.1, 123.7, 122.4, 120.0, 115.7, 111.5, 26.3; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 355.14; found: 355.2327.

20

【 0 2 6 1】

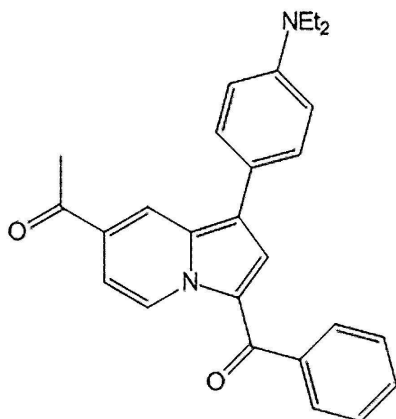
実施例 6 4 : 化合物 6 4 の製造

前記実施例 6 1 において、IH-B (10.1 mg、0.03 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジエチルアミノ) ベンゼンボロン酸 (6.8 mg、0.03 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (12.0 mg、0.3 mmol%) およびソジウムカーボネート (11.2 mg、0.10 mmol) を添加した後、100 で 3 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 3 - ethyl acetate 25%) で精製したことを除き、前記実施例 6 1 と同様の方法で黄色固体の化合物 6 4 (10.7 mg、74.5% の収率) を得た。

30

【化 9 4】

[化合物 6 4]



40

【 0 2 6 2】

前記実施例 6 4 で製造された化合物 6 4 の物性は下記の通りである。

50

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 (m, 4H), 6.80 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.42 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.8, 185.4, 140.4, 134.5, 131.4, 129.3, 129.2, 128.4, 128.2, 124.9, 122.8, 120.4, 112.3, 111.4, 44.6, 26.3, 12.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 411.20; found: 411.3622.

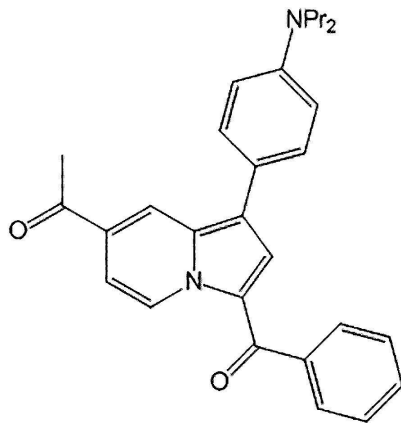
【0263】

実施例65：化合物65の製造

前記実施例61において、IH-B (5.3 mg、0.01 mmol) を含み、DMF および水が1：1で混合されている溶液に、4-(ジプロピルアミノ)フェニルボロン酸 (11.9 mg、0.05 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (19.0 mg、0.3 mol%) およびソジウムカーボネート (17.0 mg、0.16 mmol) を添加した後、100 で3時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:2-ethyl acetate 33%) で精製したことを除き、前記実施例61と同様の方法で黄色固体の化合物65 (6.1 mg、92.8%の収率) を得た。

【化95】

[化合物65]



【0264】

前記実施例65で製造された化合物65の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 (dd, J = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 4.3 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.66 (dd, J = 15.1, 7.5 Hz, 4H), 0.96 (t, J = 7.3 Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.8, 147.6, 140.4, 131.4, 129.2(2), 128.4, 128.2, 124.9, 122.8, 120.4, 112.2, 111.4, 54.1, 53.0, 51.9, 47.6, 29.8, 26.3, 20.5, 11.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 439.23; found: 439.3939

【0265】

実施例66：化合物67の製造

実施例66-1：(1-bromoindolin-3-yl)(phenyl)methanoneの製造 (IM-B)

前記実施例46-1と同様の方法により、IM-Bで表される化合物である(1-bromoindolin-3-yl)(phenyl)methanoneを製造した。

【0266】

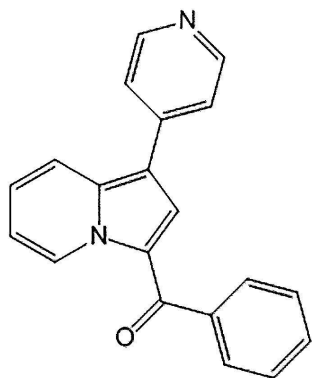
実施例66-2：化合物67の製造

IM-B (21.6 mg、0.07 mmol) を含み、DMF および水が2：1で混合

されている溶液に、4 - ピリジルボロン酸 (26.5 mg、0.21 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (25.0 mg、0.3 mol %) およびソジウムカーボネート (22.8 mg、0.21 mmol) を添加した後、100 で12時間攪拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 1 - ethyl acetate 50 %) で精製して、黄色固体の化合物67 (5.1 mg、23.7 % の収率) を得た。

【化96】

〔化合物67〕



【0267】

製造された化合物67の物性は下記の通りである。

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.79 (m, 3H), 7.53 (m, 6H), 7.36 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.94 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 4.6 Hz, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 185.1, 149.6, 140.4, 136.6, 132.2, 132.1, 131.4, 129.5, 129.0, 128.5(2), 126.4, 125.7, 122.1, 117.3, 114.9; LRMS (ESI) m/z calcd for C₂₀H₁₅N₂O [M+H]⁺: 299.11; found: 299.1516.

【0268】

実施例67：化合物68の製造

前記実施例66において、IM-B (23.2 mg、0.07 mmol) を含み、DMFおよび水が2 : 1で混合されている溶液に、3 - アミノ - 4 - メチルフェニルボロン酸 (46.7 mg、0.30 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (33.0 mg、0.3 mol %) およびソジウムカーボネート (33.0 mg、0.3 mmol) を添加した後、100 で6時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 2 - ethyl acetate 33 %) で精製したことを除き、前記実施例66と同様の方法で黄色固体の化合物68 (20.4 mg、81.2 % の収率) を得た。

10

20

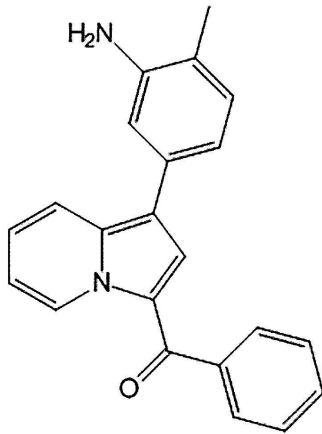
30

40

50

【化 9 7】

[化合物 6 8]



10

【 0 2 6 9】

製造された化合物 6 8 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 9.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.9, 0.9$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.42 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H), 2.08 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$) δ 183.3, 140.2, 135.4, 131.9, 131.0, 130.4, 128.6, 128.3, 128.0, 125.4, 124.1, 121.1, 118.0, 117.6, 114.7, 54.9, 17.1; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 327.14; found: 327.3095.

20

【 0 2 7 0】

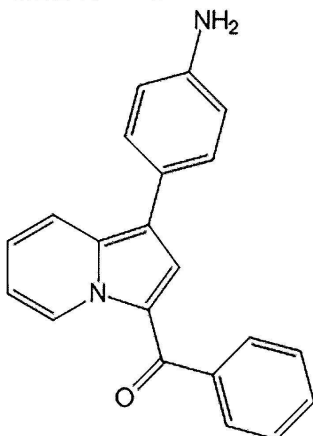
実施例 6 8 : 化合物 6 9 の製造

前記実施例 6 6 において、IM-B (15.0 mg、0.04 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4-アミノベンゼンボロン酸 (25.1 mg、0.14 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (17.0 mg、0.3 mmol) およびソジウムカーボネート (15.0 mg、0.14 mmol) を添加した後、100 で 3 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 3 - ethyl acetate 25%) で精製したことを除き、前記実施例 6 6 と同様の方法で黄色固体の化合物 6 9 (13.6 mg、90.7% の収率) を得た。

30

【化 9 8】

[化合物 6 9]



40

【 0 2 7 1】

50

製造された化合物 69 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (dt, $J = 7.2, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (dt, $J = 3.4, 1.4$ Hz, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.21 (ddd, $J = 8.8, 6.7, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 (td, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 6.76 (m, 2H), 3.74 (s, 2H).; ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.5, 145.3, 141.1, 136.5, 130.9, 129.1(5), 128.3(2), 125.0(2), 124.7, 122.0, 118.1, 117.9, 115.6, 114.2, 29.8; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.13; found: 313.2500.

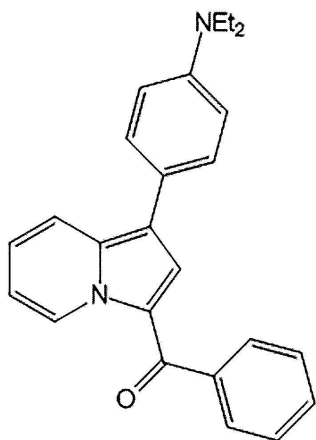
【0272】

実施例 69 : 化合物 70 の製造

前記実施例 66 において、IM-B (16.0 mg、0.05 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジエチルアミノ) フェニルボロン酸 (30.5 mg、0.15 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (18.0 mg、0.3 mol%) およびソジウムカーボネート (17.0 mg、0.15 mmol) を添加した後、100 で 2 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 2 - ethyl acetate 33%) で精製したことを除き、前記実施例 66 と同様の方法で黄色固体の化合物 70 (17.3 mg、90.3% の収率) を得た。

【化99】

[化合物 70]



【0273】

製造された化合物 70 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 10.03 (dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.87 (dt, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.54 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.21 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.96 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.77 (m, 2H), 3.40 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.20 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 146.7, 141.2, 136.5, 130.8, 129.1(2), 128.2, 124.9, 124.5, 122.0, 121.5, 118.5, 118.0, 114.1, 112.2, 44.5, 12.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 369.19; found: 369.3269.

【0274】

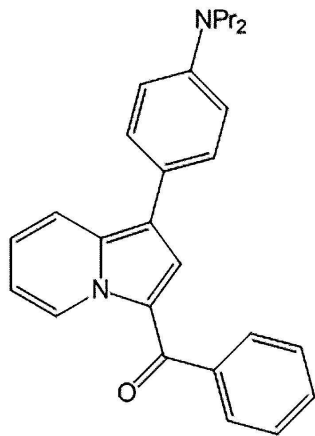
実施例 70 : 化合物 71 の製造

前記実施例 66 において、IM-B (13.0 mg、0.05 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジプロピルアミノ) フェニルボロン酸 (10.0 mg、0.05 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (16.0 mg、0.03 mol%) およびソジウムカーボネート (14.0 mg、0.13 mmol) を添加した後、100 で 3 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 2 - ethyl acetate 33%) で精製したことを除き、前記実施例 66 と同様の方法で黄色固体

の化合物 7 1 (1 0 . 0 m g 、 5 0 . 4 % の収率) を得た。

【化 1 0 0】

[化合物 7 1]



10

【 0 2 7 5】

製造された化合物 7 1 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 10.01 (dt, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (dt, $J = 8.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.82 (m, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.20 (ddd, $J = 8.9, 6.7, 1.1$ Hz, 1H), 6.94 (td, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 6.71 (m, 1H), 3.26 (m, 4H), 1.63 (dd, $J = 15.2, 7.5$ Hz, 4H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.3, 147.1, 141.2, 136.5, 130.8, 129.1, 129.0, 128.2, 124.9, 124.5, 122.0, 121.3, 118.5, 118.0, 114.1, 112.0, 53.0, 20.5, 11.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397.22; found: 397.3389.

20

【 0 2 7 6】

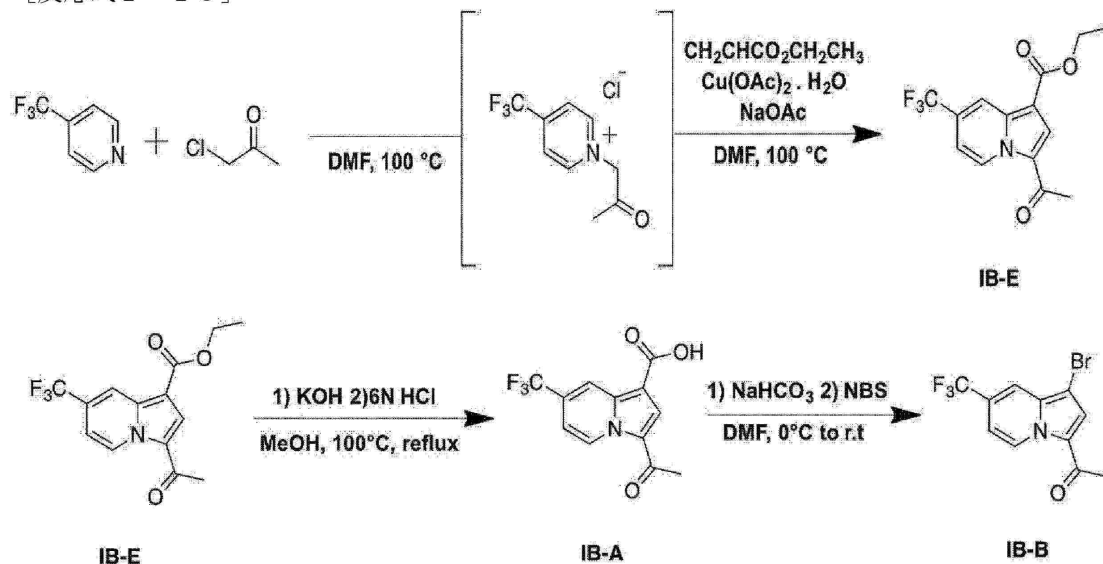
実施例 7 1 : 化合物 7 3 の製造

実施例 7 1 - 1 : 1 - (1 - b r o m o - 7 - (t r i f l u o r o m e t h y l) i n d o l i z i n - 3 - y l) e t h a n o n e の製造 (I B - B)

30

【化 1 0 1】

[反応式 1 - 1 3]



40

【 0 2 7 7】

I B - E : 前記反応式 1 - 1 3 のように合成し、具体的には、4 (トリフルオロメチル)

50

ピリジン (695 μ L、6.00 mmol) およびクロロアセトン (chloroacetone、501 μ L、6.30 mmol) が含まれている DMF (10.0 mL) を、100 で一晩撹拌した後、エチルアクリレート (320 μ L、3 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (1.79 g、9.00 mmol) およびソジウムアセテート (1476.5 mg、18 mmol) を添加して、100 で16時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAcが含まれているヘキサン1~15%) で精製して、黄色固体の化合物IB-E (659.5 mg、2.2 mmol、73.4%の収率) を得た。

10

【0278】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.66 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 2 Hz, 1H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 188.0, 163.1, 136.7, 129.1, 128.3, 128.0, 127.6, 127.3, 126.9, 126.0, 124.2, 123.4, 121.5, 118.8, 116.9, 116.8, 110.5, 110.4, 108.1, 60.6, 27.5, 14.5; LRMS (ESI) m/z calcd for C₁₄H₁₂F₃NO₃ [M+Na]⁺: 299.1, found: 300.1.

【0279】

20

IB-B: IB-E (0.66 g、2.20 mmol) が含まれているメタノール (10 mL) にKOH (5386 mg、96.00 mmol) を添加した後、室温で4時間撹拌した。反応混合物に6N HClを添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、褐色固体の化合物IB-Aを得た。

【0280】

得られた化合物IB-Aは追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IB-Aが含まれているDMF (10.0 mL) にソジウムバイカーボネート (554 mg、6.60 mmol) を添加し、およびNBS (587 mg、3.30 mmol) を0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で12時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:8 - ethyl acetate 12%) で精製して、黄色固体の化合物IB-B (588 mg、1.92 mmol、100%の収率) を得た。

30

【0281】

NMR分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 9.88 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.02 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.59 (s, 1H); ¹³C NMR(100 MHz, CDCl₃) δ 204.4, 186.9, 133.6, 128.7, 124.9, 123.5, 121.7, 115.2, 109.7, 92.0, 27.5.

【0282】

40

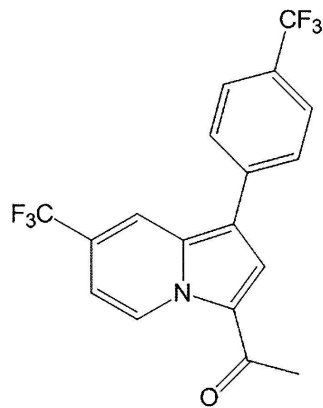
実施例71-2: 化合物73の製造

IB-B (74.6 mg、0.24 mmol) を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、4-トリフルオロフェニルボロン酸 (103 mg、0.97 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (49.0 mg、0.46 mmol) を添加した後、100 で8時間撹拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水Na₂SO₄上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA: Hexane = 1:4 - ethyl acetate 25%) で精製して、黄色固体の化合物73 (75.9 mg、0.2 mmol、85%の収率) を得た。

50

【化 1 0 2】

[化合物 7 3]



10

【 0 2 8 3】

製造された化合物 7 3 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 187.6, 137.4, 133.0, 129.2, 129.0, 128.1, 126.1, 125.7, 125.5, 124.6, 123.8, 123.1, 122.8, 121.9, 118.2, 115.1, 109.7, 27.8; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 372.07; found: 372.05.

20

【 0 2 8 4】

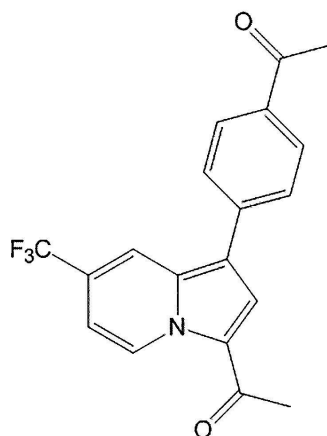
実施例 7 2 : 化合物 7 4 の製造

実施例 7 1 - 2 において、IB - B (52.4 mg、0.22 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (144 mg、0.88 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (93.0 mg、0.88 mmol) を添加し、100 で 17 時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EA : Hexane = 1 : 5 - ethyl acetate 20%) で精製したことを除き、前記実施例 7 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (56.4 mg、0.16 mmol、74.2% の収率) を製造した。

30

【化 1 0 3】

[化合物 7 4]



40

【 0 2 8 5】

製造された化合物 7 4 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)

50

), 8.01 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.4, 187.9, 144.4, 138.8, 136.7, 135.8, 133.3, 129.5, 128.0, 127.6, 124.9, 124.1, 123.4, 122.1, 118.7, 115.5, 109.9, 28.1, 27.1; LRM S (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 346.10; found: 346.10.

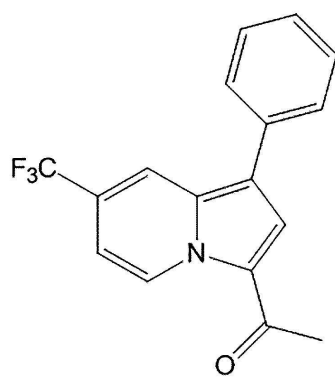
【 0 2 8 6 】

実施例 7 3 : 化合物 7 5 の製造

実施例 7 1 - 2 において、IB - B (7 3 . 8 m g 、 0 . 2 4 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (1 1 7 m g 、 0 . 9 6 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (1 0 2 m g 、 0 . 9 6 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 7 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (7 9 . 8 m g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 0 0 % の収率) を製造した。

【 化 1 0 4 】

[化合物 7 5]



【 0 2 8 7 】

製造された化合物 7 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.2$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 184.2, 162.6, 137.5, 133.3, 132.1, 131.2, 129.2, 128.1, 126.1, 126.0, 125.8, 125.1, 123.7, 118.2, 113.7, 109.5, 55.6. HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.0949; found: 304.0944.

【 0 2 8 8 】

実施例 7 4 : 化合物 7 6 の製造

実施例 7 1 - 2 において、IB - B (5 2 . 1 m g 、 0 . 2 2 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (1 3 3 m g 、 0 . 8 7 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (9 2 . 7 m g 、 0 . 8 7 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 7 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (5 4 7 . 2 m g 、 0 . 1 4 m m o l 、 6 4 % の収率) を製造した。

10

20

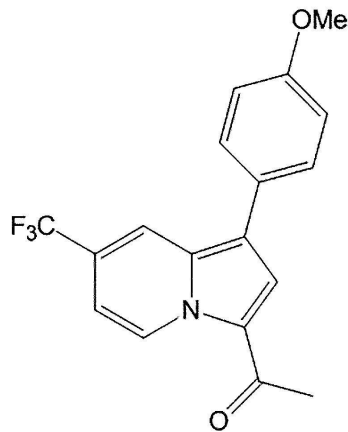
30

40

50

【化 1 0 5】

[化合物 7 6]



10

【 0 2 8 9】

製造された化合物 7 6 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (dd, $J = 7.4$ Hz, 1.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 187.4, 158.8, 132.8, 129.1, 128.8, 126.0, 125.0, 124.8, 124.6, 123.3, 122.7, 122.1, 119.8, 115.5, 114.5, 109.2, 55.5, 27.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 334.10; found: 334.15.

20

【 0 2 9 0】

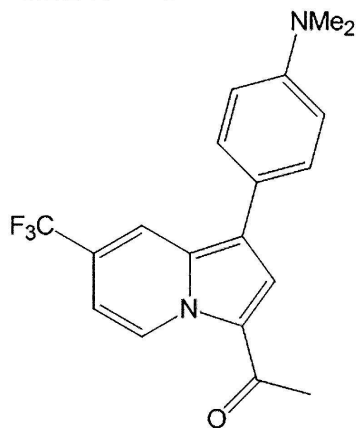
実施例 7 5 : 化合物 7 7 の製造

実施例 7 1 - 2 において、I B - B (77.8 mg、0.25 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (167 mg、1.01 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (231 mg、20.0 mmol%) およびソジウムカーボネート (108 mg、1.01 mmol) を添加し、100 で 12 時間撹拌したことを除き、前記実施例 7 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (85.3 mg、0.25 mmol、100% の収率) を製造した。

30

【化 1 0 6】

[化合物 7 7]



40

【 0 2 9 1】

製造された化合物 7 7 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1

50

H), 7.41 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.94 (dd, $J = 7.6$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.9, 149.3, 132.4, 128.3, 124.5, 124.1, 123.8, 122.9, 121.9, 121.8, 121.1, 121.0, 120.1, 115.4, 112.5, 108.6, 40.2, 27.3; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 347.13; found: 347.15.

【0292】

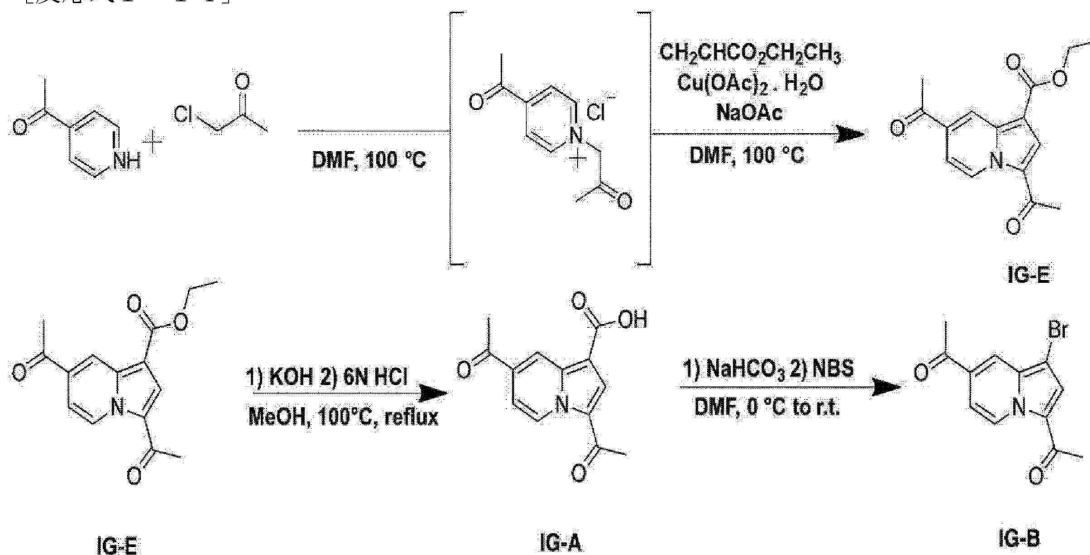
実施例76：化合物78の製造

実施例76-1：1,1'-(1-bromoindolizine-3,7-diyl)diethanoneの製造(IG-B)

【化107】

10

[反応式1-14]



20

【0293】

IG-E：前記反応式1-14のように合成し、具体的には、4-アセチルピリジン(158.1 μL 、1.431 mmol)および2-クロロアセトン(2-chloroacetone、120.7 μL 、1.5 mmol)が含まれているDMF(12.0 mL)を、80 で4時間攪拌した後、エチルアクリレート(77.5 μL 、0.715 mmol)、銅(II)アセートモノハイドレート(856.5 mg、4.29 mmol)およびソジウムアセート(469.2 mg、5.72 mmol)を添加して、100 で5時間攪拌した。反応完了後、TLCでモニタリングした後、銅アセートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空下で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質をDCMで3回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane=1:5-ethyl acetate 40%)で精製して、黄色固体の化合物IG-E(166.7 mg、85.3 %の収率)を得た。

30

40

【0294】

NMR分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ 9.85(d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 8.80(s, 1H), 7.44(d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.39(q, $J = 14.2$ Hz, 2H), 2.62(s, 3H), 2.58(s, 3H), 1.43(t, $J = 7.6$ Hz, 3H); ^{13}C NMR(100 MHz, CDCl_3) δ 185.4, 159.1, 140.2, 134.6, 131.8, 131.6, 129.5, 129.2, 128.5, 128.3, 126.4, 125.4, 123.8, 121.8, 121.6, 119.9, 114.8, 111.7, 55.7, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 273.3, found: 274.1.

【0295】

50

I G - B : I G - E (1 6 6 . 7 m g 、 0 . 6 1 0 m m o l) が含まれているメタノール (5 m L) に K O H (1 . 3 7 g 、 2 4 . 4 m m o l) を添加した後、室温で一晩撹拌した。反応混合物に 6 N H C l を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オープンで乾燥させて、褐色固体の化合物 I G - A を得た。

【 0 2 9 6 】

得られた化合物 I G - A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、I G - A が含まれている DMF (1 0 . 0 m L) にソジウムバイカーボネート (5 1 . 2 m g 、 1 . 8 3 m m o l) を添加し、および N B S (1 0 8 . 5 m g 、 0 . 6 4 m m o l) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で 1 2 時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を D C M で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 5 - e t h y l a c e t a t e 4 0 %) で精製して、黄色固体の化合物 I G - B (1 3 5 . 5 m g 、 7 9 . 3 % の収率) を得た。

【 0 2 9 7 】

N M R 分析の結果は下記の通りである。

¹H NMR (400 M H z , C D C l ₃) , δ 9.65 (d , J = 7.4 H z , 1 H) , 8.00 (s , 1 H) , 7.49 (s , 1 H) , 7.32 (d , 7.4 H z) , 2.63 (s , 3 H) , 2.53 (s , 3 H) ; ¹³C NMR (100 M H z , C D C l ₃) , δ 195.2 , 187.1 , 134.4 , 131.7 , 128.0 , 124.8 , 124.1 , 119.1 , 111.8 , 93.6 , 27.9 , 26.6 ; L R M S (E S I) m / z c a l c d f o r C ₁₂H ₁₀BrNO ₂ [M + N a] ⁺ : 280.1 , f o u n d : 280.0 .

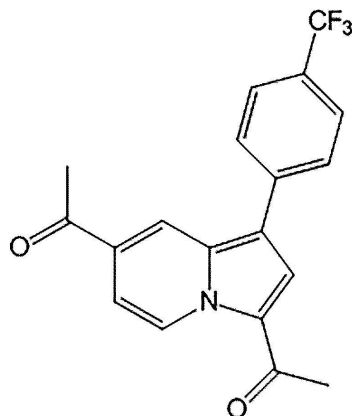
【 0 2 9 8 】

実施例 7 6 - 2 : 化合物 7 8 の製造

I G - B (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を含み、DMF および水が 1 0 : 1 で混合されている溶液に、4 - トリフルオロフェニルボロン酸 (5 0 . 7 1 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 0 . 5 8 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) およびソジウムカーボネート (4 7 . 1 3 m g 、 0 . 4 5 m m o l) を添加した後、1 0 0 で 8 時間撹拌した。反応完了後、T L C でモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質を D C M で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 5 - e t h y l a c e t a t e 4 0 %) で精製して、黄色固体の化合物 7 8 (2 9 . 9 m g 、 9 7 . 2 % の収率) を得た。

【 化 1 0 8 】

[化合物 7 8]



【 0 2 9 9 】

製造された化合物 7 8 の物性は下記の通りである。

¹H NMR (400 M H z , C D C l ₃) δ 9.86 (d , J = 7.6 H z , 1 H) , 8.36 (s , 1 H) , 7.77 (d , J = 8.4 H z , 2 H) , 7.70 (d , J = 12.0 H z , 3 H) , 7.42 (d d , J = 8.0 H z , 2.0 H z , 1 H) , 2.6 6 (s , 3 H) , 2.64 (s , 3 H) ; ¹³C NMR (100 M H z , C D C l ₃) δ 195.5 , 187.9 , 156.9 , 1

37.8, 134.0, 132.1, 129.5, 129.1, 128.4, 126.3 (2), 125.7, 124.4, 123.1, 123.0, 119.8, 119.1, 112.1, 28.1, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{19}H_{15}F_3NO_2$ [$M+H$] $^+$: 346.10; found: 346.10.

【 0 3 0 0 】

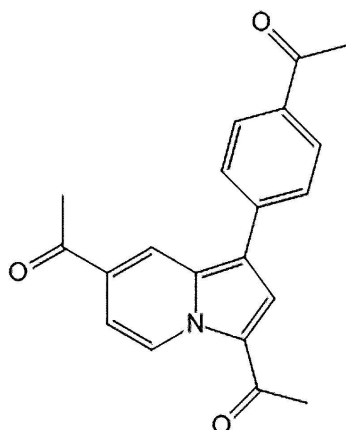
実施例 77 : 化合物 79 の製造

実施例 76 - 2 において、IG - B (25 . 0 mg、0 . 089 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (43 . 78 mg、0 . 27 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20 . 58 mg、0 . 018 mmol) およびソジウムカーボネート (47 . 13 mg、0 . 45 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 76 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (27 . 6 mg、97 . 2 % の収率) を製造した。

10

【 化 1 0 9 】

[化合物 79]



20

【 0 3 0 1 】

製造された化合物 79 の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 6.6 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.70 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 7.2 Hz, 2.0 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.64 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 197.5, 195.5, 187.9, 139.0, 135.7, 134.1, 132.1, 129.4, 128.5, 128.1, 124.4, 123.1, 120.1, 119.3, 112.1, 28.1, 27.1, 26.7; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{20}H_{18}NO_3$ [$M+H$] $^+$: 320.12; found: 320.10.

30

【 0 3 0 2 】

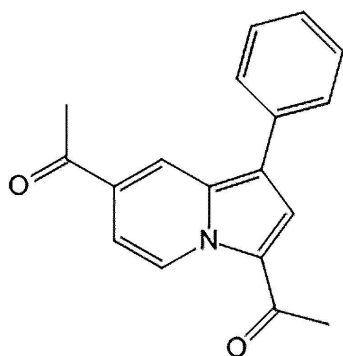
実施例 78 : 化合物 80 の製造

実施例 76 - 2 において、IG - B (25 . 0 mg、0 . 089 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、フェニルボロン酸 (32 . 56 mg、0 . 27 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (20 . 58 mg、0 . 018 mmol) およびソジウムカーボネート (47 . 13 mg、0 . 45 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 76 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (23 . 5 mg、95 . 4 % の収率) を製造した。

40

【化 1 1 0】

[化合物 8 0]



10

【 0 3 0 3】

製造された化合物 8 0 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.82 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 6.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.51 (dt, J = 7.2 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 187.8, 134.1, 133.9, 131.6, 129.3, 128.3, 128.2, 127.4, 124.1, 122.9, 121.7, 119.8, 111.7, 28.1, 26.7; HRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.1181; found: 278.1176.

20

【 0 3 0 4】

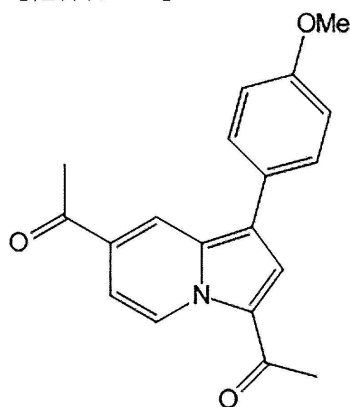
実施例 7 9 : 化合物 8 1 の製造

実施例 7 6 - 2 において、I G - B (25.0 mg、0.089 mmol) を含み、DMF および水が 10 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (40.57 mg、0.27 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (20.58 mg、0.018 mmol) およびソジウムカーボネート (47.13 mg、0.45 mmol) を添加したことを除き、前記実施例 7 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (26.5 mg、96.9% の収率) を製造した。

【化 1 1 1】

30

[化合物 8 1]



40

【 0 3 0 5】

製造された化合物 8 1 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 7.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 195.6, 187.7, 159.1, 133.8, 131.3, 129.4, 128.1, 126.5, 124.0, 122.6, 121.6, 119.9, 114.8, 111.5, 55.7, 28.0, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for

50

$C_{19}H_{18}NO_3$ $[M+H]^+$: 308.12; found: 308.10.

【 0 3 0 6 】

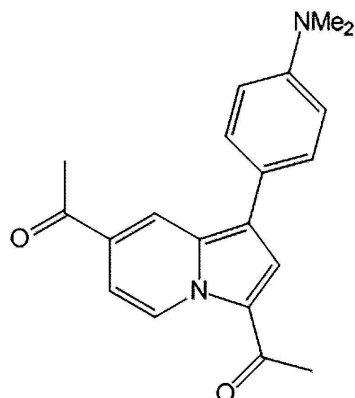
実施例 8 0 : 化合物 8 2 の製造

実施例 7 6 - 2 において、I G - B (2 5 . 0 m g 、 0 . 0 8 9 m m o l) を含み、D M F および水が 1 0 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ) フェニルボロン酸 (4 4 . 0 6 m g 、 0 . 2 7 m m o l) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 0 . 5 8 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) およびソジウムカーボネート (4 7 . 1 3 m g 、 0 . 4 5 m m o l) を添加したことを除き、前記実施例 7 6 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (2 6 . 9 m g 、 9 4 . 8 % の収率) を製造した。

【 化 1 1 2 】

10

[化合物 8 2]



20

【 0 3 0 7 】

製造された化合物 8 2 の物性は下記の通りである。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.64 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 195.7, 187.7, 149.9, 133.8, 131.0, 129.1, 128.0, 124.0, 122.4, 122.3, 122.0, 121.6(2), 120.3, 113.2, 111.4, 111.2, 40.9, 28.1, 26.6; LRMS (ESI) m/z calcd for $C_{20}H_{21}N_2O_2$ $[M+H]^+$: 321.15; found: 321.15.

30

【 0 3 0 8 】

実施例 8 1 : 化合物 8 3 の製造

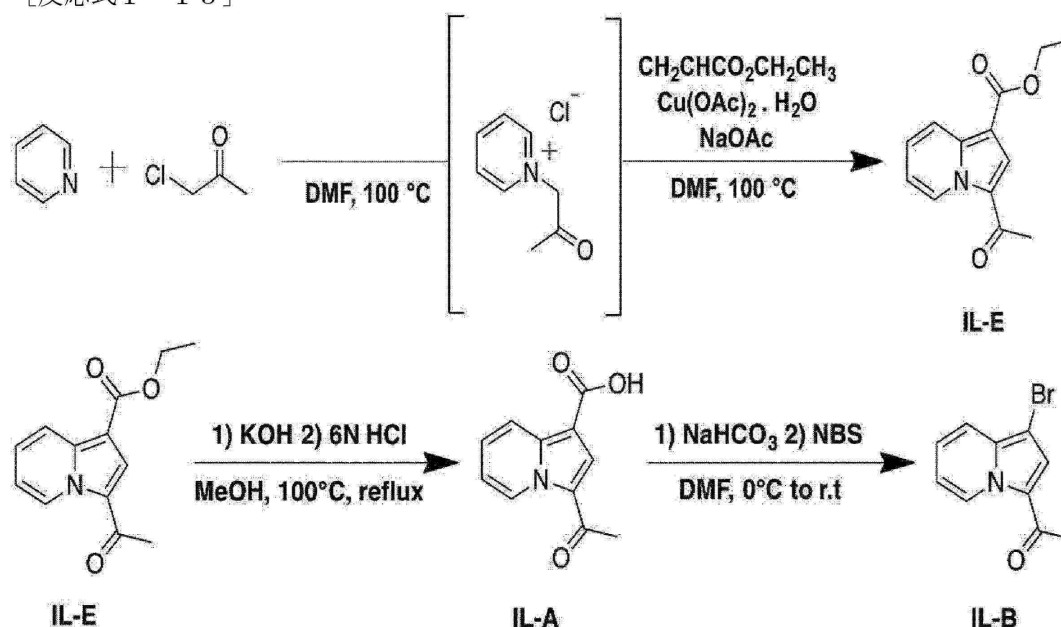
実施例 8 1 - 1 : 1 - (1 - b r o m o i n d o l i z i n - 3 - y l) e t h a n o n e の製造 (I L - B)

40

50

【化 1 1 3】

[反応式 1 - 1 5]



10

【 0 3 0 9】

IL - E : 前記反応式 1 - 1 5 のように合成し、具体的には、ピリジン (5 6 4 μL 、7 . 0 0 mmol) およびクロロアセトン (chloroacetone、5 8 5 μL 、7 . 3 5 mmol) が含まれている DMF (1 5 . 0 mL) を、1 0 0 で一晩撹拌した後、エチルアクリレート (3 7 3 μL 、3 . 5 0 mmol)、銅 (II) アセテートモノハイドレート (2 . 0 9 g、1 0 . 5 mmol) およびソジウムアセテート (1 . 7 2 g、2 1 . 0 mmol) を添加して、1 0 0 で 1 6 時間撹拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、銅アセテートをセライトパッドを通した濾過によって除去し、生成された濾過液を真空中で濃縮させた。生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc が含まれているヘキサン 1 ~ 1 5 %) で精製して、黄色固体の化合物 IL - E (6 3 3 mg、2 . 7 3 mmol、8 5 . 0 % の収率) を得た。

20

30

【 0 3 1 0】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ 9.88 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.39 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.2 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 187 . 6, 164.0, 139.2, 129.1, 127.2, 126.2, 122.7, 119.4, 115.2, 105.8, 60.3, 27 . 6, 14.9 ; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 231.1, found : 232.1.

【 0 3 1 1】

IL - B : IL - E (6 3 3 mg、2 . 7 3 mmol) が含まれているメタノール (2 0 mL) に KOH (6 . 1 4 g、1 0 9 mmol) を添加した後、室温で 4 時間撹拌した。反応混合物に 6 N HCl を添加して酸性化させた後、生成された固体を濾過により得た後、水で洗浄し、乾燥オーブンで乾燥させて、白色固体の化合物 IL - A を得た。

40

【 0 3 1 2】

得られた化合物 IL - A は追加の精製なく直ちに次のステップに使用し、IL - A が含まれている DMF (1 0 . 0 mL) にソジウムバイカーボネート (6 8 8 mg、8 . 1 9 mmol) を添加し、および NBS (2 . 1 8 g、1 2 . 3 mmol) を 0 で部分的に添加した。前記反応混合物を常温で 1 2 時間撹拌した後、生成された粗生成物を水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4

50

上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 8 - e t h y l a c e t a t e 1 2 %) で精製して、黄色固体の化合物 I L - B (4 7 7 m g 、 2 . 0 m m o l 、 7 3 . 4 % の収率) を得た。

【 0 3 1 3 】

NMR 分析の結果は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.22 (q, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.91 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 185.5, 135.4, 127.9, 124.0, 123.8, 121.9, 116.5, 113.9, 88.5, 27.1; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{BrNO}[\text{M}+\text{Na}]^+$: 237.0, found: 238.0.

10

【 0 3 1 4 】

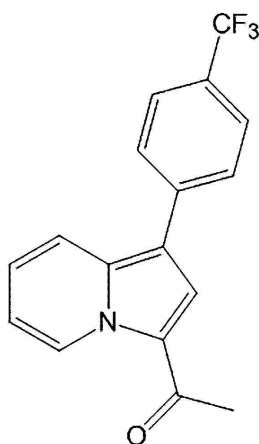
実施例 8 1 - 2 : 化合物 8 3 の製造

I L - B (2 1 . 7 m g 、 0 . 0 9 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - トリフルオロフェニルボロン酸 (6 9 . 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 m g 、 2 0 . 0 m o l %) およびソジウムカーボネート (3 9 . 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) を添加した後、100 で 10 時間撹拌した。反応完了後、TLC でモニタリングした後、水で洗浄し、有機物質を DCM で 3 回抽出した。抽出した有機物質を合わせた後、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた後、濃縮させた。濃縮された有機相をシリカ - ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (E A : H e x a n e = 1 : 4 - e t h y l a c e t a t e 2 5 %) で精製して、黄色固体の化合物 8 3 (2 4 . 4 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 8 9 . 3 % の収率) を得た。

20

【 化 1 1 4 】

[化合物 8 3]



30

【 0 3 1 5 】

製造された化合物 8 3 の物性は下記の通りである。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.95 (dt, $J = 6.9$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.8, 138.4, 135.7, 129.0, 128.1, 127.8, 125.8, 125.8, 125.6, 125.1, 122.8, 122.6, 117.1, 115.5(2), 114.4, 27.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.09; found: 304.05.

【 0 3 1 6 】

実施例 8 2 : 化合物 8 4 の製造

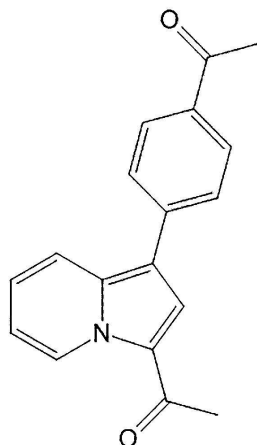
実施例 8 1 - 2 において、I L - B (2 5 . 8 m g 、 0 . 1 0 m m o l) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - アセチルフェニルボロン酸 (7 1 . 0

50

mg、0.43 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(231 mg、20.0 mol%)およびソジウムカーボネート(46.0 mg、0.43 mmol)を添加し、100 で12時間攪拌し、濃縮された有機相をシリカ-ゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(EA:Hexane = 1:5-ethyl acetate 20%)で精製したことを除き、前記実施例81と同様の方法でインドリジン誘導体化合物(19.0 mg、0.06 mmol、63.4%の収率)を製造した。

【化115】

[化合物84]



10

20

【0317】

製造された化合物84の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 7.23 (dt, J = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.93 (dt, J = 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.61 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.5, 186.9, 139.9, 135.7, 134.9, 129.1, 127.6, 127.5, 125.3, 122.9, 122.8, 117.5, 115.7, 114.5, 27.7, 27.0; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 278.11; found: 278.14.

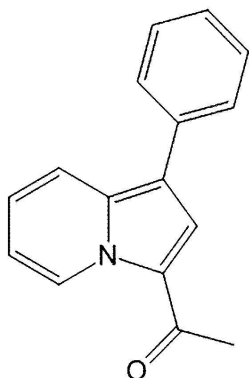
【0318】

実施例83：化合物85の製造

実施例81-2において、IL-B(54.4 mg、0.23 mmol)を含み、DMFおよび水が2:1で混合されている溶液に、フェニルボロン酸(111 mg、0.91 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(231 mg、20.0 mol%)およびソジウムカーボネート(97.0 mg、0.91 mmol)を添加し、100 で9時間攪拌したことを除き、前記実施例81と同様の方法でインドリジン誘導体化合物(66.8 mg、0.28 mmol、100%の収率)を製造した。

【化116】

[化合物85]



40

50

【 0 3 1 9 】

製造された化合物 8 5 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.91 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 4.4$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.2, 135.2, 134.4, 128.5, 128.4, 127.6, 126.2, 124.0, 122.2, 122.0, 117.2, 116.7, 113.7, 27.2; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236.10; found: 236.10.

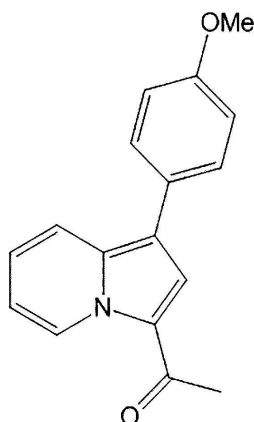
【 0 3 2 0 】

実施例 8 4 : 化合物 8 6 の製造

実施例 8 1 - 2 において、IL - B (2 0 . 3 mg、0 . 0 8 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - メトキシフェニルボロン酸 (5 2 . 0 mg、0 . 3 4 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 mg、2 0 . 0 mmol %) およびソジウムカーボネート (3 6 . 0 mg、0 . 3 4 mmol) を添加し、100 で 1 3 時間撹拌したことを除き、前記実施例 8 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (1 3 . 3 mg、0 . 0 5 mmol、6 2 . 6 % の収率) を製造した。

【 化 1 1 7 】

[化合物 8 6]



【 0 3 2 1 】

製造された化合物 8 6 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.16 (dt, $J = 7.7$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.01 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 6.9$ Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.60 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.4, 158.3, 135.5, 129.0, 128.7, 127.2, 124.0, 122.2, 117.5, 116.8, 114.3, 113.9, 55.5, 27.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.11; found: 266.10.

【 0 3 2 2 】

実施例 8 5 : 化合物 8 7 の製造

実施例 8 1 - 2 において、IL - B (2 7 . 5 mg、0 . 1 1 mmol) を含み、DMF および水が 2 : 1 で混合されている溶液に、4 - (ジメチルアミノ)フェニルボロン酸 (7 6 . 0 mg、0 . 4 6 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (2 3 1 mg、2 0 . 0 mmol %) およびソジウムカーボネート (4 9 . 0 mg、0 . 4 6 mmol) を添加し、100 で 1 1 時間撹拌したことを除き、前記実施例 8 1 と同様の方法でインドリジン誘導体化合物 (1 2 . 5 mg、0 . 0 4 mmol、4 0 . 8 % の収率) を製造した。

10

20

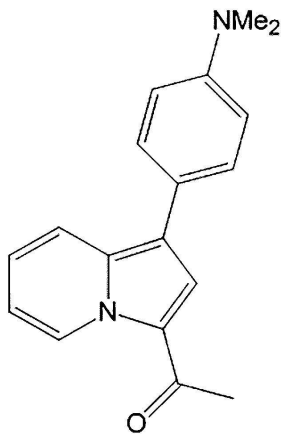
30

40

50

【化 1 1 8】

[化合物 8 7]



10

【0 3 2 3】

製造された化合物 8 7 の物性は下記の通りである。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.00 (s, 6H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 186.2, 149.3, 135.5, 128.7, 123.7, 122.8, 122.0, 121.9, 117.7, 117.5, 113.8, 113.0, 40.8, 27.5; LRMS (ESI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 279.14; found: 279.15.

20

【0 3 2 4】

実験方法

細胞培養および試薬

ヒト単細胞株 THP - 1 WT および STING KO 細胞株は Invivogen から購入した。細胞は 10 % ウシ胎児血清 (fetal bovine serum、FBS、Hyclone) を含む 1X RPMI 1640、2.05 mM L - グルタミン (hyclone) および 1 % ペニシリン (cornning) を含有する培養液で 37 °C、5 % CO_2 、加湿インキュベータで培養された。

30

ルシフェラーゼレポーター分析 (Luciferase reporter assay)

免疫反応確認のために、THP - 1 細胞は 384 - ウェルプレート (Grenier) に位置し、個別化合物および cGAMP (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を処理し、24 時間後に ISRE 活性を分析した。ルシフェラーゼレポーター遺伝子シグナルを確認するために、細胞培養上澄液を用いて QUANTI - Luc assay (Invivogen) を行った。蛍光シグナルは TECAN micro plate reader SPARK を用いて測定し、結果は DMSO control を用いて正規化した。

【0 3 2 5】

細胞生存性検査 (Cell viability assay)

細胞は Cell Titer Clo (CTG、Promega) を用いて分析した。吸光度は TECAN micro plate reader SPARK を用いて測定した。結果は DMSO control を用いて正規化した。

40

【0 3 2 6】

ELISA 分析

サイトカインレベルは ELISA 分析で確認した。THP - 1 細胞は 96 - ウェル U bottom plate に位置させ、化合物および cGAMP (1 $\mu\text{g}/\text{ml}$) と 24 時間処理後に試験した。培養後、細胞上澄液を回収し、ヒト IFN β および IP - 10 を ELISA 分析で確認した。

【0 3 2 7】

RT - qPCR による遺伝子発現分析 (Gene expression analysis)

50

is by real-time quantitative PCR)

遺伝子発現確認のために、THP-1細胞を24-ウェルプレート(SPL)に位置し、本発明の化合物およびcGAMP(1μg/ml)を6時間処理した。培養後の細胞はRNA分離のためにNucleoSpin RNA Plus(MN)を用いて培養した。IFNB、CXCL10、IFIT3、ISG15、IRF7およびOAS1のmRNAの発現レベルはIQ SYBR Green Supermix(Bio-Rad)を用いてreal-time qPCR(CFX96 Real-Time PCR Detection System、Bio-Rad)によって測定した。GAPDHはサイトカインmRNAレベルを正規化するために、ハウスキーピング遺伝子として用いた。

【0328】

ウェスタンブロット分析(Western blot analysis)

細胞はプロテアーゼおよびホスフェート抑制剤カクテル(TERMO)およびBenzonase Nuclease(SIGMA)を含有するRIPAバッファーで培養および溶解された。遠心分離後、上澄液を得ており、BCA protein assay kit(HERMO)を用いてタンパク質量を測定した。細胞溶解物はアクリルアミドゲルを用いてSDS-PAGEで分析した。SDS-PAGE後にタンパク質はPVDFメンブレンに移し、5%BSAでブロックした後、TBSTで洗浄した。メンブレンはそれぞれの一次抗体(anti-STING、anti-pSTING、anti-TBK、anti-pTBK、anti-IRF3、anti-pIRF3、anti-STAT1、anti-pSTAT1およびanti-actin)と共に4で一晩培養した。TBSTで洗浄後、HRP-結合二次抗体を常温で1時間処理した。この膜はTBSTによって洗浄され、ECL溶液(HERMO)処理した。化学的蛍光イメージはChemidoc(Bio-rad)で撮影した。

【0329】

生体内の化合物42の抗癌活性(Anticancer activity of Compound 42 in vivo)

8週齢雌マウスであるBALB/cマウス(DBL)を実験に使用し、右脇腹にビヒクル(vehicle)としてPBSを含む 0.5×10^6 4T1腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍移植後、腫瘍サイズが約 100 mm^3 に到達した時、マウスをそれぞれのグループがN=4(ビヒクルN=1)から構成された処理グループ(treatment group)にランダム化した後、化合物を投与した。腫瘍細胞注射後5日目に、化合物またはビヒクルを静脈内注射(20mg/kg)またはビヒクル(5%DMSO、PBS中の5%Tween80)で投与した。2'-3'-cGAMP(Invivogen)を腫瘍内注射(PBS中の2μg)で注射した。化合物42は毎日1回注射し、cGAMPは4日に1回注射した。腫瘍および体重測定はそれぞれデジタルキャリパー(digital calipers)と体重計を用いて行われた。腫瘍体積は下記数式1を用いて推定した：

【数1】

腫瘍体積=(長さ×幅²)/2

腫瘍体積=(長さ×幅²)/2

腫瘍体積が約 2000 mm^3 に到達した時、マウスを安楽死させた。

【0330】

BALB/cマウスにIVおよびPO投与後の、化合物42のPKプロファイル分析(PK profiles of Compound 42 after IV and PO administrations to BALB/c mouse)

化合物42の薬物動態学(pharmacokinetics)および経口生体利用率(oral bioavailability)は、マウスに単一静脈(single intravenous、IV)注射および経口投与(oral administration、PO)して調べた。下記図8に示されるように、各投与経路あたり6個の時間ポ

10

20

30

40

50

イント（４時間、８時間、１２時間、１６時間、２０時間、２４時間）ごとに採血して、血液中の化合物量をＬＣ／ＭＳで分析した。

【０３３１】

実験結果および分析

インドリジン誘導体の発掘結果

インドリジン誘導体８６種に対して非常に小用量のｃＧＡＭＰ（１μｇ／ｍｌ）を併用投与して処理した時、ＩＳＲＥ ｒｅｐｏｒｔｅｒ ａｓｓａｙによるＴＨＰ－１細胞での免疫反応をＩＳＲＥ ｒｅｐｏｒｔｅｒ ｇｅｎｅ ａｓｓａｙにより確認し、併用投与による細胞毒性も追加的に確認した（表１）。すべての結果はｃＧＡＭＰのみ投与したｒｅｐｏｒｔｅｒ ａｓｓａｙの結果に対してｎｏｒｍａｌｉｚａｔｉｏｎして比較した。その結果、最も併用投与効能が高く、毒性がないインドリジン誘導体化合物４２を以下に使用した。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

化合物	Normalized RU (a)	Normalized Cell viability (b)
化合物1	1.46	1.10
化合物2	1.42	1.03
化合物3	1.40	1.04
化合物4	1.33	1.05
化合物5	1.58	1.05
化合物6	1.38	1.19
化合物7	1.54	1.20
化合物8	1.18	1.06
化合物9	1.21	1.03
化合物10	1.67	1.21
化合物11	2.02	1.16
化合物12	1.31	1.25
化合物13	1.62	1.14
化合物14	1.48	1.30
化合物15	1.18	1.17
化合物16	1.66	1.22
化合物17	1.45	1.29
化合物18	1.85	1.17
化合物19	1.58	1.29
化合物20	1.46	1.05
化合物21	1.86	1.19
化合物22	1.31	1.09
化合物23	1.23	1.11
化合物24	1.33	1.21
化合物25	1.75	1.12
化合物26	1.60	1.21
化合物27	1.18	1.17
化合物28	1.69	1.13
化合物29	1.00	1.20
化合物30	1.33	1.26
化合物31	3.42	1.33
化合物32	2.91	1.11

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

化合物33	2. 18	1. 22
化合物34	1. 52	1. 26
化合物35	2. 22	1. 26
化合物36	3. 37	1. 27
化合物37	1. 62	1. 25
化合物38	1. 77	1. 34
化合物39	1. 47	1. 18
化合物40	1. 09	1. 17
化合物41	3. 85	1. 25
化合物44	0. 89	1. 24
化合物43	1. 08	1. 13
化合物42	9. 32	1. 20
化合物45	1. 28	1. 22
化合物46	1. 08	1. 25
化合物47	1. 15	1. 12
化合物48	1. 37	1. 18
化合物49	1. 17	1. 21
化合物50	1. 18	1. 30
化合物51	6. 08	1. 32
化合物52	1. 61	1. 15
化合物53	1. 30	1. 18
化合物54	1. 51	1. 16
化合物55	1. 65	1. 24
化合物56	1. 40	1. 23
化合物57	0. 93	1. 40
化合物58	0. 66	1. 01
化合物59	1. 27	1. 09
化合物60	1. 25	1. 28
化合物61	1. 98	1. 11
化合物62	2. 86	1. 23
化合物63	2. 08	0. 98
化合物64	1. 13	1. 24
化合物65	1. 13	1. 25

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

化合物66	1. 16	1. 32
化合物67	2. 03	1. 34
化合物68	3. 16	1. 17
化合物69	2. 47	1. 19
化合物70	1. 21	1. 19
化合物71	0. 96	1. 01
化合物73	1. 54	0. 78
化合物74	2. 06	0. 75
化合物75	1. 76	1. 25
化合物76	2. 02	1. 14
化合物77	1. 24	1. 28
化合物78	2. 43	0. 46
化合物79	3. 80	1. 19
化合物80	1. 98	1. 22
化合物81	2. 27	1. 17
化合物82	2. 57	1. 16
化合物83	0. 98	1. 22
化合物84	2. 37	1. 10
化合物85	2. 90	1. 22
化合物86	2. 46	1. 22
化合物87	2. 59	1. 30

10

20

(a) Relative unit of ISRE reporter signal. Normalized response using DMSO as a control.
 (b) Normalized THP-1 cell viability. RU and cell viability were measured by treatment with 20 μ M of each compound

30

【0332】

STING 依存性の確認

図1から確認されるように、WT細胞株では効果的に併用投与効能が増大するのに対し、STING KO細胞株では全く効果が現れないことを確認し、この効果は濃度依存的に作用することを確認した。

【0333】

したがって、化合物42は、濃度 - 依存的にSTING - 依存的に作用して、cGAMPによるISRE signalを非常に効果的に増大させることを証明した。

40

【0334】

一方、図2から確認されるように、化合物42とcGAMPとの併用投与が細胞に毒性を及ぼさないことを確認した。

【0335】

併用投与によるサイトカイン発現の確認

図3から確認されるように、ISRE reporter gene assayだけでなく、ELISAを利用したIFN- β 、IP-10のようなcGAMPによって分泌する親 - 免疫反応性サイトカインの量を測定した結果、化合物42とcGAMPとの併用投与処理時、cGAMPのみ投与した時より濃度依存的にサイトカイン分泌が非常に効果的に増加することを確認し、化合物42のみ処理した時は免疫反応性がないことを確認した。

50

【 0 3 3 6 】

Type I IFNシグナル伝達関連遺伝子発現の確認

図 4 から確認されるように、化合物 4 2 の処理によって c G A M P が誘導する I F N B を含む I P - 1 0 、 I S G 1 5 、 I R F 7 、 I F I T 3 、 O A S 1 など多様なインターフェロン刺激誘導遺伝子 (I n t e r f e r o n s t i m u l a t e d g e n e 、 I S G) の発現が著しく増加することを確認して、化合物 4 2 が効果的に c G A M P によって誘導される t y p e I I F N 免疫反応を促進させることを確認した。

【 0 3 3 7 】

T B K 、 I R F 3 、 S T A T 1 の活性の確認 (ウェスタンブロット)

図 5 から確認されるように、化合物 4 2 は c G A M P によって誘導される S T I N G と T B K の下位シグナル伝達体系である I R F 3 のリン酸化と S T A T 1 のリン酸化を増加させて併用投与効能を示す機序を示すことを証明した。

10

【 0 3 3 8 】

S T I N G 経路活性治療物質と活性の比較

図 6 から確認されるように、S T I N G の経路活性治療物質として知られている E N P P 阻害剤 M V 6 5 8 化合物と化合物 4 2 の S T I N G 依存的免疫反応活性化程度を比較した結果、化合物 4 2 が優れた活性を示すことを証明した。

【 0 3 3 9 】

生体内抗癌活性の確認

図 7 から確認されるように、化合物 4 2 と c G A M P との併用投与処理時、c G A M P のみ投与した時より腫瘍体積 (t u m o r v o l u m e) が効果的に減少して、生体内に抗癌活性を示すことを証明した。

20

【 0 3 4 0 】

P K プロファイルの確認

図 8 、下記表 2 および表 3 から確認されるように、I V 投与および P O 投与が可能であることを証明した。具体的には、I V 5 m p k の投与による半減期は約 7 . 7 6 時間となり、C_{max} は 2 7 4 7 n g / m l 、A U C_∞ は 3 7 0 4 n g / m l となった。特に、I V 投与後、正常状態での平均分布体積 (m e a n v o l u m e o f d i s t r i b u t i o n a t s t e a d y s t a t e ; V_{ss}) は 1 0 . 1 5 L / k g であり、平均血液クリアランス (m e a n b l o o d c l e a r a n c e) は 2 2 . 6 6 m L / m i n / k g であった。一方、P O 2 0 m p k 投与の場合、1 1 . 6 時間の半減期と C_{max} は 2 2 4 n g / m l 、A U C_∞ は 3 0 3 1 n g / m l となり、約 1 8 % の経口生体利用率 (o r a l b i o a v a i l a b l i t y) を示した。これにより静脈投与および経口投与の可能性を確認した。

30

40

50

【表 2】

Compound 42(ng/ml)						
IV						
IV Time (h)	101	102	103	Mean IV	SD	CV (%)
0.083	2592.660	2724.650	2922.650	2746.65	± 166.09	6.05
0.25	1522.940	1228.390	1506.240	1419.19	± 165.45	11.66
0.50	802.916	741.777	916.427	820.37	± 88.62	10.80
1.00	378.601	319.272	350.728	349.53	± 29.68	8.49
4.00	97.936	129.441	94.754	107.38	± 19.17	17.86
24.00	29.232	45.260	30.044	34.85	± 9.03	25.91
PO						
PO Time (h)	201	202	203	Mean PO	SD	CV (%)
0.25	75.287	114.648	79.841	89.93	± 21.53	23.94
0.50	139.403	164.520	165.563	156.50	± 14.81	9.46
1.00	211.100	232.437	230.000	224.51	± 11.68	5.20
3.00	149.437	155.307	179.295	161.35	± 15.82	9.80
6.00	98.657	123.919	111.651	111.41	± 12.63	11.34
24.00	38.995	37.325	50.885	42.40	± 7.39	17.44

* ND = Not determined (Parameters not determined due to inadequately defined terminal elimination phase)

BQL = Below the lower limit of quantitation (LLOQ)

If the adjusted rsq (linear regression coefficient of the concentration value on the terminal phase) is less than 0.9, $T_{1/2}$ might not be accurately estimated.

If the % $AUC_{Extra} > 20\%$, AUC_{0-inf} , Cl , MRT_{0-inf} and Vd_{ss} might not be accurately estimated.

If the % $AUMC_{Extra} > 20\%$, MRT_{0-inf} and Vd_{ss} might not be accurately estimated.

The adjusted linear regression coefficient of the concentration value on the terminal phase is less than 0.9, $T_{1/2}$ might not be accurately estimated.

a: Bioavailability (%) was calculated using AUC_{0-inf} (% $AUC_{Extra} < 20\%$) or AUC_{0-last} (% $AUC_{Extra} > 20\%$) with nominal dose

10

20

30

40

50

【表 3】

G1 Animal No.	Administration Route	Dose Level mg/kg	HL ₁ lambda ₂ (h)	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF_obs} (h*ng/mL)	MRT _{last} (h)	MRT _{INF_obs} (h)	C ₀ (ng/mL)	V _{ss_obs} (mL/kg)	V _{z_obs} (mL/kg)	Cl _{obs} (mL/h/kg)
101	IV	5.0	6.03	0.083	0.083	2592.66	3164.01	3418.31	3.93	6.07	3377.42	8881.45	12724.81	1462.71
102	IV	5.0	9.47	0.083	0.083	2724.65	3542.76	4161.11	4.97	9.83	4048.20	11809.18	16416.27	1201.60
103	IV	5.0	7.79	0.083	0.083	2922.65	3195.55	3533.38	3.90	6.90	4063.09	9760.09	15912.00	1415.08
n		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
G1-Mean		5.0	7.76	0.083	0.083	2746.65	3300.77	3704.27	4.27	7.60	3830	10150.24	15017.70	1359.80
G1-SD		0.0	1.72	0.00	0.00	166.09	210.16	399.80	0.61	1.97	391.64	1502.35	2001.64	139.05

G2 Animal No.	Administration Route	Dose Level mg/kg	T _{1/2} (h)	T _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{INF_obs} (h*ng/mL)	MRT _{last} (h)	MRT _{INF_obs} (h)	F %
201	PO	20.0	11.62	1.000	211.10	2095.42	2749.20	7.66	15.53	15.87
202	PO	20.0	10.27	1.000	232.44	2406.25	2959.50	7.22	13.12	18.22
203	PO	20.0	12.77	1.000	230.00	2448.08	3385.50	8.04	17.56	18.54
n		3	3	3	3	3	3	3	3	3
G2-Mean		20.0	11.55	1.000	224.51	2316.58	3031.40	7.64	15.41	17.55
G2-SD		0.0	1.25	0.00	11.68	192.67	324.19	0.41	2.22	1.46

【 0 3 4 1 】

結論

上記の結果に基づき、本発明の化合物は、c G A M Pによって誘導されるS T I N GのT y p e I I F N関連先天免疫反応を非常に効果的に増大させることを確認し、本発明の化合物がS T I N Gの活性による先天免疫反応を誘導するための非常に効果的な併用投与薬物候補物質であることを確認した。また、別の実験で本発明の化合物のみを投与した時は、大して効果が現れないことを確認することにより、副作用が少ないことを期待することができる。さらに、本発明の化合物は、c G A M Pと併用投与されて、生体内の抗癌活性をより効果的に示すことを確認した。この結果により、免疫監視体系を回避した癌細

胞を治療するための S T I N G 拮抗剤の併用投与薬物としての可能性を立証した。

【 0 3 4 2 】

これまで本発明についてその好ましい実施例を中心に説明した。本発明の属する技術分野における通常の知識を有する者は本発明が本発明の本質的な特性を逸脱しない範囲で変形された形態で実現可能であることを理解することができる。そのため、開示された実施例は限定的な観点ではなく説明的な観点で考慮されなければならない。本発明の範囲は上述した説明ではなく特許請求の範囲に示されており、それと同等範囲内にあるすべての差異は本発明に含まれていると解釈されなければならない。

10

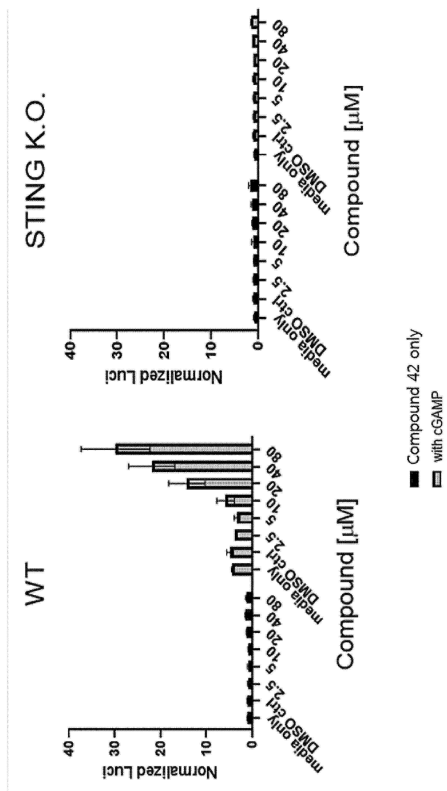
20

30

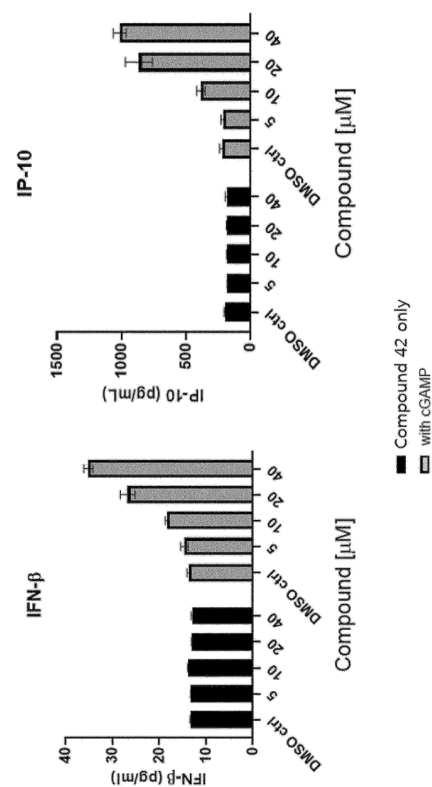
40

50

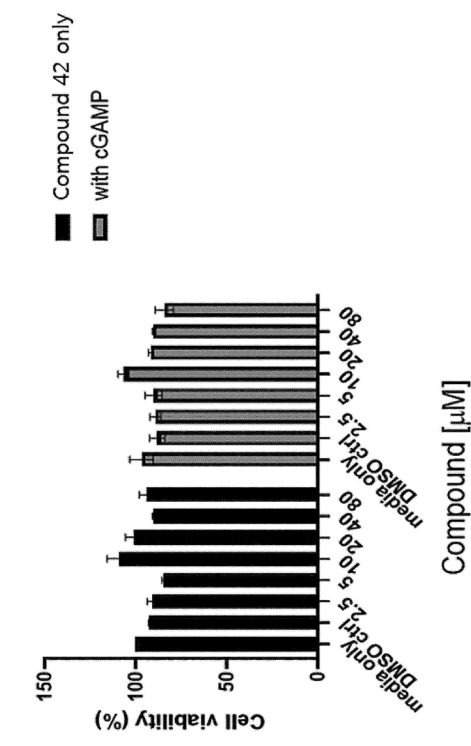
【図面】
【図 1】



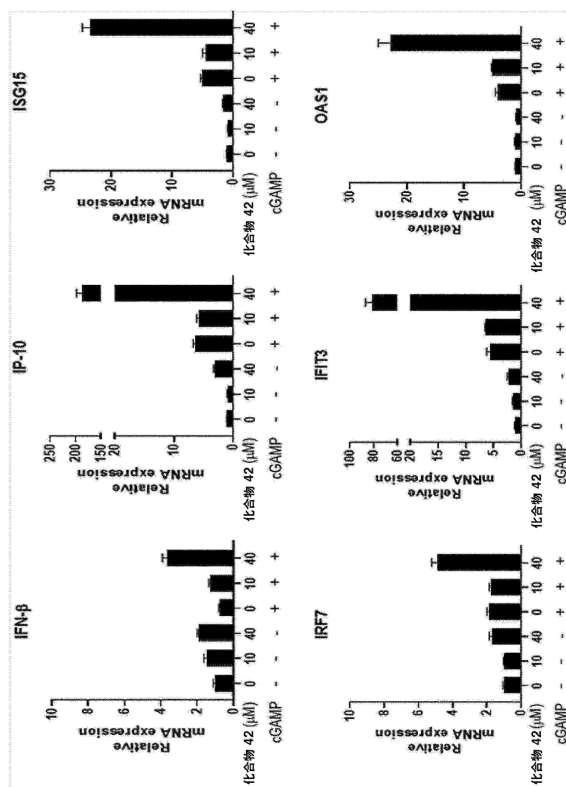
【図 3】



【図 2】



【図 4】



10

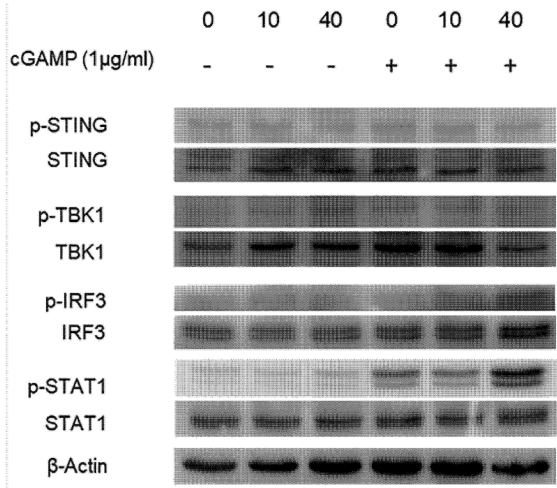
20

30

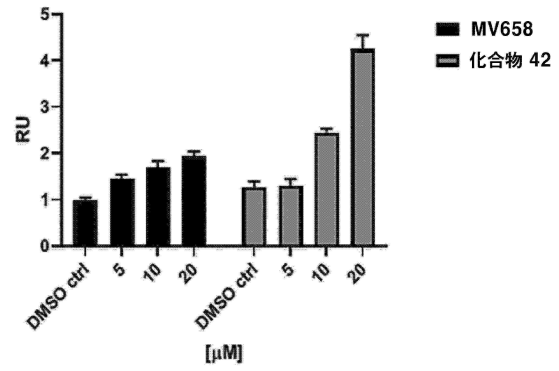
40

50

【 図 5 】

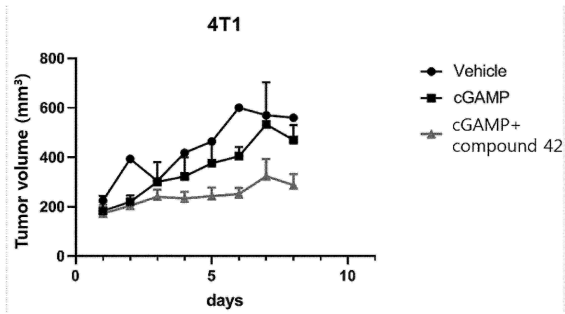


【 図 6 】

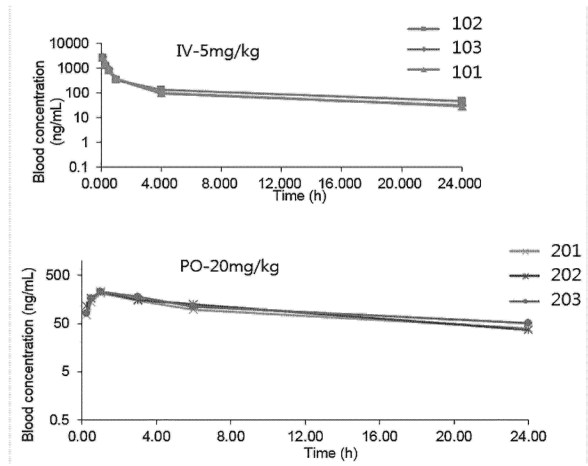


10

【 図 7 】



【 図 8 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

(74)代理人 100108453

弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364

弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400

弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 ウンハ・キム

大韓民国・ソウル・02794・ソンプク - グ・ウォルゴク - ロ・14 - ギル・26

(72)発明者 サンヒ・イ

大韓民国・ソウル・02794・ソンプク - グ・ウォルゴク - ロ・14 - ギル・26

(72)発明者 サン - キ・チェ

大韓民国・キョンギ - ド・16910・ヨンイン - シ・ギフン - グ・マブク - ロ・140

(72)発明者 ヒュンギ・キム

大韓民国・ソウル・08704・クワナク - グ・クワンチョン - ロ・19 - ギル・29

(72)発明者 ヒ・ラ・ジュン

大韓民国・キョンギ - ド・13565・ソンナム - シ・ブンダン - グ・イマエ - ロ・16

審査官 榎本 佳予子

(56)参考文献

韓国公開特許第10 - 2022 - 0063600 (KR, A)

韓国公開特許第10 - 2020 - 0058411 (KR, A)

韓国公開特許第10 - 2018 - 0066241 (KR, A)

国際公開第2020/075790 (WO, A1)

特表2018 - 501319 (JP, A)

ACS Sustainable Chemistry & Engineering, 5, 2017年, pp.9279-9285, DOI:10.1021/acssuschemeng.7b02241

Journal of Medicinal Chemistry, 59, 2015年, pp.1410-1424, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5b00209

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31 / 4 3 7

A 6 1 K 31 / 7 0 8 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 K 4 8 / 0 0

A 6 1 K 31 / 4 4 4

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

CAplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)