

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7535101号

(P7535101)

(45)発行日 令和6年8月15日(2024.8.15)

(24)登録日 令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 209/14 (2006.01)

C 0 7 D 209/14

C S P

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

請求項の数 12 (全49頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-516235(P2022-516235)

(86)(22)出願日 令和2年11月19日(2020.11.19)

(65)公表番号 特表2023-502838(P2023-502838
A)

(43)公表日 令和5年1月26日(2023.1.26)

(86)国際出願番号 PCT/KR2020/016372

(87)国際公開番号 WO2021/101268

(87)国際公開日 令和3年5月27日(2021.5.27)

審査請求日 令和5年8月9日(2023.8.9)

(31)優先権主張番号 10-2019-0148459

(32)優先日 令和1年11月19日(2019.11.19)

(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)

(73)特許権者 301040648

コーリア リサーチ インスティテュート

オブ ケミカル テクノロジー

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 , ユース

ン - ク , カジョン - ロ 1 4 1

(74)代理人 110002572

弁理士法人平木国際特許事務所

(72)発明者 リー , グァンホ

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユース

ン - ク , カジョン - ロ , 1 4 1

(72)発明者 キム , ジウォン

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユース

ン - ク , カジョン - ロ , 1 4 1

(72)発明者 チョ , ピュン チュル

大韓民国 ソウル 0 4 4 2 5 ヨンサン

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベンズアミド誘導体、そのための調製方法、及びベンズアミド誘導体を活性成分として含むがんの予防又は治療のための医薬組成物

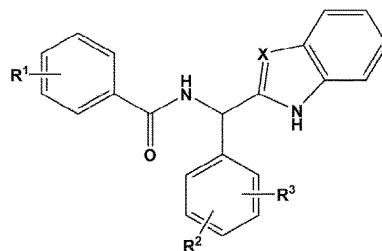
(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩:

【化1】

[式1]



(式1中、

R¹は、置換C₆~₁₂アリールであり、ここで、置換C₆~₁₂アリールは、N、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する非置換又は置換5~10員ヘテロシクロアルキルで置換されているC₆~₁₂アリールであり、置換5~10員ヘテロシクロアルキルは、C₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルキルカルボニル、-N

R^4R^5 、又は非置換の5～7員ヘテロシクロアルキル若しくはN、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する1以上の $C_1\sim 5$ 直鎖若しくは分岐アルキルで置換されている5～7員ヘテロシクロアルキルで置換されている5～10員ヘテロシクロアルキルであり、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素又は $C_1\sim 15$ 直鎖若しくは分岐アルキルであり、

R^2 はハロゲンであり、

R^3 は、-OH、又は $C_1\sim 15$ 直鎖若しくは分岐アルコキシであり、

Xは、=CH-又は=N-である)。

【請求項2】

R^1 は、置換 $C_6\sim 12$ アリールであり、

ここで、置換 $C_6\sim 12$ アリールは、N、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する非置換又は置換5～10員ヘテロシクロアルキルで置換されている $C_6\sim 12$ アリールであり、

置換5～10員ヘテロシクロアルキルは、 $C_1\sim 10$ 直鎖若しくは分岐アルキルカルボニル、- NR^4R^5 、又は非置換の6員ヘテロシクロアルキル若しくはN、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する1以上の $C_1\sim 3$ 直鎖若しくは分岐アルキルで置換されている6員ヘテロシクロアルキルで置換されている5～10員ヘテロシクロアルキルであり、 R^4 及び R^5 は、独立して、水素又は $C_1\sim 10$ 直鎖若しくは分岐アルキルであり、

R^2 はハロゲンであり、

R^3 は、-OH、又は $C_1\sim 10$ 直鎖又は分岐アルコキシであり、

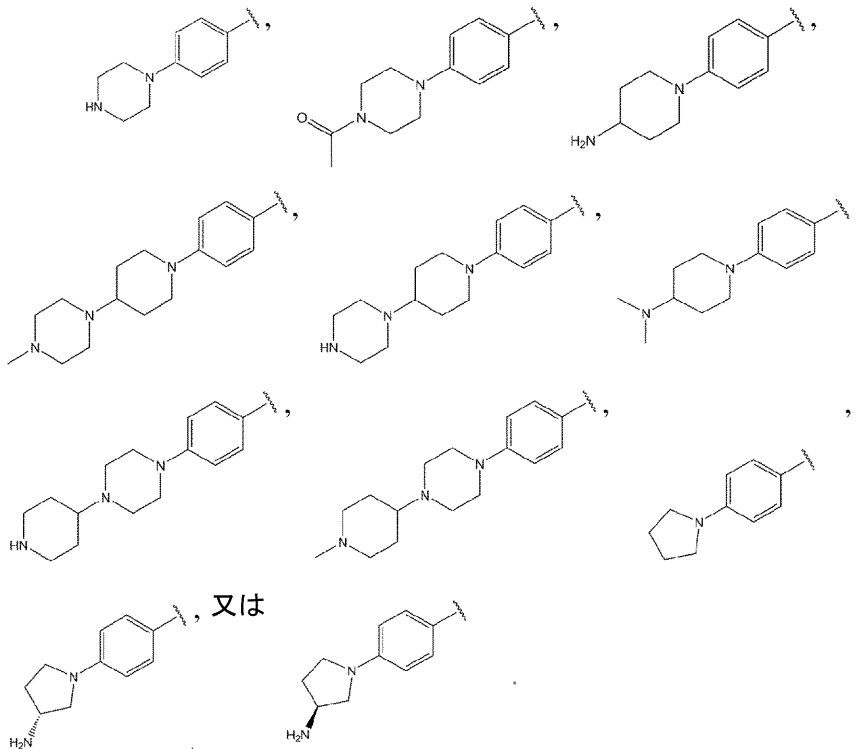
Xは、=CH-又は=N-である、

請求項1に記載の化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R^1 は、

【化2】



であり、

R^2 は、-F又は-Clであり、

R^3 は-OHであり、

Xは=CH-である、

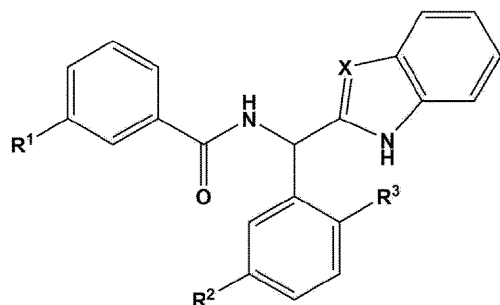
請求項1に記載の化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

式1によって表される化合物が、以下の式2によって表される化合物:

【化3】

[式2]



10

(式2中、

R¹、R²、及びR³は、独立して、請求項1の式1に定義される通りである)

である、請求項1に記載の化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項5】

式1によって表される化合物が、以下の化合物:

(1)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(2)(R)-4'-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(3)(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(4)(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

30

(5)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(6)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(7)(R)-4'-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(8)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(9)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

40

(10)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(11)4'-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(12)4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、及び

(13)4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 6】

がんの予防又は治療において使用するための、請求項1の式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物。

【請求項 7】

化合物が、EGFR(上皮成長因子受容体)変異を阻害してがんを予防又は治療する、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

EGFR(上皮成長因子受容体)変異が、EGFR L858R/T790M及びEGFR L858R/T790M/C797Sからなる群から選択される少なくとも1つである、請求項7に記載の医薬組成物。

10

【請求項 9】

がんが、偽粘液腫、肝内胆道がん、肝芽腫、肝臓がん、甲状腺がん、結腸がん、精巣がん、骨髄異形成症候群、神経膠芽腫、口腔がん、口唇がん、菌糸体、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、基底細胞がん、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞がん、男性乳がん、脳がん、下垂体腺腫、多発性骨髄腫、胆嚢がん、胆道がん、結腸直腸がん、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、ファーター膨大部がん、膀胱がん、腹膜がん、副甲状腺がん、副腎がん、鼻腔がん、非小細胞肺がん、舌がん、星状細胞腫、小細胞肺がん、小児脳がん、小児リンパ腫、小児白血病、小腸がん、髄膜腫、食道がん、神経膠腫、腎盂がん、腎細胞癌、心臓がん、十二指腸がん、悪性軟組織がん、悪性骨がん、悪性リンパ腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、眼がん、外陰がん、尿管がん、尿道がん、原発部位不明がん、胃リンパ腫、胃がん、胃カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、ウィルムスがん、乳がん、肉腫、陰茎がん、咽頭がん、妊娠性絨毛性疾患、子宮頸がん、子宮内膜がん、子宮肉腫、前立腺がん、転移性骨がん、転移性脳がん、縦隔がん、直腸がん、直腸癌、膣がん、脊髄がん、聴神経腫瘍、膵臓がん、唾液腺がん、カポジ肉腫、パジェット病、扁桃がん、扁平上皮癌、肺腺癌、肺がん、肺扁平上皮癌、皮膚がん、肛門がん、横紋筋肉腫、喉頭がん、胸膜がん及び胸腺がんからなる群から選択される少なくとも1つである、請求項6に記載の医薬組成物。

20

【請求項 10】

がんの予防又は寛解のための、請求項1の式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む健康機能性食品組成物。

30

【請求項 11】

がんの予防又は治療のための、請求項1の式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRアンタゴニストを含む組合せ調製物。

【請求項 12】

EGFRアンタゴニストが、セツキシマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、及びパニツムマブからなる群から選択される少なくとも1つである、請求項11に記載の組合せ調製物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

1.発明の分野

本発明は、ベンズアミド誘導体、そのための調製方法、及びベンズアミド誘導体を活性成分として含むがんの予防又は治療のための医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

2.関連技術の記載

がんの発生率は、化学物質、放射線、及びウイルス、並びに癌遺伝子、腫瘍抑制遺伝子、並びにアポトーシス及びDNA修復に関する遺伝子の変化を含めた様々な環境因子に係る。がんの分子機構に関する近年の理解により、新しい治療である標的化抗がん治療が

50

可能になってきた。

【0003】

標的化剤は、一般に、それに対してがん細胞が特徴的にそれらの有効性を示さなければならぬ分子を標的にするように作成される。分子標的は、がん細胞シグナル伝達経路、血管新生、マトリックス、細胞周期の調節物質、及びアポトーシスに関係する遺伝子である。現在、チロシンキナーゼ阻害剤を含めた「シグナル伝達経路阻害剤」及び「血管新生阻害剤」が、がん治療における重要な標的化剤として使用されている。

【0004】

タンパク質チロシンキナーゼは、多くの悪性腫瘍において重要な役割を演じることが知られてきた。特に、erbBファミリーの受容体チロシンキナーゼである上皮成長因子受容体(EGFR)は、非小細胞肺癌(NSCLC)、乳がん、神経膠腫、頭頸部の扁平上皮癌、結腸がん、直腸癌、頭頸部がん、胃がん、及び前立腺がんを含めた多くの上皮細胞腫瘍において異常に活性化され、EGFRチロシンキナーゼの活性化は、継続的な細胞増殖、周辺組織への侵入、遠隔転移、血管形成を引き起こし、細胞生存を増大することが知られてきた。

【0005】

特に、EGFRは、ErbBチロシンキナーゼ受容体ファミリー(EGFR、HER-2、ErbB-3、ErbB-4)の1つであり、細胞外リガンド結合ドメイン及びチロシンキナーゼドメインを含めた細胞内ドメインを有する膜貫通チロシンキナーゼである。リガンドが、ホモ二量体又はヘテロ二量体を形成する受容体に結合する場合、細胞内チロシンキナーゼが活性化され、EGFRによって刺激されたシグナルが、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ(PI3K/AKT/mTOR、RAS/RAF/MAPK、JAK/STAT)シグナル伝達経路を活性化する(非特許参照文献1、Nat Rev Cancer 2007;7:169-81. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer)。

【0006】

特に、EGFRは、非小細胞肺癌(NSCLC)の半分以上に過剰発現し、多くの研究が、EGFRを治療標的として用いて実施されてきた。EGFRチロシンキナーゼ活性を阻害するEGFR TKI(チロシンキナーゼ阻害剤)が開発されており、その代表的な薬物としては、ゲフィチニブ(IRESSA(商標))、エルロチニブ(TARCEVA(商標))、及びラパチニブ(TYKERB(商標))、TYVERB(商標))が挙げられる。

【0007】

他方では、2004年に、EGFRの活性化変異が、非小細胞肺癌(NSCLC)におけるゲフィチニブ治療への応答と相関することが報告された。特に、EGFR変異は、大まかに感受性変異及び耐性変異に分類され、エクソン19の欠失及びエクソン21のL858R点変異は、約85~90%を占める最も重要な感受性変異であり、エクソン19の欠失変異は、TKIに対してより良好な感受性を有することが知られている。他方では、エクソン20のT790M点変異は、最も重要な耐性変異であり、獲得耐性患者の50%超に見出されることが知られている。

【0008】

今までに特定された体細胞変異には、エクソン19のフレーム内欠失又はエクソン20の挿入、並びに単一核酸残基が発現タンパク質において改変される点変異(例えば、L858R、G719S、G719C、G719A、及びL861Q)が含まれる。

【0009】

EGFR変異を有するNSCLC患者に対するゲフィチニブ/エルロチニブの初期の臨床効果にもかかわらず、これらの薬剤を用いる治療中に、最終的にはほとんどの患者に進行がんが発症する。再発した検体の初期の研究では、二次的EGFR変異であるT790Mが特定され、それにより、ゼピチニブ(zepithinib)及びエルロチニブは、EGFRキナーゼ活性の有効でない阻害剤とされている。その後の研究では、ゲフィチニブ又はエルロチニブに対して耐性を獲得した患者の腫瘍のおよそ50%(24/48)に、EGFR T790M変異が見出されたことが実証された。この二次的遺伝的改変は、「ゲートキーパー」残基に類似の位置に生じ、その二次的耐性対立遺伝子は、キナーゼ阻害剤で治療された患者のその位置と関連していた(例えば、イマチニブ耐性CMLのABLにおけるT315I)。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 0 】

EGFR変異であるEGFR_del19又はEGFR_L858Rは、非小細胞肺癌及び頭頸部がんの主な原因であることが長らく知られており、それらの治療薬Iressa及びTasebaが開発され、現在、臨床試験において使用されている。しかしながら、これらの薬物が患者に使用された場合、獲得耐性が観察され、その結果、薬物の構造に基づくEGFR二次的変異がもたらされ、このことが、実際の薬物耐性の主な原因であることも見出された。第1世代のEGFR阻害剤が平均10カ月間使用される場合、獲得耐性である、EGFRキナーゼのゲートキーパーに位置するT790M変異が生じ、その第1世代のEGFR阻害剤は、有効でなくなる。すなわち、EGFR_del19_T790M又はEGFR_L858R_T790Mの二重変異が生じ、従来の治療剤は有効性を示さなくなる。

10

【 0 0 1 1 】

これらの事実に基づいて、優れた薬物有効性及び新しい構造を有する、第2世代及び第3世代の薬物を開発する必要が生じた。

【 0 0 1 2 】

過去10年に、EGFR T790Mの二重変異に対して効果を有する様々な第3世代の新しい薬物候補が発見され、臨床研究が進行中であり、それらの最先端が、医薬品の多国籍企業であるAstraZenecaのAZD9291である。しかしながら、約10カ月内にAZD9291に対する耐性が生じ、その結果、AZD9291の薬物有効性が失われることが報告されており、特にC797Sを含めた三重変異への耐性が報告されている。

【 0 0 1 3 】

したがって、WT EGFRに対して相対的に低い阻害を示し、EGFRの特異的に活性化された又は耐性のある変異型に対してより高い阻害を示す阻害剤の開発が必要である。

20

【 発明の概要 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 4 】

本発明の目的は、EGFR変異を阻害することによって、がんを予防又は治療することができるベンズアミド誘導体を提供することである。

【 0 0 1 5 】

本発明の別の目的は、活性成分としてベンズアミド誘導体を含む、がんの予防又は治療のための医薬組成物を提供することである。

30

【 0 0 1 6 】

本発明の別の目的は、活性成分としてベンズアミド誘導体を含む、がんの予防又は寛解のための健康機能性食品組成物を提供することである。

【 0 0 1 7 】

本発明の別の目的は、ベンズアミド誘導体及びEGFRアンタゴニストを含む、がんの予防又は治療のための組合せ調製物を提供することである。

【 0 0 1 8 】

本発明の別の目的は、がんの予防又は治療のための薬物を調製するために使用されるベンズアミド誘導体を提供することである。

【 0 0 1 9 】

本発明の別の目的は、がんの予防又は治療のための薬物の調製のための、ベンズアミド誘導体の使用を提供することである。

40

【 0 0 2 0 】

本発明の別の目的は、ベンズアミド誘導体を投与することによって、がんを予防又は治療する方法を提供することである。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 1 】

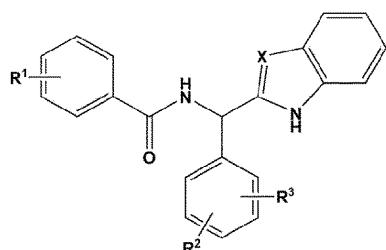
上記の目的を達成するために、本発明の一態様において、本発明は、以下の式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

50

【0022】

【化1】

[式1]



10

(式1中、

R¹は、置換C₆~₁₂アリールであり、ここで、置換C₆~₁₂アリールは、N、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する非置換又は置換5~10員ヘテロシクロアルキルで置換されているC₆~₁₂アリールであり、

置換5~10員ヘテロシクロアルキルは、C₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルキルカルボニル、-NR⁴R⁵、又は非置換の5~7員ヘテロシクロアルキル若しくはN、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する1以上のC₁~₅直鎖若しくは分岐アルキルで置換されている5~7員ヘテロシクロアルキルで置換されている5~10員ヘテロシクロアルキルであり、R⁴及びR⁵は、独立して、水素又はC₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルキルであり、

20

R²はハロゲンであり、

R³は、-OH、又はC₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルコキシであり、

Xは、=CH-又は=N-である)。

【0023】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物を提供する。

【0024】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は寛解のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む健康機能性食品組成物を提供する。

30

【0025】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRアンタゴニストを含む組合せ調製物を提供する。

【0026】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための薬物を調製するために使用されるベンズアミド誘導体を提供する。

【0027】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための薬物の調製のための、ベンズアミド誘導体の使用を提供する。

40

【0028】

本発明の別の態様において、本発明は、ベンズアミド誘導体を投与することによって、がんを予防又は治療する方法を提供する。

【発明の効果】

【0029】

本発明の一態様において提供されるベンズアミド誘導体は、EGFR変異を抑制することによってがんを予防又は治療するために使用することができ、EGFRアンタゴニスト、例えばセツキシマブと組み合わせて投与される場合、抗がん活性に関して著しい相乗効果を示し、したがって、抗がん剤として有効に使用することができる。

50

【図面の簡単な説明】

【0030】

【図1】様々なEGFR変異を過剰発現するBaF3細胞を、本発明の一態様において提供される実施例の化合物単独で、又はEGFRアンタゴニストとして公知のセツキシマブとの組合せで処理した場合の、抗がん活性を評価した結果を示すグラフである。

【図2】様々なEGFR変異を過剰発現するBaF3細胞を、本発明の一態様において提供される実施例の化合物単独で、又はEGFRアンタゴニストとして公知のセツキシマブとの組合せで処理した場合の、抗がん活性を評価した結果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0031】

以下に、本発明を詳細に記載する。

【0032】

本発明の実施形態は、他の様々な形態で改変することができ、本発明の範囲は、以下に記載される実施形態に限定されない。本発明の実施形態は、本発明をより正確に説明するために与えられることが、本分野の平均的な知識を有する当業者によって十分に理解される。

【0033】

加えて、本明細書を通して、要素を「含む」とは、別段具体的に記載されない限り、他の要素を排除せず、他の要素を含み得る。

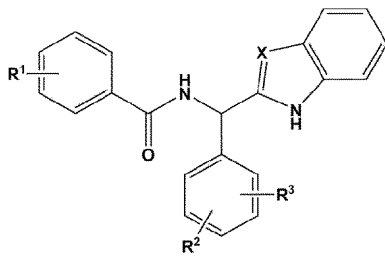
【0034】

本発明の一態様において、本発明は、以下の式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0035】

【化2】

[式1]



(式1中、

R¹は、置換C₆~₁₂アリールであり、

ここで、置換C₆~₁₂アリールは、N、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する非置換又は置換5~10員ヘテロシクロアルキルで置換されているC₆~₁₂アリールであり、

置換5~10員ヘテロシクロアルキルは、C₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルキルカルボニル、-NR⁴R⁵、又は非置換の5~7員ヘテロシクロアルキル若しくはN、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ原子を含有する1以上のC₁~₅直鎖若しくは分岐アルキルで置換されている、5~7員ヘテロシクロアルキルで置換されている5~10員ヘテロシクロアルキルであり、R⁴及びR⁵は、独立して、水素又はC₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルキルであり、

R²はハロゲンであり、

R³は、-OH、又はC₁~₁₅直鎖若しくは分岐アルコキシであり、

Xは、=CH-又は=N-である)。

【0036】

別の態様において、

R¹は、置換C₆~₁₂アリールであり、

ここで、置換C₆~₁₂アリールは、N、O及びSからなる群から選択される1個以上のヘテロ

10

20

30

40

50

原子を含有する非置換又は置換5～10員ヘテロシクロアルキルで置換されているC₆～12アリールであり、

置換5～10員ヘテロシクロアルキルは、C₁～10直鎖若しくは分岐アルキルカルボニル、-NR⁴R⁵、又は非置換の6員ヘテロシクロアルキル若しくはN、O及びSからなる群から選択される1

個以上のヘテロ原子を含有する1以上のC₁～3直鎖若しくは分岐アルキルで置換されている6員ヘテロシクロアルキルで置換されている5～10員ヘテロシクロアルキルであり、R⁴及びR⁵は、独立して、水素又はC₁～10直鎖若しくは分岐アルキルであり、

R²はハロゲンであり、

R³は、-OH、又はC₁～10直鎖又は分岐アルコキシであり、

Xは、=CH-又は=N-である。

10

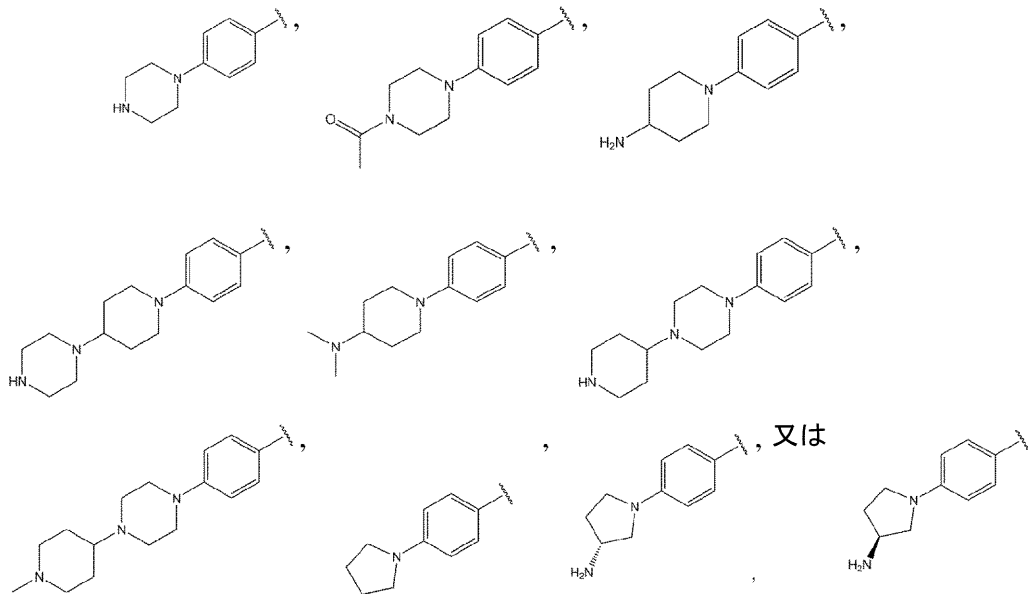
【0037】

別の態様において、

R¹は、

【0038】

【化3】



20

30

であり、

R²は、-F又は-Clであり、

R³は-OHであり、

Xは=CH-である。

【0039】

別の態様において、式1によって表される化合物は、以下の式2によって表される化合物であり得る。

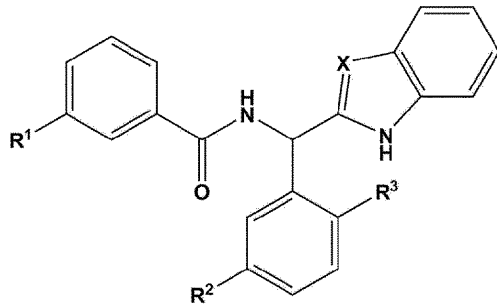
40

【0040】

50

【化4】

[式2]



10

【0041】

式2中、

R¹、R²、R³及びXは、独立して、上記の式1に定義される通りである。

【0042】

別の態様において、式1によって表される化合物は、好ましくは、以下の化合物からなる群から選択されるいずれか1つである。

(1)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

20

(2)(R)-4'-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(3)(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(4)(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(5)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(6)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

30

(7)(R)-4'-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(8)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(9)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(10)(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

(11)4'-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、

40

(12)4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド、及び

(13)4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド。

【0043】

本発明の式1によって表される化合物は、薬学的に許容される塩の形態として使用することができ、ここで塩は、好ましくは薬学的に許容される遊離酸によって形成される酸付加塩である。本明細書における酸付加塩は、無機酸、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、亜硝酸及び亜リン酸;非毒性有機酸、例えば、脂肪族モノ/ジカルボキシレート、フェニル置換アルカノエート、ヒドロキシアルカノエート、アルカ

50

ンジオエート、芳香族酸、及び脂肪族/芳香族スルホン酸;又は有機酸、例えば、酢酸、安息香酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、グルコン酸、メタンスルホン酸、4-トルエンスルホン酸、酒石酸及びフマル酸から得ることができる。薬学的に非毒性の塩は、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、フッ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソブチル酸塩、カプリン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩(cabacate)、フマル酸塩、マレイン酸塩(maliate)、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキサン-1,6-ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、テレフタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クロロベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニルブチル酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ヒドロキシブチル酸塩、グリコール酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、及びマンデル酸塩によって例示される。

10

【0044】

本発明による酸付加塩は、当業者に公知の従来の方法によって調製することができる。例えば、式1によって表される誘導体を、有機溶媒、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、塩化メチレン及びアセトニトリル中に溶解させ、ここに有機酸又は無機酸を添加して、沈殿させる。次いで、沈殿物を、濾過及び乾燥し、塩を得る。又は溶媒及び過剰な酸を、減圧下で蒸留し、乾燥して、塩を得る。又は沈殿物を、有機溶媒中で結晶化して、塩を得る。

20

【0045】

薬学的に許容される金属塩は、塩基を使用することによって調製することができる。アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩は、以下のプロセスによって得られる:過剰なアルカリ金属水酸化物又はアルカリ土類金属水酸化物の溶液中に化合物を溶解させること、非可溶性化合物塩を濾過すること、残存溶液を蒸発させること、及びそれを乾燥させること。この時、金属塩は、好ましくは、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩の薬学的に適切な形態で調製される。そして対応する銀塩は、アルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩と適切な銀塩(例えば、硝酸銀)との反応によって調製される。

30

【0046】

加えて、本発明は、式1によって表される化合物だけでなく、その薬学的に許容される塩、及びそれらから生成することが可能な溶媒和物、光学異性体、又は水和物も含む。

【0047】

用語「水和物」は、非共有結合性の分子間力によって結合した化学量論又は非化学量論の水を含有する、本発明の化合物又はその塩を指す。本発明の式1によって表される化合物の水和物は、非共有結合性の分子間力によって結合した化学量論又は非化学量論の水を含有することができる。水和物は、1当量以上の水、好ましくは1~5当量の水を含有することができる。水和物は、式1によって表される化合物、その異性体、又はその薬学的に許容される塩を、水又は溶媒を含有する水から結晶化することによって調製することができる。

40

【0048】

用語「溶媒和物」は、非共有結合性の分子間力によって結合した化学量論又は非化学量論の溶媒を含有する、本発明の化合物又はその塩を指す。そのための好ましい溶媒には、ヒトへの投与に適した揮発性、非毒性及び/又は溶媒が含まれる。

【0049】

用語「異性体」は、同じ化学式又は分子式を有するが、構造的に又は立体的に異なる、本発明の化合物又はその塩を指す。このような異性体には、構造的異性体、例えば互変異性体、不斉炭素中心を有するR又はS異性体、立体異性体、例えば幾何異性体(トランス、シス)、及び光学異性体(鏡像異性体)が含まれる。これらの全ての異性体及びそれらの混合

50

物も、本発明の範囲に含まれる。

【0050】

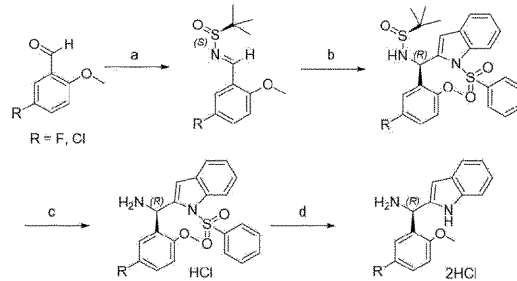
式1によって表される化合物は、以下の一般式によって調製することができ、代表的に、実施例1の化合物の調製プロセスに対応する一般式1~3を、以下に示す。

【0051】

一般式1:

【0052】

【化5】



10

スキーム1. 試薬及び条件:(a)(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド、チタン(IV)エトキシド、THF、rt、17時間、(b)1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール、n-BuLi、THF、-75 からrt、4時間、(c)ジオキサン中に溶解させた4N HCl、MeOH、rt、1時間、(d)5N NaOH、MeOH、還流、終夜。

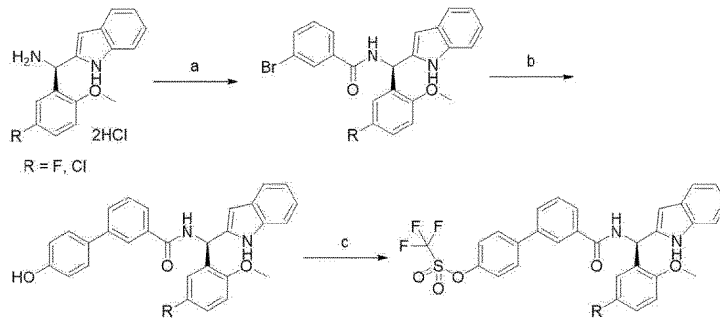
20

【0053】

一般式2:

【0054】

【化6】



30

スキーム2. 試薬及び条件:(a)3-プロモ安息香酸、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール、トリエチルアミン、CH₂Cl₂、rt、終夜、(b)4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン(dioxaborolene)-2-イル)フェノール、Pd(OAc)₂、Sphos、Na₂CO₃、ジオキサン/H₂O、100 、終夜、(c)1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、CH₂Cl₂、rt、3時間。

40

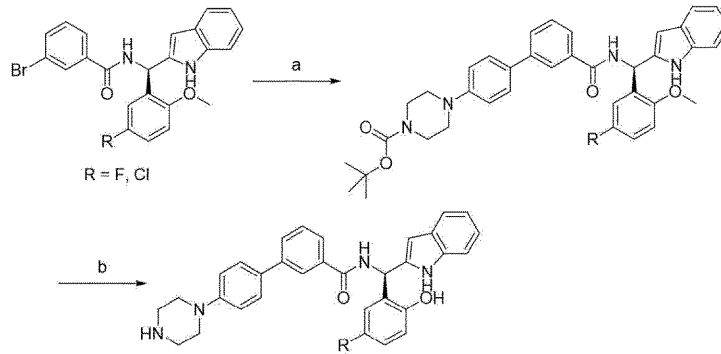
【0055】

一般式3:

【0056】

50

【化7】



スキーム3. 試薬及び条件:(a)tert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート、Pd(OAc)₂、Sphos、Na₂CO₃、ジオキサン/H₂O、100℃、終夜、(b)CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、-78℃からrt、終夜。

【0057】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物を提供する。

【0058】

この時、化合物は、EGFR(上皮成長因子受容体)変異を阻害することによって、がんを予防又は治療することができ、EGFR(上皮成長因子受容体)変異は、EGFR L858R/T790M及びEGFR L858R/T790M/C797Sからなる群から選択される少なくとも1つであり得る。

【0059】

がんは、偽粘液腫、肝内胆道がん、肝芽腫、肝臓がん、甲状腺がん、結腸がん、精巣がん、骨髄異形成症候群、神経膠芽腫、口腔がん、口唇がん、菌糸体、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、基底細胞がん、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞がん、男性乳がん、脳がん、下垂体腺腫、多発性骨髄腫、胆嚢がん、胆道がん、結腸直腸がん、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、ファーター膨大部がん、膀胱がん、腹膜がん、副甲状腺がん、副腎がん、鼻腔がん、非小細胞肺がん、舌がん、星状細胞腫、小細胞肺がん、小児脳がん、小児リンパ腫、小児白血病、小腸がん、髄膜腫、食道がん、神経膠腫、腎盂がん、腎細胞癌、心臓がん、十二指腸がん、悪性軟組織がん、悪性骨がん、悪性リンパ腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、眼がん、外陰がん、尿管がん、尿道がん、原発部位不明がん、胃リンパ腫、胃がん、胃カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、ウィルムスがん、乳がん、肉腫、陰茎がん、咽頭がん、妊娠性絨毛性疾患、子宮頸がん、子宮内膜がん、子宮肉腫、前立腺がん、転移性骨がん、転移性脳がん、縦隔がん、直腸がん、直腸癌、膣がん、脊髄がん、聴神経腫瘍、膵臓がん、唾液腺がん、カポジ肉腫、パジェット病、扁桃がん、扁平上皮癌、肺腺癌、肺がん、肺扁平上皮癌、皮膚がん、肛門がん、横紋筋肉腫、喉頭がん、胸膜がん及び胸腺がんからなる群から選択される少なくとも1つであり得る。

【0060】

本発明の式1によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩は、経口的及び非経口的に投与することができ、医薬製剤の一般形態で使用することができる。即ち、化合物又はその薬学的に許容される塩は、一般に使用される希釈剤又は賦形剤、例えば、充填剤、拡張剤、バインダー、湿潤剤、崩壊剤及び界面活性剤と混合することによって、経口又は非経口投与のために調製することができる。経口投与のための固体製剤は、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤及びカプセル剤である。これらの固体製剤は、1種以上の化合物を1種以上の適当な賦形剤、例えば、デンプン、炭酸カルシウム、スクロース又はラクトース、ゼラチンなどと混合することによって調製される。単純な賦形剤を除いて、滑沢剤、例えば

10

20

30

40

50

ステアリン酸マグネシウム、タルクなどが使用され得る。経口投与のための液体製剤は、懸濁剤、溶液剤、エマルジョン剤及びシロップ剤であり、上述されている製剤は、一般に使用される単純な希釈剤、例えば、水及び流動パラフィンに加えて、様々な賦形剤、例えば、湿潤剤、甘味料、芳香族及び保存料を含有することができる。非経口投与のための製剤は、滅菌水溶液剤、水不溶性賦形剤、懸濁剤及びエマルジョン剤である。水不溶性賦形剤及び懸濁剤は、該活性化化合物(単数又は複数)に加えて、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エチルオラート(ethylolate)のような注射可能なエステルなどを含有することができる。

【0061】

式1によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含有する医薬組成物は、非経口的に投与ことができ、非経口投与としては、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射又は胸腔内注射が挙げられる。

10

【0062】

この時、式1によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を非経口投与のための製剤として調製するため、式1によって表される化合物又はその薬学的に許容される塩を水中にて安定剤又は緩衝剤と混合して、溶液剤又は懸濁剤を生成し、次いでアンプル又はバイアルとして製剤化する。本明細書における組成物は滅菌することができ、追加として保存料、安定剤、水和剤又は乳化剤、浸透圧の調節のための塩及び/又は緩衝液、並びに他の治療的に有用な材料を含有し、該組成物は、従来の混合、顆粒化又はコーティング方法によって製剤化することができる。

20

【0063】

経口投与のための製剤は、錠剤、丸剤、硬/軟カプセル剤、溶液剤、懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、顆粒剤、エリキシル剤及びトローチ剤などによって例示される。これらの製剤は、活性成分に加えて、希釈剤(例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び/又はグリシン)及び滑沢剤(例えば、シリカ、タルク、ステアレート及びそのマグネシウム若しくはカルシウム塩、並びに/又はポリエチレングリコール)を含むことができる。錠剤は、結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び/又はポリビニルピロリドンを含むことができ、必要ならば崩壊剤、例えば、デンプン、アガロース、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩若しくは共沸混合物、並びに/又は吸収剤、着色剤、香味料、及び甘味料を加えて含むことができる。

30

【0064】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は寛解のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む健康機能性食品組成物を提供する。

【0065】

本発明の式1によって表される化合物は、そのまま又は従来の方法に従って他の食品構成成分と混合して、添加することができる。活性成分の混合比は、使用の目的(予防又は寛解)に従って調節することができる。一般に、本発明の化合物は、好ましくは総食品重量について0.1~90重量部で食品又は飲料に添加される。しかしながら、健康及び衛生又は健康状態を調節するために長期の投与が必要とされるならば、含有量は上記よりも低くすることができるが、本発明の化合物は非常に安全であると証明されているので、より高い含有量も同様に許容することができる。

40

【0066】

加えて、本発明の健康飲料組成物は、他の飲料のように様々な香味料又は天然炭水化物などを追加として含むことができる。上記の天然炭水化物は、単糖類、例えば、グルコース及びフルクトース;二糖類、例えば、マルトース及びスクロース;多糖類、例えば、デキストリン及びシクロデキストリン、並びに糖アルコール、例えば、キシリトール、ソルビトール及びエリスリトールの1つであり得る。その上、天然甘味剤(タウマチン、ステビア抽出物、例えばレバウジオシドA、グリチルリチンなど)及び合成甘味剤(サッカリン、アス

50

パルテームなどが甘味剤として含まれ得る。天然炭水化物の含有量は、本発明の組成物100g中、好ましくは1~20g、より好ましくは5~12gである。

【0067】

上に記述されている成分に加えて、本発明の式1によって表される化合物は、様々な栄養素、ビタミン、ミネラル(電解質)、天然香料及び合成香料を含めた香料、着色剤及び拡張剤(チーズ、チョコレートなど)、ペクチン酸及びその塩、アルギン酸及びその塩、有機酸、保護コロイド性増粘剤、pH調節剤、安定剤、防腐薬、グリセリン、アルコール、ソーダに添加するのに使用される炭酸化剤などを含むことができる。加えて、本発明の式1によって表される化合物は、果実飲料及び野菜飲料を生成するための天然果汁及び果肉を含有することができる。

10

【0068】

がんは、偽粘液腫、肝内胆道がん、肝芽腫、肝臓がん、甲状腺がん、結腸がん、精巣がん、骨髄異形成症候群、神経膠芽腫、口腔がん、口唇がん、菌糸体、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、基底細胞がん、卵巣上皮癌、卵巣胚細胞がん、男性乳がん、脳がん、下垂体腺腫、多発性骨髄腫、胆嚢がん、胆道がん、結腸直腸がん、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、ファーター膨大部がん、膀胱がん、腹膜がん、副甲状腺がん、副腎がん、鼻腔がん、非小細胞肺癌、舌がん、星状細胞腫、小細胞肺癌、小児脳がん、小児リンパ腫、小児白血病、小腸がん、髄膜腫、食道がん、神経膠腫、腎盂がん、腎細胞癌、心臓がん、十二指腸がん、悪性軟組織がん、悪性骨がん、悪性リンパ腫、悪性中皮腫、悪性黒色腫、眼がん、外陰がん、尿管がん、尿道がん、原発部位不明がん、胃リンパ腫、胃がん、胃カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、ウィルムスがん、乳がん、肉腫、陰茎がん、咽頭がん、妊娠性絨毛性疾患、子宮頸がん、子宮内膜がん、子宮肉腫、前立腺がん、転移性骨がん、転移性脳がん、縦隔がん、直腸がん、直腸癌、膣がん、脊髄がん、聴神経腫瘍、膵臓がん、唾液腺がん、カポジ肉腫、パジェット病、扁桃がん、扁平上皮癌、肺腺癌、肺がん、肺扁平上皮癌、皮膚がん、肛門がん、横紋筋肉腫、喉頭がん、胸膜がん及び胸腺がんからなる群から選択される少なくとも1つであり得る。

20

【0069】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩、及びEGFRアンタゴニストを含む、組合せ調製物を提供する。

30

【0070】

この時、EGFRアンタゴニストは、セツキシマブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、及びパニツムマブからなる群から選択される少なくとも1つであり得る。

【0071】

本発明の別の態様において、本発明は、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物又は健康機能性食品組成物を、それを必要とする対象に投与するステップを含む、がんを治療する方法を提供する。

【0072】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療において使用するための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0073】

本発明の別の態様において、本発明は、がんの予防又は治療のための薬物の調製のための、式1によって表される化合物、その光学異性体、その溶媒和物、その水和物、又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0074】

本発明の一態様において提供されるベンズアミド誘導体は、EGFR変異を抑制することによってがんを予防又は治療するために使用することができ、EGFRアンタゴニスト、例えば

50

セツキシマブと組み合わせて投与される場合、抗がん活性に関して著しい相乗効果を示し、したがって、抗がん剤として有効に使用することができる。上記は、以下に記載される実施例及び実験例によってサポートされている。

【実施例】

【0075】

以下に、以下の実施例及び実験例によって本発明を詳細に説明する。

【0076】

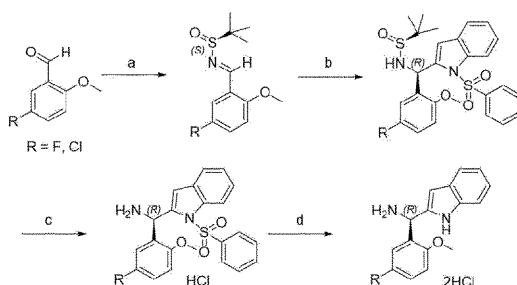
しかしながら、以下の実施例及び実験例は本発明を例示するためだけであり、本発明の内容はそれらに限定されない。

【0077】

一般式1:

【0078】

【化8】



スキーム1. 試薬及び条件:(a)(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド、チタン(IV)エトキシド、THF、rt、17時間、(b)1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール、n-BuLi、THF、-75 からrt、4時間、(c)ジオキサン中に溶解させた4N HCl、MeOH、rt、1時間、(d)5N NaOH、MeOH、還流、終夜。

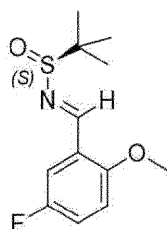
【0079】

【調製例1】

(S,E)-N-(5-フルオロ-2-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【0080】

【化9】



5-フルオロ-2-メトキシベンズアルデヒド(100mg、0.73mmol)及び(S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(88.5mg、0.73mmol)及びチタン(IV)エトキシド(331mg、1.45mmol)の混合物を、テトラヒドロフラン(4mL)中に一緒に溶解させた。反応フラスコをセプタムで封止し、反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル及び水で抽出した。酢酸エチル層を収集し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって減圧下で除去して、(S,E)-N-(5-フルオロ-2-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(157mg)を得た。

90%収率: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, クロロホルム-d) 9.03 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.8, 3.2$ Hz, 1H), 7.19 (ddd, $J = 9.1, 7.7, 3.2$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 9.1, 4.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

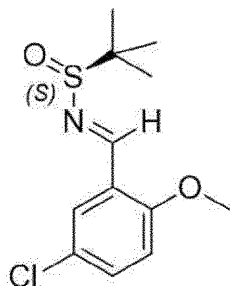
【 0 0 8 1 】

[調製例2]

(S,E)-N-(5-クロロ-2-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【 0 0 8 2 】

【化10】



10

(S,E)-N-(5-クロロ-2-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド[調製例2](90%)を、[調製例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) 9.01 (s, 1H), 7.96 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

【 0 0 8 3 】

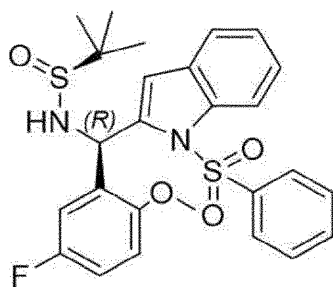
20

[調製例3]

(S)-N-((R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【 0 0 8 4 】

【化11】



30

-78 で、n-ブチルリチウムを、テトラヒドロフラン(4mL)中に溶解させた1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール(100mg、0.29mmol)の溶液に滴下添加した。-78 で1時間反応させた後、そこに、THF中に溶解させた(S,E)-N-(5-フルオロ-2-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド[調製例1](33.5mg、0.09mmol)の溶液を添加し、混合物を-78 で2時間撹拌した。飽和NH₄Cl水溶液を混合物に添加することによって反応を終了させ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を収集し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。溶媒を蒸発によって減圧下で除去した。残渣を、シリカゲルを充填したフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して(CH₂Cl₂/EtOAc、10:1)、(S)-N-((R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド[調製例3](38mg、75%)を、白色の固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.15 (dd, J = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.42 - 7.30 (m, 3H), 6.98 (ddd, J = 8.9, 7.7, 3.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.26 (s, 9H).

【 0 0 8 5 】

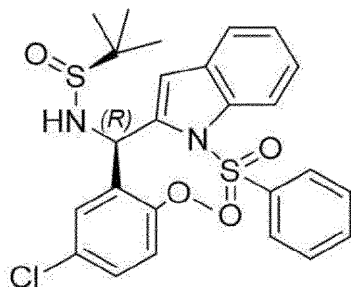
50

[調製例4]

(S)-N-((R)-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【0086】

【化12】



10

(S)-N-((R)-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド[調製例4](96%)を、[調製例3]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

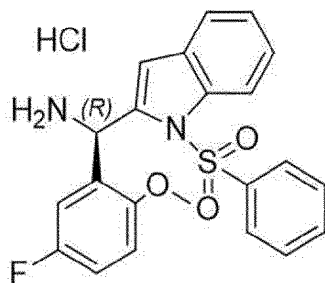
【0087】

[調製例5]

(R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メタンアミンの調製

【0088】

【化13】



30

室温で、ジオキサン(0.16mL、0.32mmol)中に溶解させた4N HClを、メタノール(2mL)中に溶解させた(S)-N-((R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド[調製例3](80mg、0.16mmol)の溶液に添加した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣をジエチルエーテルで固化し、濾過して、(R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メタンアミン[調製例5]をピンク色の固体として得た(収率:84%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, クロロホルム-d) 9.69 - 9.40 (m, 3H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.26 - 7.12 (m, 3H), 7.07 - 6.91 (m, 2H), 6.83 (dd, $J = 9.1, 4.2$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.92 (s, 3H).

【0089】

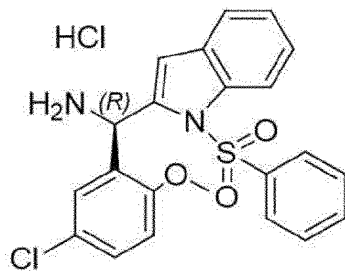
[調製例6]

(R)-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メタンアミンの調製

【0090】

50

【化 1 4】



10

(R)-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メタンアミン[調製例6](80%)を、[調製例5]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) 8.20 (dt, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 2H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.51 - 7.41 (m, 5H), 7.33 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.81 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.95 (s, 3H).

【 0 0 9 1】

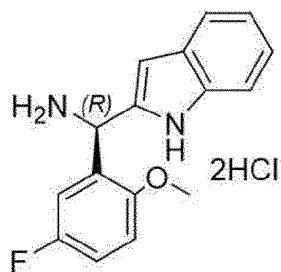
[調製例7]

(R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メタンアミンの調製

20

【 0 0 9 2】

【化 1 5】



30

水中に溶解させたNaOH(5mL、20mmol)を、メタノール(11mL)中に溶解させた(R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-2-イル)メタンアミン[調製例5](1100mg、2.16mmol)の溶液に添加し、混合物を終夜還流させた。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジオキササン及び酢酸エチル(1:1)中に溶解させた4N HClで固化して、(R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メタンアミン[調製例7]を黄色の固体として得た(収率:62%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) 7.59 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.40 - 7.35 (m, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 7.07 (ddd, $J = 8.1, 7.1, 1.1$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

40

【 0 0 9 3】

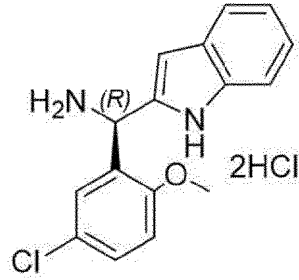
[調製例8]

(R)-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メタンアミンの調製

【 0 0 9 4】

50

【化16】



10

(R)-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メタンアミン(S,E)-N-(5-クロロ-2-メトキシベンジリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド[調製例8](60%)を、[調製例7]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 7.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 3.96 (s, 3H).

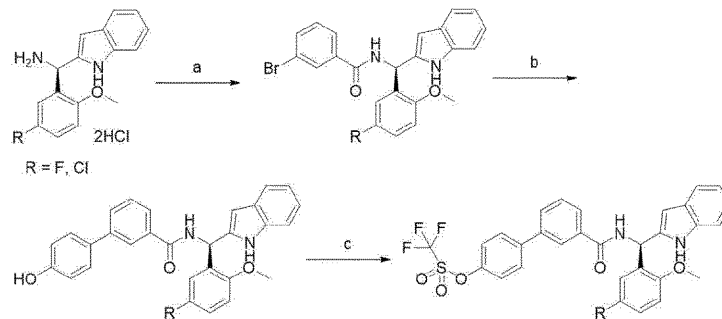
【0095】

一般式2:

【0096】

【化17】

20



30

スキーム2. 試薬及び条件:(a)3-プロモ安息香酸、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ヒドロキシベンゾトリアゾール、トリエチルアミン、CH₂Cl₂、rt、終夜、(b)4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン-2-イル)フェノール、Pd(OAc)₂、Sphos、Na₂CO₃、ジオキササン/H₂O、100、終夜、(c)1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、CH₂Cl₂、rt、3時間。

【0097】

[調製例9]

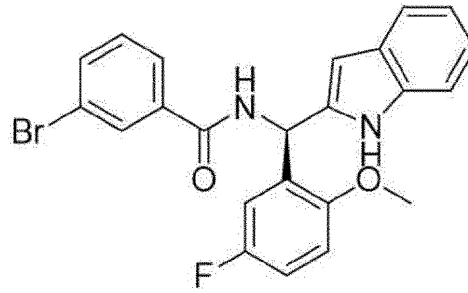
(R)-3-プロモ-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)ベンズアミドの調製

40

【0098】

50

【化18】



10

トリエチルアミン(0.11ml、0.41mmol)を、CH₂Cl₂中に溶解させた(R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メタンアミン(100mg、0.37mmol)、3-ブロモ安息香酸(74.3mg、0.37mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(79mg、0.41mmol)、及びヒドロキシベンゾトリアゾール(55.4mg、0.41mmol)の溶液に室温で添加した。混合物を終夜撹拌した。残渣を、水及び重炭酸ナトリウムで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をMPLCによって精製して、(R)-3-ブロモ-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)ベンズアミド[調製例9](134mg、80%)を黄色の固体として得た。

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.86 (s, 1H), 7.95 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.61 (m, 3H), 7.48 (dq, J = 7.1, 0.8 Hz, 1H), 7.35 - 7.28 (m, 2H), 7.18 - 7.10 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 6.04 (dt, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

20

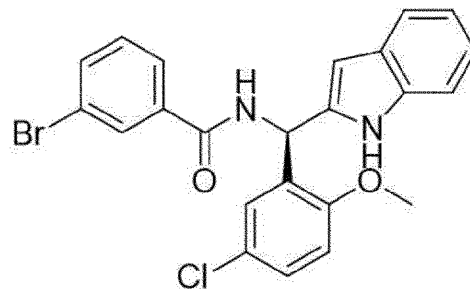
【0099】

[調製例10]

(R)-3-ブロモ-N-((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)ベンズアミドの調製

【0100】

【化19】



30

(R)-3-ブロモ-N-((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)ベンズアミド[調製例10](75%)を、[調製例9]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

40

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 7.95 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 3H), 7.14 (ddd, J = 8.2, 7.1, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 8.1, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.06 (dt, J = 2.0, 0.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 1.3 Hz, 3H).

【0101】

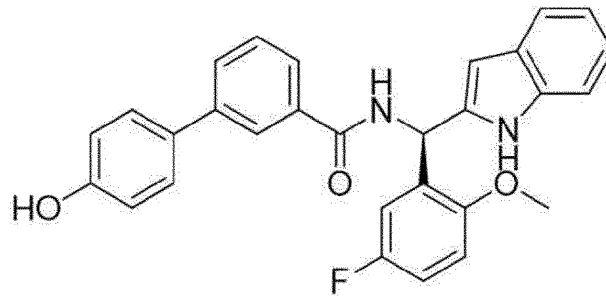
[調製例11]

(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

50

【 0 1 0 2 】

【 化 2 0 】



10

4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン-2-イル)フェノール(1281mg、3.3 mmol)、(R)-3-プロモ-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)ベンズアミド[調製例9](500mg、0.05mmol)、Pd(OAc)₂(12.6mg、0.055mmol)、Sphos(45.15mg、0.11mmol)、及び炭酸ナトリウム(349.8mg、3.3mmol)を、1,4-ジオキサン/H₂O(4.4/1.1mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、100 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濃縮した。残渣をMPLCによって精製して、(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例11](500mg、97%)を黄色の固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.86 (s, 1H), 8.02 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.47 (ddd, J = 9.7, 8.3, 1.8 Hz, 4 H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 2 H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.99 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 3.87 (s, 3H).

【 0 1 0 3 】

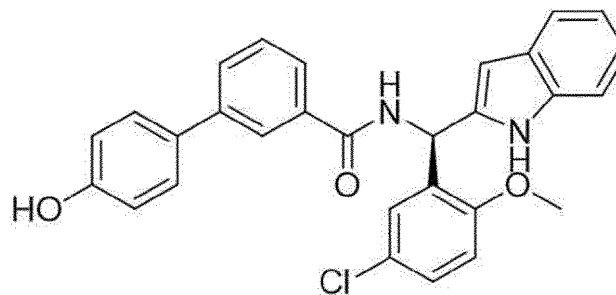
[調製例12]

(R)-N-((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

30

【 0 1 0 4 】

【 化 2 1 】



40

(R)-N-((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例12](90%)を、[調製例11]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 8.10 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.78 (ddt, J = 13.7, 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 3H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 8.0, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 3H), 6.12 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H).

【 0 1 0 5 】

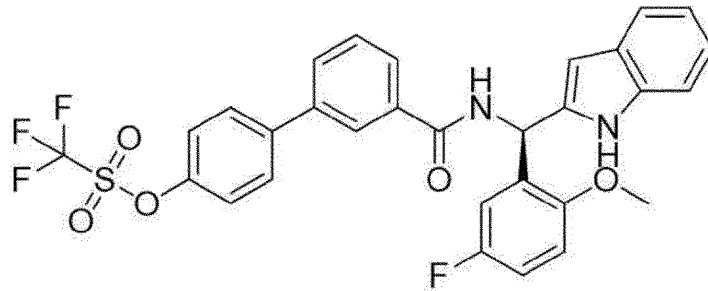
[調製例13]

50

(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネートの調製

【0106】

【化22】



10

トリエチルアミン(0.47ml、3.36mmol)を、無水CH₂Cl₂中に溶解させた(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-ヒドロキシ-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例11](1000mg、2.14mmol)、1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(1062mg、2.57mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン(8.8mg、0.072mmol)の溶液に、室温で添加した。混合物を3時間攪拌した。残渣を、水及び重炭酸ナトリウムで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製化合物をMPLCによって精製して、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](1030mg、80%)を黄色の固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 8.07 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.72 (ddd, J = 7.8, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 2H), 7.58 - 7.48 (m, 2H), 7.41 - 7.33 (m, 3H), 7.22 - 7.14 (m, 2H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 3.90 (s, 3H).

【0107】

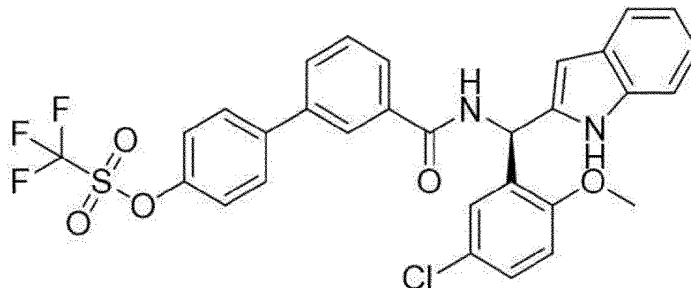
[調製例14]

(R)-3'-(((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネートの調製

30

【0108】

【化23】



40

(R)-3'-(((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例14](85%)を、[調製例13]に記載される方法に類似の方法によって調製した:LC-MS (M+H⁺) C₃₀H₂₂ClF₃N₂O₅Sの計算値614.1, 実測値615.3.

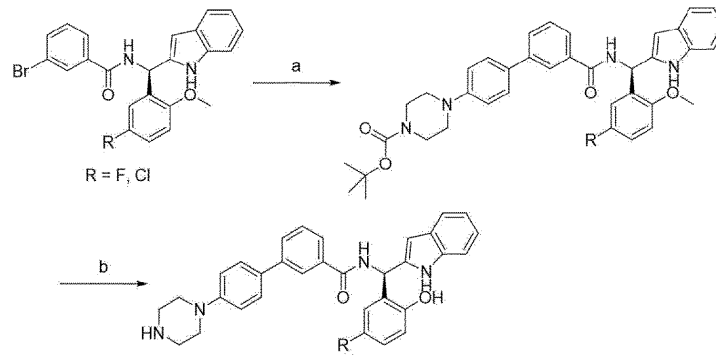
【0109】

一般式3:

【0110】

50

【化24】



10

スキーム3. 試薬及び条件:(a)tert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート、Pd(OAc)₂、Sphos、Na₂CO₃、ジオキサン/H₂O、100℃、終夜、(b)CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、-78℃からrt、終夜。

【0111】

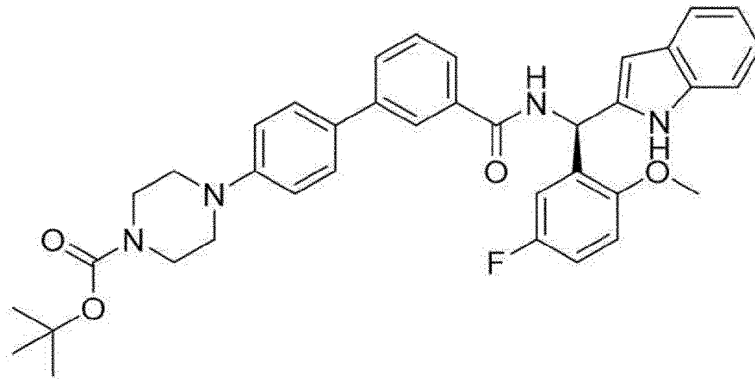
[調製例15]

tert-ブチル(R)-4-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

20

【0112】

【化25】



30

tert-ブチル4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロレン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(77mg、0.198mmol)、(R)-3-プロモ-N-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)ベンズアミド[調製例9](30mg、0.066mmol)、Pd(OAc)₂(0.7mg、0.003mmol)、Sphos(2.5mg、0.006mmol)、及び炭酸ナトリウム(21mg、0.198mmol)を、1,4-ジオキサン/H₂O(0.264/0.066mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、100℃で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、次いで濃縮した。残渣をMP LCによって精製して、tert-ブチル(R)-4-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート[調製例15](29.2mg、70%)を黄色の固体として得た。

40

¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) 8.12 (s, 1H), 7.92 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.79 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 2H), 7.55 - 7.43 (m, 2H), 7.37 - 7.32 (m, 1H), 7.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 5H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.14 - 6.09 (m, 1H), 3.85 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 3.59 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.19 (dt, J = 6.9, 3.7 Hz, 4H), 1.55 - 1.47 (m, 9H).

【0113】

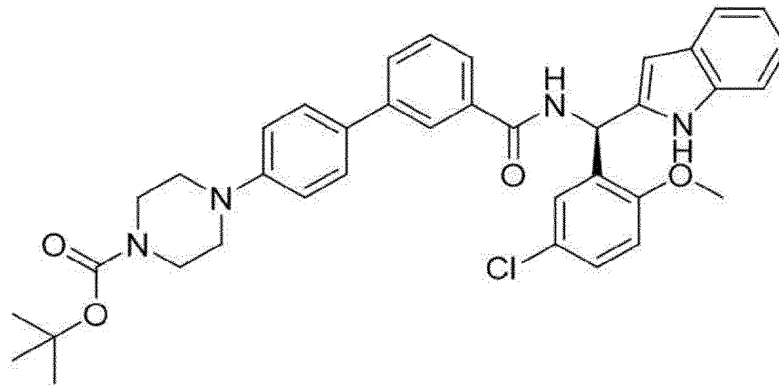
[調製例16]

50

tert-ブチル(R)-4-(3'-(((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【0114】

【化26】



10

tert-ブチル(R)-4-(3'-(((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート[調製例16](75%)を、[調製例15]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

【0115】

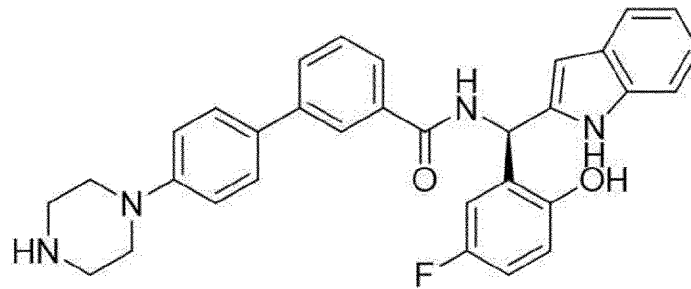
20

[実施例1]

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0116】

【化27】



30

塩化メチレン(0.28ml)中に溶解させた1M三臭化ホウ素を、tert-ブチル(R)-4-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート[調製例15](29.2mg、0.046mmol)に-78でゆっくり添加した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、重炭酸ナトリウムを0で添加して、反応を終了させた。そこに、テトラヒドロフランをブラインと共に添加した。収集した有機層を、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、逆相セミア分取HPLCによって精製して、(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例1](6.3mg、26%)を、白色の固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 8.14 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 2H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.82 (m, 4H), 6.20 (t, J = 0.9 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 7.2, 3.7 Hz, 4H), 3.41 (d, J = 6.2 Hz, 4H).

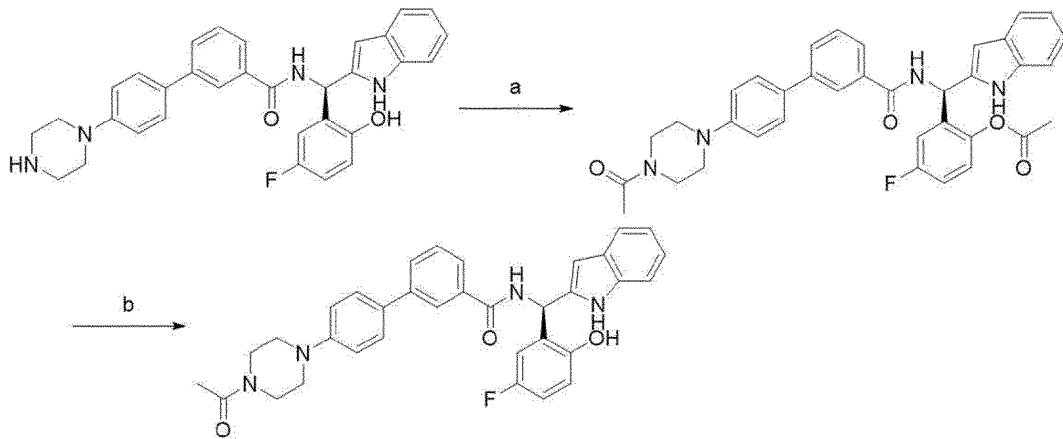
【0117】

一般式4:

50

【 0 1 1 8 】

【 化 2 8 】



10

スキーム4. 試薬及び条件:(a)無水酢酸、Et₃N、CH₂Cl₂、0 から rt、4時間、(b)K₂CO₃、MeOH、還流、終夜。

【 0 1 1 9 】

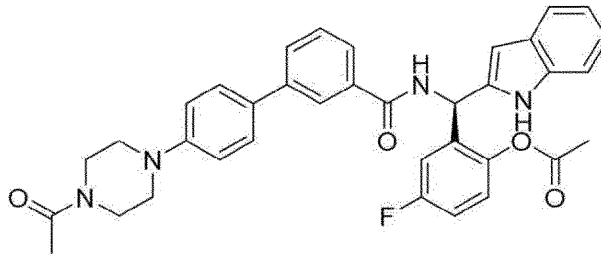
[調製例17]

(R)-2-((4'-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニルアセテートの調製

20

【 0 1 2 0 】

【 化 2 9 】



30

無水酢酸(0.02ml、0.18mmol)を、(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-([ピペラジン-1-イル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)[実施例1](50mg、0.09mmol)及びトリエチルアミン(0.03ml、0.18mmol)の溶液に0で添加した。混合物を4時間攪拌した。残渣を、水及び重炭酸ナトリウムで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、(R)-2-((4'-([4-アセチルピペラジン-1-イル]-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4-フルオロフェニルアセテート[調製例17](70mg、黄色の固体)を得、それをさらなる精製なしに次のステップで使用した:LC-MS (M+H⁺) C₃₆H₃₃FN₄O₄の計算値562.24, 実測値563.5.

40

【 0 1 2 1 】

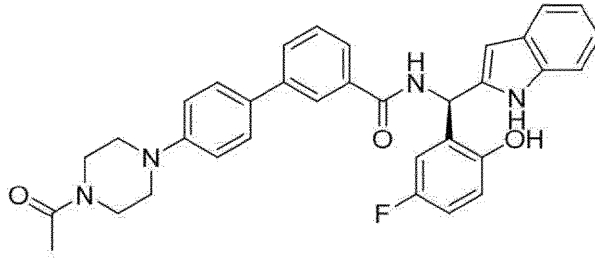
[実施例2]

(R)-4'-([4-アセチルピペラジン-1-イル]-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)の調製

【 0 1 2 2 】

50

【化30】



炭酸カリウム(50mg、0.36mmol)を、メタノール(10ml)中に溶解させた(R)-2-((4'-(4-
-アセチルピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキシアミド)(1H-インドール-2-
-イル)メチル)-4-フルオロフェニルアセテート[調製例17](51mg、0.09mmol)の溶液に室
温で添加した。混合物を、還流状態で終夜撹拌した。残渣を濃縮し、塩化メチレンで希釈
し、水及びブラインで洗浄した。有機層を濃縮し、逆相セミ分取HPLCによって精製して
、(R)-4'-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-イ
ンドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例2](12mg、24%)
を茶色の固体として得た。

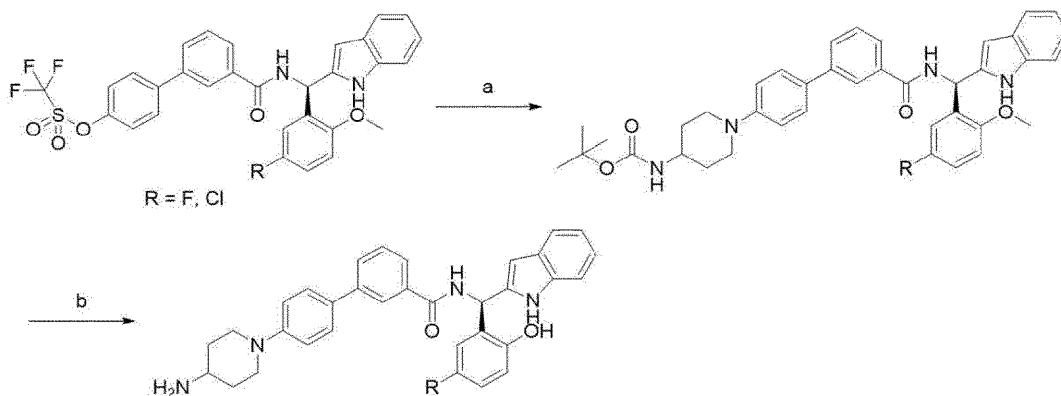
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 8.13 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 18$
.8, 7.8 Hz, 2H), 7.64 - 7.59 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz,
1H), 7.34 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 4H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.
95 - 6.84 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 3.72 (dt, $J = 26.4, 4.9$ Hz, 4H), 3.22 (ddd, $J =$
26.9, 7.6, 3.3 Hz, 4H), 2.15 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H).

【0123】

一般式5:

【0124】

【化31】



スキーム5. 試薬及び条件:(a)tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート、Ruphos Pd
G1、 Cs_2CO_3 、ジオキサソ、110、終夜、(b) CH_2Cl_2 中に溶解させた1M BBr_3 、0 から
rt、30分。

【0125】

[調製例18]

tert-ブチル(R)-(1-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチ
ル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートの調製

【0126】

10

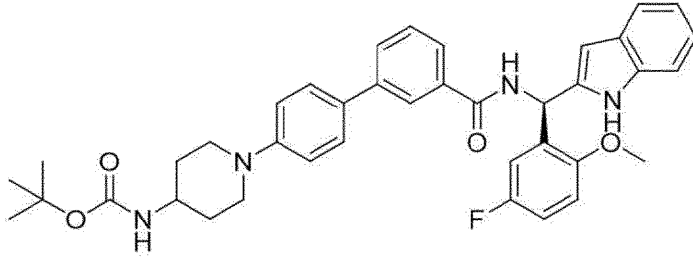
20

30

40

50

【化32】



tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(50.1mg、0.25mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](50mg、0.083mmol)、Ruphos Pd G1(1.01mg、0.001mmol)、及び炭酸セシウム(81.4mg、0.25mmol)を、無水1,4-ジオキサン(0.4mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、110 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル(R)-(1-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート[調製例18](黄色の固体)を得、それをさらなる精製なしに次のステップで使用した:LC-MS (M+H⁺) C₃₉H₄₁FN₄O₄の計算値648.31, 実測値649.2.

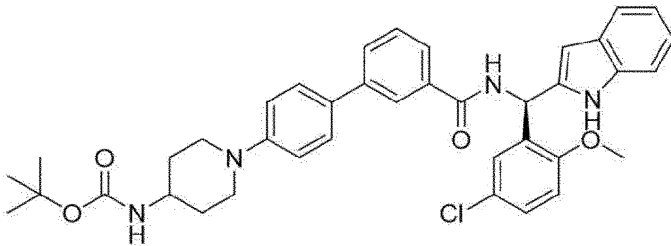
【0127】

[調製例19]

tert-ブチル(R)-(1-(3'-(((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメートの調製

【0128】

【化33】



tert-ブチル(R)-(1-(3'-(((5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート[調製例19]を、[調製例18]に記載される方法に類似の方法によって調製した:LC-MS (M+H⁺) C₃₉H₄₁ClN₄O₄の計算値664.28, 実測値665.3.

【0129】

[実施例3]

(R)-4'-((4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0130】

10

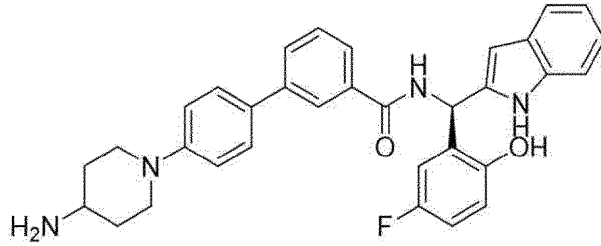
20

30

40

50

【化34】



(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例3](20%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) 9.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.85 - 7.74 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.57 - 7.44 (m, 2H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 7.02 - 6.82 (m, 4H), 6.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.93 (td, $J = 12.6, 2.5$ Hz, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 1.80 (qd, $J = 12.2, 4.0$ Hz, 2H).

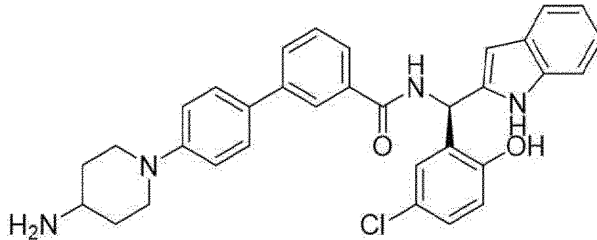
【0131】

[実施例4]

(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0132】

【化35】



(R)-4'-(4-アミノピペリジン-1-イル)-N-((5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例4](35%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 8.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.58 (d, $J = 7.7$ Hz, 3H), 7.47 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.20 - 7.15 (m, 1H), 7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.56 (dd, $J = 29.1, 15.4$ Hz, 3H), 2.33 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.14 (q, $J = 12.6$ Hz, 2H).

【0133】

一般式6:

【0134】

10

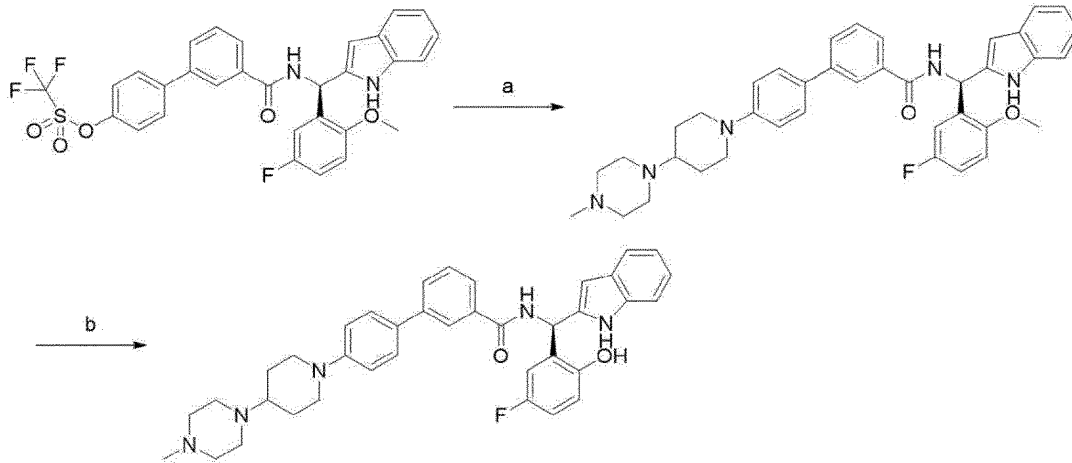
20

30

40

50

【化36】



10

スキーム6. 試薬及び条件:(a)1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン、Ruphos Pd G1、Cs₂CO₃、ジオキサン、110 °C、終夜、(b)CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、0 °Cからrt、30分。

【0135】

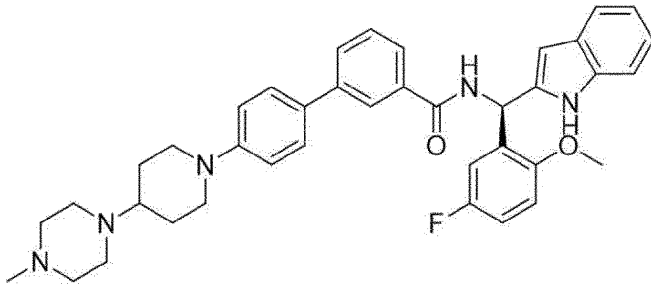
[調製例20]

20

(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0136】

【化37】



30

1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(46mg、0.25mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](50mg、0.083mmol)、Ruphos Pd G1(1.01mg、0.001mmol)、及び炭酸セシウム(81.4mg、0.25mmol)を、無水1,4-ジオキサン(0.4mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、110 °Cで終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。混合物をMPLCによって精製して、(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例20](25mg、50%)を黄色の固体として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 9.08 - 8.99 (m, 1H), 8.03 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (td, J = 6.4, 3.0 Hz, 3H), 6.74 (dd, J = 8.2, 2.9 Hz, 1H), 6.08 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.82 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.83 - 2.57 (m, 10H), 2.54 - 2.46 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.68 (qd, J = 12.1, 3.9 Hz, 2H).

50

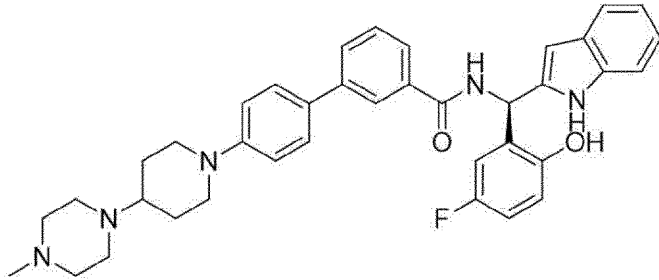
【 0 1 3 7 】

[実施例5]

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'--(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【 0 1 3 8 】

【化38】



10

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'--(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例5](12%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 9.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 3H), 6.20 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 3.25 - 2.95 (m, 9H), 2.89 (s, 3H), 2.18 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 1.91 (q, J = 11.4, 9.0 Hz, 2H).

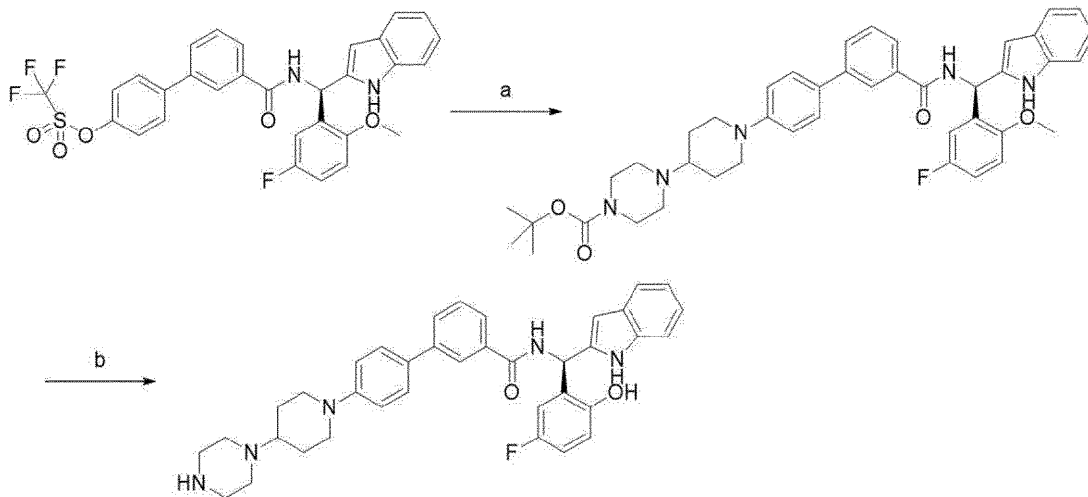
20

【 0 1 3 9 】

一般式7:

【 0 1 4 0 】

【化39】



30

40

スキーム7. 試薬及び条件:(a)tert-ブチル4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート、Ruphos Pd G1、Cs₂CO₃、ジオキサソラン、110 °C、終夜、(b)CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、0 °C からrt、30分。

【 0 1 4 1 】

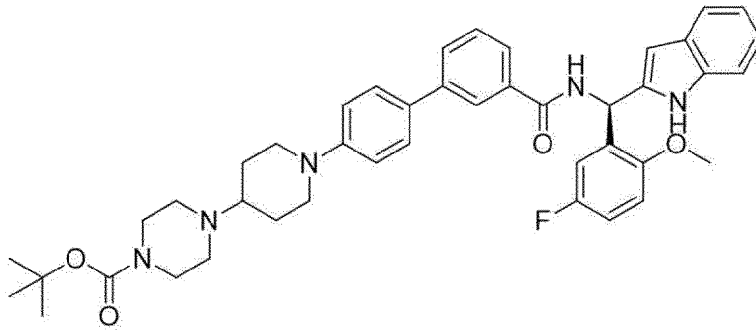
[調製例21]

tert-ブチル(R)-4-(1-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

50

【 0 1 4 2 】

【 化 4 0 】



10

tert-ブチル4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(67mg、0.25mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](50mg、0.083mmol)、Ruphos Pd G1(1.01mg、0.001mmol)、及び炭酸セシウム(81.4mg、0.25mmol)を、無水1,4-ジオキサン(0.4mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、110 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。混合物をMPLCによって精製して、tert-ブチル(R)-4-(1-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート[調製例21](19.5mg、33%)を黄色の固体として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 9.09 - 8.90 (m, 1H), 8.01 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (tt, J = 8.1, 1.3 Hz, 2H), 7.53 - 7.40 (m, 4H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 3H), 6.72 (dd, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H), 6.07 - 6.03 (m, 1H), 3.85 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.81 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 2.76 (dd, J = 13.1, 10.8 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 2.46 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.68 (qd, J = 12.0, 3.9 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H).

【 0 1 4 3 】

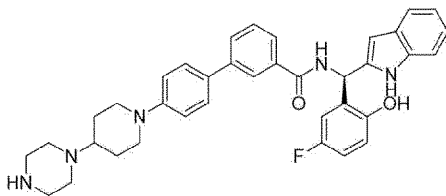
30

[実施例6]

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【 0 1 4 4 】

【 化 4 1 】



40

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例6](36.8%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 8.15 (s, 1H), 7.90 - 7.78 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 6.94 - 6.83 (m, 2H), 6.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.45 (d, J = 5.8 Hz, 5H), 3.17 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 2.21 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.97 (t, J = 12.2 Hz, 3H).

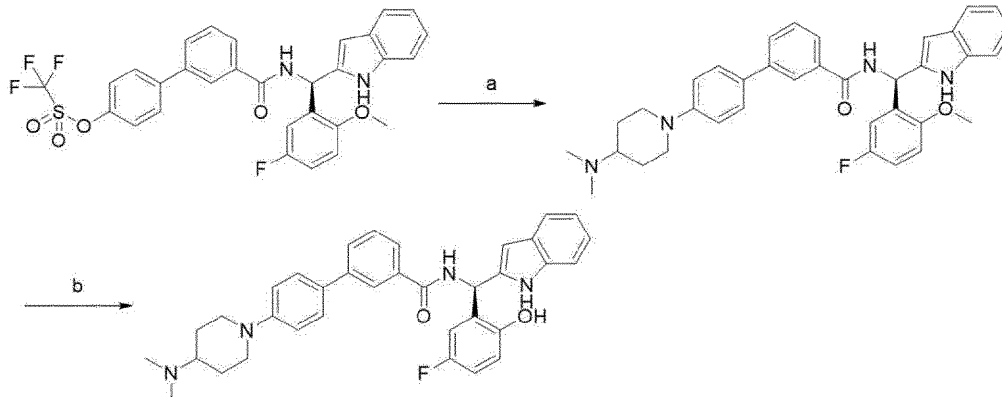
【 0 1 4 5 】

50

一般式8:

【0146】

【化42】



10

スキーム8. 試薬及び条件:(a)N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン、Ruphos Pd G1、Cs₂CO₃、ジオキサン、110℃、終夜、(b)CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、0℃からrt、30分。

【0147】

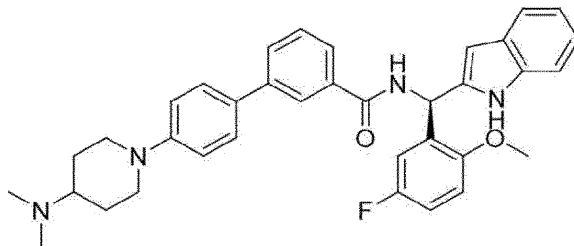
[調製例22]

(R)-4'-((4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

20

【0148】

【化43】



30

N,N-ジメチルピペリジン-4-アミン(32.05mg、0.25mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](50mg、0.083mmol)、Ruphos Pd G1(1.01mg、0.001mmol)、及び炭酸セシウム(81.4mg、0.25mmol)を、無水1,4-ジオキサン(0.4mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、110℃で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、(R)-4'-((4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例22](黄色の固体)を得た:LC-MS (M+H⁺) C₃₆H₃₇FN₄O₂の計算値576.29, 実測値577.4.

40

【0149】

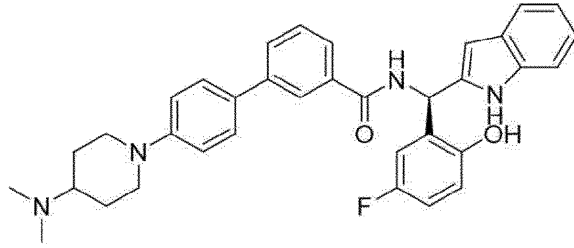
[実施例7]

(R)-4'-((4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0150】

50

【化44】



(R)-4'-((4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例7](6.4%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

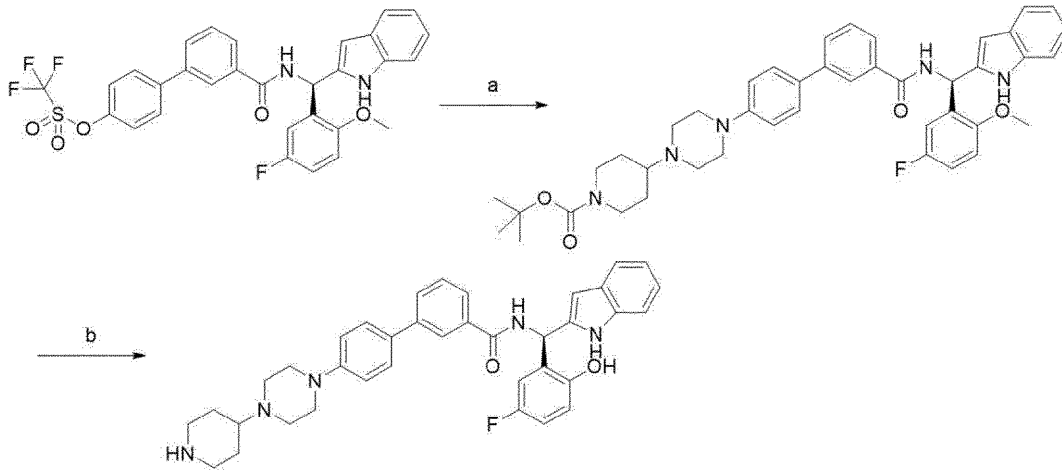
¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 9.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.80 (ddt, J = 12.6, 7.9, 1.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.46 (dt, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 4H), 7.01 - 6.92 (m, 2H), 6.91 - 6.84 (m, 2H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.86 (qd, J = 12.3, 4.2 Hz, 3H), 1.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H).

【0151】

一般式9:

【0152】

【化45】



スキーム9. 試薬及び条件:(a)tert-ブチル4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート、Ruphos Pd G1、Cs₂CO₃、ジオキサン、110 °C、終夜、(b)CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、0 °C からrt、30分。

【0153】

[調製例23]

tert-ブチル(R)-4-(4-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【0154】

10

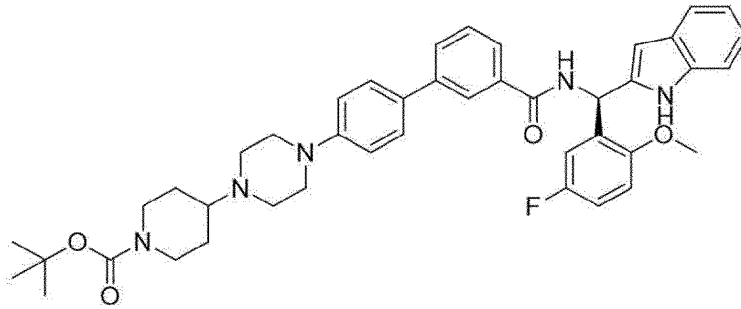
20

30

40

50

【化 4 6】



tert-ブチル4-(ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(67mg、0.25mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンズルホネート[調製例13](50mg、0.083mmol)、Ruphos Pd G1(1.01mg、0.001mmol)、及び炭酸セシウム(81.4mg、0.25mmol)を、無水1,4-ジオキサン(0.4mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、110 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、tert-ブチル(R)-4-(4-(3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート[調製例23](黄色の固体)を得た:LC-MS (M+H⁺) C₄₃H₄₈FN₅O₂の計算値717.37, 実測値718.7.

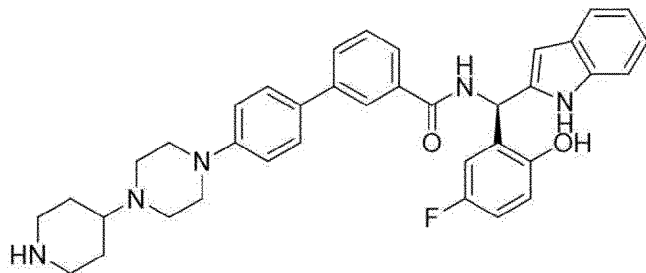
【 0 1 5 5】

[実施例8]

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【 0 1 5 6】

【化 4 7】



(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例8](12.1%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 8.14 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 3H), 6.44 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 10H), 3.13 (t, J = 12.8 Hz, 3H), 2.48 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.12 - 1.92 (m, 3H).

【 0 1 5 7】

一般式10:

【 0 1 5 8】

10

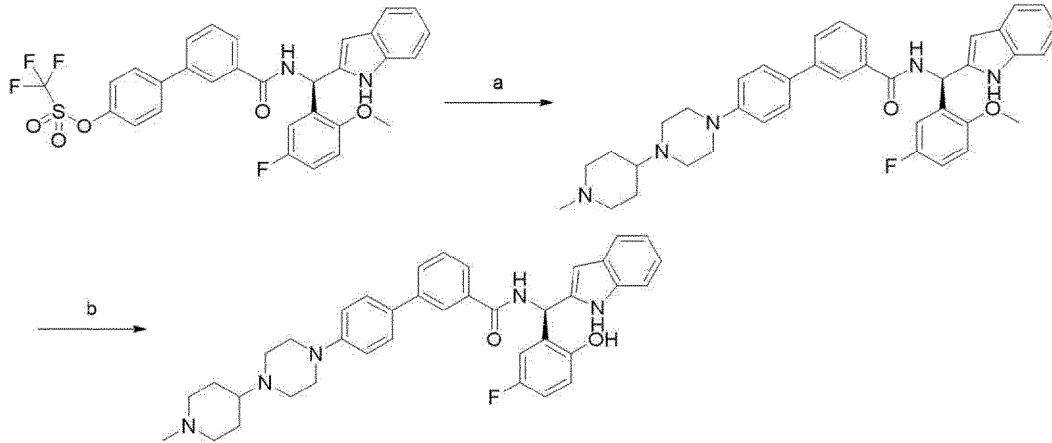
20

30

40

50

【化48】



10

スキーム10. 試薬及び条件:(a)1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン、Ruphos Pd G1、 Cs_2CO_3 、ジオキサン、110、終夜、(b) CH_2Cl_2 中に溶解させた1M BBr_3 、0 から rt、30分。

【0159】

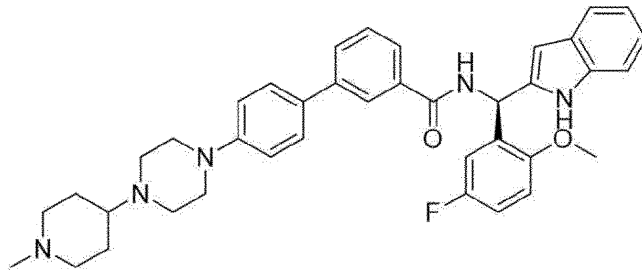
[調製例24]

(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'--(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

20

【0160】

【化49】



30

1-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン(46mg、0.25mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](50mg、0.083mmol)、Ruphos Pd G1(1.01mg、0.001mmol)、及び炭酸セシウム(81.4mg、0.25mmol)を、無水1,4-ジオキサン(0.4mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、110 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'--(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例24]を黄色の固体として得た:LC-MS ($\text{M}+\text{H}^+$) $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{FN}_5\text{O}_2$ の計算値631.33, 実測値632.5.

40

【0161】

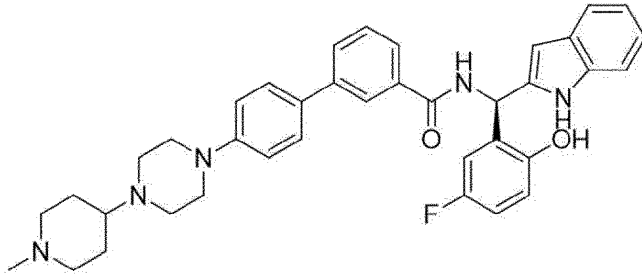
[実施例9]

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'--(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0162】

50

【化50】



10

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(4-(1-メチルピペリジン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例9](5.4mg、22%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) 8.13 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.84 (dt, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 1H), 7.79 (dt, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.47 (dt, $J = 7.7$, 1.1 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (ddd, $J = 8.0$, 7.1, 1.1 Hz, 1H), 6.95 - 6.84 (m, 3H), 6.21 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 12.9$ Hz, 3H), 3.56 (d, $J = 16.5$ Hz, 9H), 3.16 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.50 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.13 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H).

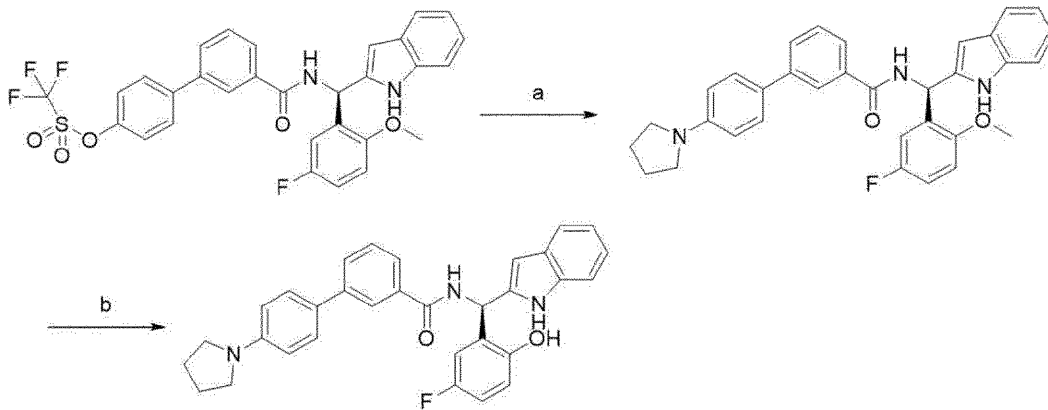
20

【0163】

一般式11:

【0164】

【化51】



30

スキーム11. 試薬及び条件:(a)ピロリジン、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、キサントホス、 Cs_2CO_3 、ジオキサソ、80、終夜、(b) CH_2Cl_2 中に溶解させた1M BBr_3 、0 からrt、30分。

【0165】

[調製例25]

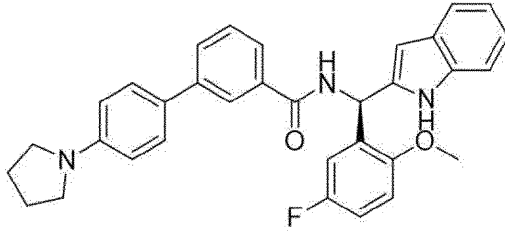
40

(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0166】

50

【化52】



ピロリジン(25mg、0.35mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](222mg、0.37mmol)、Pd(OAc)₂(8mg、0.03mmol)、キサントホス(20mg、0.03mmol)、及び炭酸セシウム(137mg、0.42mmol)を、無水1,4-ジオキサソ(1.9mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、80 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をMPLCによって精製して、(R)-N-((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[調製例25]を黄色の固体として得た(収率:7%):LC-MS (M+H⁺) C₃₃H₃₀FN₃O₂の計算値519.62, 実測値520.9.

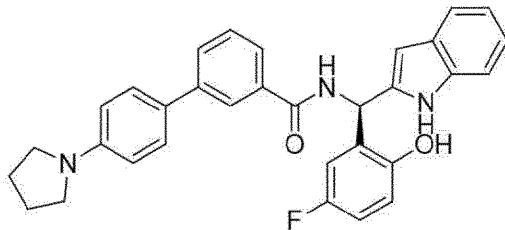
【0167】

[実施例10]

(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0168】

【化53】



(R)-N-((5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-4'-(ピロリジン-1-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例10](28%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) 9.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (dt, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 6.98 (ddd, J = 7.9, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 4H), 6.20 (t, J = 1.0 Hz, 1H), 3.44 (s, 4H), 2.14 - 2.08 (m, 4H); LC-MS (M+H⁺) C₃₂H₂₈FN₃O₂の計算値505.22, 実測値506.6.

【0169】

一般式12:

【0170】

10

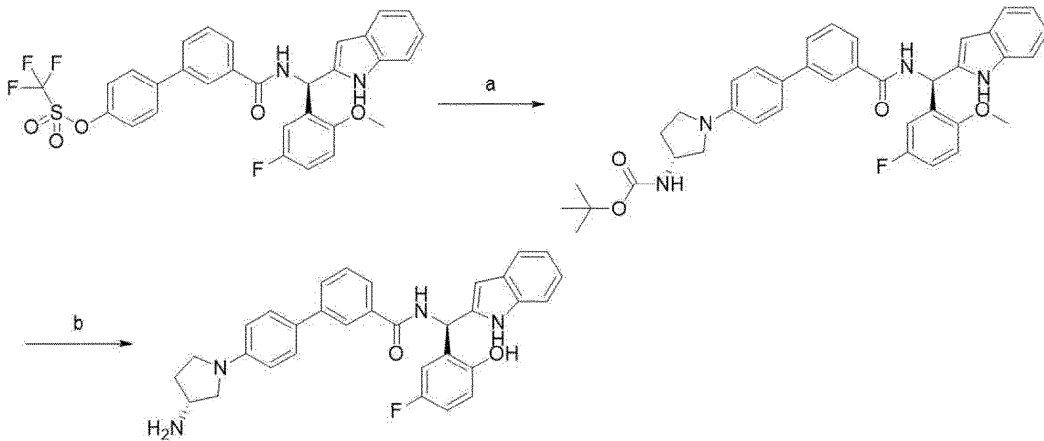
20

30

40

50

【化54】



10

スキーム12. 試薬及び条件: (a) tert-ブチル(R)-ピロリジン-3-イルカルバメート、Pd(OAc)₂、キサントホス、Cs₂CO₃、ジオキサン、80℃、終夜、(b) CH₂Cl₂中に溶解させた1M BBr₃、0℃からrt、30分。

【0171】

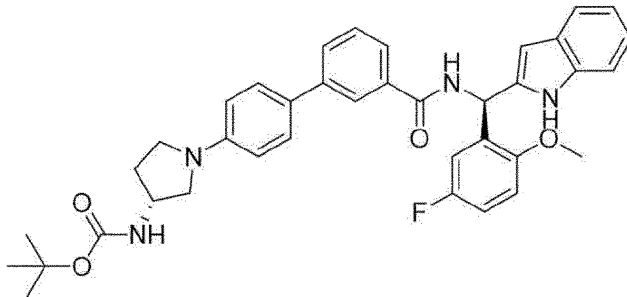
[調製例26]

tert-ブチル((R)-1-(3'-(((R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメートの調製

20

【0172】

【化55】



30

tert-ブチル(R)-ピロリジン-3-イルカルバメート(65mg、0.35mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](222mg、0.37mmol)、Pd(OAc)₂(8mg、0.03mmol)、キサントホス(20mg、0.03mmol)、及び炭酸セシウム(137mg、0.42mmol)を、無水1,4-ジオキサン(1.9mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、80℃で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をMPLCによって精製して、tert-ブチル((R)-1-(3'-(((R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ピフェニル]-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート[調製例26](14mg、7%)を黄色の固体として得た:LC-MS (M+H⁺) C₃₈H₃₉FN₄O₄の計算値634.29、実測値635.7。

40

【0173】

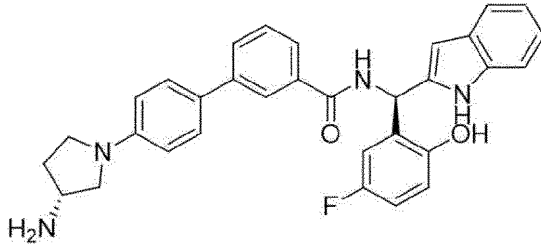
[実施例11]

4'-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ピフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0174】

50

【化56】



4'-((R)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例11](18%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

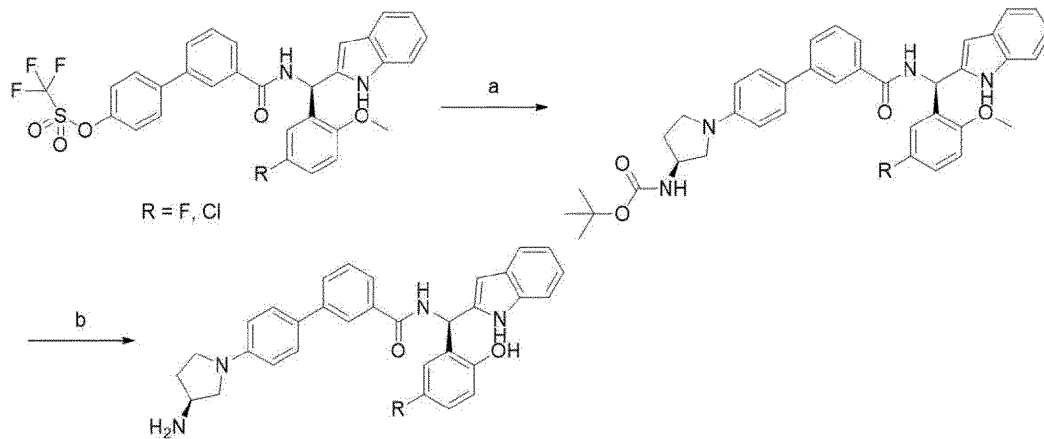
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 9.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 - 7.46 (m, 1H), 7.37 - 7.33 (m, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (ddd, $J = 8.0, 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 6.95 - 6.85 (m, 3H), 6.79 - 6.74 (m, 2H), 6.21 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 4.06 (tt, $J = 6.5, 3.6$ Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.49 (dd, $J = 10.7, 3.3$ Hz, 1H), 3.42 (td, $J = 9.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.50 (ddt, $J = 13.5, 8.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.19 (ddt, $J = 12.9, 8.3, 4.5$ Hz, 1H); LC-MS ($M+H^+$) $C_{32}H_{29}FN_4O_2$ の計算値520.23, 実測値520.6。

【0175】

一般式13:

【0176】

【化57】



スキーム13.試薬及び条件:(a)tert-ブチル(S)-ピロリジン-3-イルカルバメート、Pd(OAc) $_2$ 、キサントホス、Cs $_2$ CO $_3$ 、ジオキサソ、80、終夜、(b)CH $_2$ Cl $_2$ 中に溶解させた1M BBr $_3$ 、0 からrt、30分。

【0177】

[調製例27]

tert-ブチル((S)-1-(3'-(((R)-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメートの調製

【0178】

10

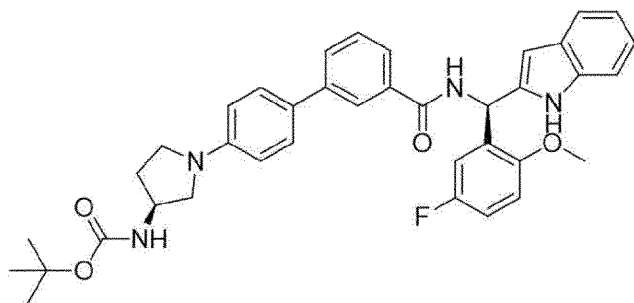
20

30

40

50

【化58】



10

tert-ブチル((S)-ピロリジン-3-イルカルバメート(65mg、0.35mmol)、(R)-3'-(((5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル-トリフルオロメタンスルホネート[調製例13](222mg、0.37mmol)、Pd(OAc)₂(8mg、0.03mmol)、キサントホス(20mg、0.03mmol)、及び炭酸セシウム(137mg、0.42mmol)を、無水1,4-ジオキサン(1.9mL)中で10分間脱ガスした。攪拌した懸濁液を、80 で終夜加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をMPLCによって精製して、tert-ブチル((S)-1-(3'-(((R)-5-フルオロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート[調製例27](65mg、28%)を茶色の固体として得た:LC-MS (M+H⁺) C₃₈H₃₉FN₄O₄の計算値634.29, 実測値635.5.

20

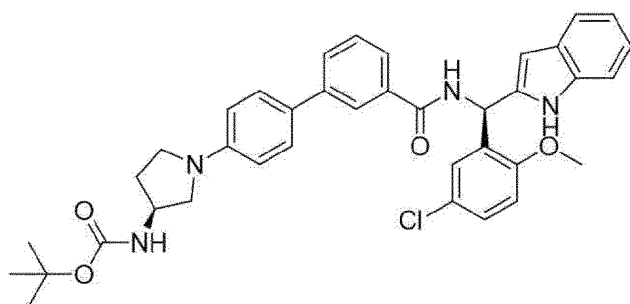
【0179】

[調製例28]

tert-ブチル((S)-1-(3'-(((R)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメートの調製

【0180】

【化59】



30

tert-ブチル((S)-1-(3'-(((R)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)カルバモイル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)ピロリジン-3-イル)カルバメート[調製例28](40%)を、[調製例27]に記載される方法に類似の方法によって調製した:LC-MS (M+H⁺) C₃₈H₃₉ClN₄O₄の計算値650.27, 実測値651.9.

40

【0181】

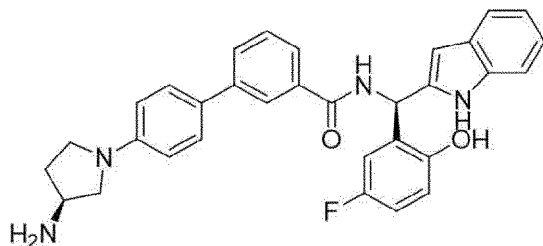
[実施例12]

4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0182】

50

【化60】



4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例12](21%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, メタノール- d_4) 9.22 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.78 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.98 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.5, 2.8$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 8.3, 5.2$ Hz, 2H), 6.79 - 6.75 (m, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.65 (dd, $J = 10.0, 6.5$ Hz, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 1H), 3.43 (td, $J = 9.1, 4.9$ Hz, 1H), 2.51 (dq, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.20 (td, $J = 8.3, 4.0$ Hz, 1H).

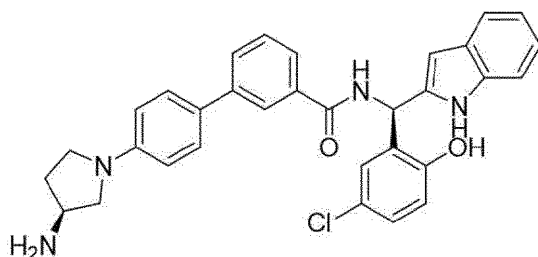
【0183】

[実施例13]

4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミドの調製

【0184】

【化61】



4'-((S)-3-アミノピロリジン-1-イル)-N-((R)-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)(1H-インドール-2-イル)メチル)-[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド[実施例13](5.2%)を、[実施例1]に記載される方法に類似の方法によって調製した。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- d_4) 9.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.78 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 16.3, 8.0$ Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.66 (dd, $J = 10.7, 5.7$ Hz, 2H), 3.53 - 3.39 (m, 2H), 2.52 (dq, $J = 14.9, 7.0$ Hz, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H).

【0185】

実施例1～13で調製した化合物の構造を、以下の表1にまとめ、示す。

【0186】

10

20

30

40

50

【表 1】

実施例	構造	実施例	構造
1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7			

【0187】

[実験例1]

EGFR L858R/T790M/C797Sに対する阻害能力の測定

本発明の一態様において提供される実施例1～13で調製した化合物の、EGFR変異に対する阻害能力を確認するために、以下の実験を実施した。

【0188】

特に、EGFR変異酵素に対する本発明の化合物の活性を、Cisbio Co.のHTRFシステムを使用して測定した。EGFR L858R/T790M/C797S変異酵素として、SignalChemによって提供されているタンパク質を購入し、酵素供給源として使用した。

10

20

30

40

50

【0189】

活性測定のために使用したアッセイ緩衝液の組成は、以下の通りであった:50mM Tris-HCl(pH7.5)、100mM NaCl、7.5mM MgCl₂、3mM KCl、0.01%Tween 20、0.1%B SA、及び1mM DTT。本明細書において、酵素反応は、1mMの濃度のATP及び0.5 μMの濃度のピオチンで標識したペプチド基質を使用して実施した。化合物のEGFR活性阻害効果の分析は、以下の分析反応レシピに従って実施した。

構成成分1:EGFR変異酵素4 μl

構成成分2:化合物溶液2 μl

構成成分3:ATP及びピオチンで標識したペプチド混合物4 μl

【0190】

酵素反応を、まず構成成分1及び構成成分2を混合し、次いでそこに構成成分3を添加することによって惹起した。混合物を37 °Cで2時間反応させた後、Cisbioによって提供されたストレプトアビジン-XL665及びユーロピウム標識抗リンチロシン抗体からなる測定溶液10 μlを、酵素反応溶液に添加し、続いて室温で1時間反応させた。最後に、615nm及び665nmにおける蛍光値の比率を、Perkin-ElmerのEnvision装置を使用して算出して、酵素活性を定量的に測定し、化合物の阻害能を確認した。7つの濃度で測定した化合物の値を、Prismプログラム(バージョン5.01、Graphpad Software, Inc.)を使用して分析し、化合物の阻害能の指標であるIC₅₀値を算出した。

【0191】

結果を表2に示す。

【0192】

【表2】

実施例	EGFR L858R/T790M/C797S IC ₅₀ (μM)
1	0.046
2	0.061
3	0.007
4	0.64
5	2.6
6	0.19
7	0.16
8	0.14
9	0.072
10	5.9
11	0.16
12	0.18
13	>10

【0193】

表2に示される通り、本発明の一態様において提供された実施例1~13の化合物の中でも、実施例1及び3の化合物は、EGFR L858R/T790M/C797S変異に対して優れた阻害能力を示した。

【0194】

[実験例2]

様々なEGFR変異を過剰発現したBaF3細胞における抗がん活性の評価

本発明による式1によって表される化合物が、EGFR野生型及び変異体に対してアロステ

10

20

30

40

50

リック阻害剤として作用したことを確認するために、Ba/F3細胞株におけるEGFR野生型及び変異体に対する阻害効果を評価した。加えて、本発明による化合物を既存薬物と併用投与した場合の細胞活性を評価するために、転移性結腸直腸がん及び転移性扁平上皮頭頸部がんにおいて、単独で使用されるセツキシマブを使用するか、又は化学療法と組み合わせ使用して、併用投与による細胞活性を評価した。

【0195】

特に、野生型及び変異体Ba/F3 EGFR細胞株に対する本発明の化合物の活性を、以下の通り、PromegaのCellTiter-Gloシステムを使用して測定した。CellTiter-Gloアッセイは、培養状態の細胞に存在するATPを測定することによって、細胞生存率を確認する方法である。Ba/F3 EGFR野生型(WT)、並びにBa/F3 EGFR del19(D)、Ba/F3 EGFR del19/T790M(DT)、Ba/F3 del19/T790M/C797S(DTC)、Ba/F3 EGFR L858R(L)、Ba/F3 EGFR L858R/T790M(LT)及びBa/F3 L858R/T790M/C797S(LTC)変異体細胞株を、Crown Bioscienceから購入し、使用した。Ba/F3 EGFR野生型(WT)、並びにBa/F3 EGFR del19(D)、Ba/F3 EGFR del19/T790M(DT)、Ba/F3 del19/T790M/C797S(DTC)、Ba/F3 EGFR L858R(L)、Ba/F3 EGFR L858R/T790M(LT)及びBa/F3 L858R/T790M/C797S(LTC)変異体細胞株を、10%FBS及び1%ペニシリン-ストレプトマイシンを含有するRPMI中で、37 °Cの5%CO₂インキュベーター内で培養した。

10

【0196】

各EGFR変異体による、化合物の細胞生存阻害効果の分析を、以下の分析反応レシピに従って実施した。

20

【0197】

BaF3細胞を、96ウェル細胞培養プレートに、1ウェル当たり2500の細胞/50ulの密度で等分し、これを、式1によって表される化合物50ulで、0 μM、0.03 μM、0.1 μM、0.3 μM、及び1 μMの濃度で処理した。化合物で処理したプレートを、37 °Cのインキュベーター内で72時間反応させ、次いでCellTiter-Gloアッセイ使用説明書に従って室温で30分間静置して、プレート温度を室温に維持した。その後、CellTiter-Glo試薬100 μlで、プレートの各ウェルを処理し、続いて、振とうしながら室温で10分間インキュベートした。最後に、570nmにおける蛍光値の比率を、ルミノメーターを使用して定量的に測定し、細胞生存率を阻害する化合物の能力を確認した。5つの濃度(0 μM、0.03 μM、0.1 μM、0.3 μM、及び1 μM)で測定した化合物の値を、Prismプログラム(バージョン5.01、Graph pad Software, Inc.)を使用して分析し、化合物の阻害能の指標であるIC₅₀値を算出した。

30

【0198】

結果を、図1及び図2に示す。

【0199】

図1及び図2は、様々なEGFR変異を過剰発現するBaF3細胞を、本発明の一態様において提供される実施例の化合物単独で、又はEGFRアンタゴニストとして公知のセツキシマブとの組合せで処理した場合の、抗がん活性を評価した結果を示すグラフである。

【0200】

図1及び図2に示される通り、本発明の一態様において提供される実施例1及び3の化合物を、セツキシマブと組み合わせて処理した場合、EGFR L858R/T790M及びEGFR L858R/T790M/C797Sを過剰発現した細胞において、相乗的抗がん活性が示された。

40

【0201】

参考のために、図1及び図2のy軸上の「セツキシマブのみに対する」は、セツキシマブ単独で処理した場合の細胞生存率(%)を100%とみなすことを意味する。

【0202】

[製造例1]

散剤の調製

式1によって表される誘導体 2g

ラクトース 1g

散剤を調製する従来の方法に従って、全ての上記の構成成分を混合し、気密パック中に

50

充填することによって散剤を調製した。

【0203】

[製造例2]

錠剤の調製

式1によって表される誘導体	100mg
コーンスターチ	100mg
ラクトース	100mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

錠剤を調製する従来の方法により、全ての上記の構成成分を混合することによって錠剤を調製した。

10

【0204】

[製造例3]

カプセル剤の調製

式1によって表される誘導体	100mg
コーンスターチ	100mg
ラクトース	100mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg

カプセル剤を調製する従来の方法に従って、全ての上記の構成成分を混合し、ゼラチンカプセル中に充填することによってカプセル剤を調製した。

20

【0205】

[製造例4]

注射剤の調製

式1によって表される誘導体	100mg
マンニトール	180mg
Na ₂ HPO ₄ ・2H ₂ O	26mg
蒸留水	2974mg

注射剤を調製する従来の方法に従って、全ての上記の構成成分を指示量で含有させることによって、注射剤を調製した。

【0206】

[製造例5]

健康機能性食物の調製

式1によって表される誘導体	500ng
ビタミンコンプレックス	適量
ビタミンAアセテート	70mg
ビタミンE	1.0mg
ビタミン	0.13mg
ビタミンB2	0.15mg
ビタミンB6	0.5mg
ビタミンB12	0.2mg
ビタミンC	10mg
ピオチン	10mg
ニコチンアミド	1.7mg
葉酸	50mg
パントテン酸カルシウム	0.5mg
ミネラル	適量
硫酸第一鉄	1.75mg
酸化亜鉛	0.82mg
炭酸マグネシウム	25.3mg
リン酸カリウム	15mg
二塩基性リン酸カルシウム	55mg

30

40

50

クエン酸カリウム	90mg
炭酸カルシウム	100mg
塩化マグネシウム	24.8mg

健康機能性食物に適したビタミン及びミネラルを、好ましい混合比に従って混合したが、組成比は、任意に調整することができる。健康機能性食物を調製する従来の方
法に従って、上記構成成分を混合した後、顆粒を調製し、その顆粒を、従来の方
法に従って健康機能性食物の調製のために使用した。

【0207】

[製造例6]

健康飲料の調製

式1によって表される誘導体	500ng
クエン酸	1000mg
オリゴ糖	100g
メシル(Maesil)(Prunus mume)エキス	2g
タウリン	1g
精製水	900mlになるまで

上記構成物を、健康飲料を調製する従来の方
法に従って混合した。混合物を、攪拌下で
85 で1時間加熱し、次いで濾過した。濾液を滅菌容器に入れ、封止し、再び滅菌し、健
康飲料のための組成物の調製のために使用されることになるまで冷蔵庫で保存した。

【0208】

嗜好飲料に適した構成物を、好ましい混合比に従って混合したが、組成比は、地域及び
民族的な好み、例えば需要区分(demand class)、需要国、及び使用目的などに従って調
整することができる。

【産業上の利用可能性】

【0209】

本発明の一態様において提供されるベンズアミド誘導体は、EGFR変異を抑制することに
よってがんを予防又は治療するために使用することができ、EGFRアンタゴニスト、例えば
セツキシマブと組み合わせて投与される場合、抗がん活性に関して著しい相乗効果を示し
、したがって、抗がん剤として有効に使用することができる。

10

20

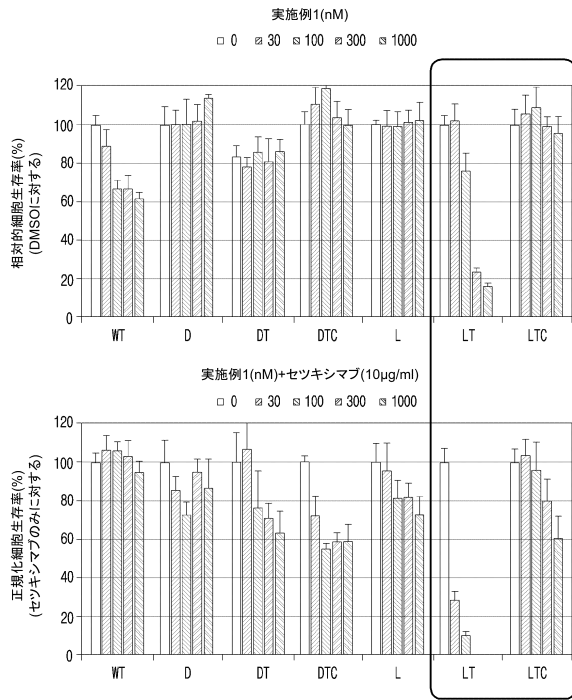
30

40

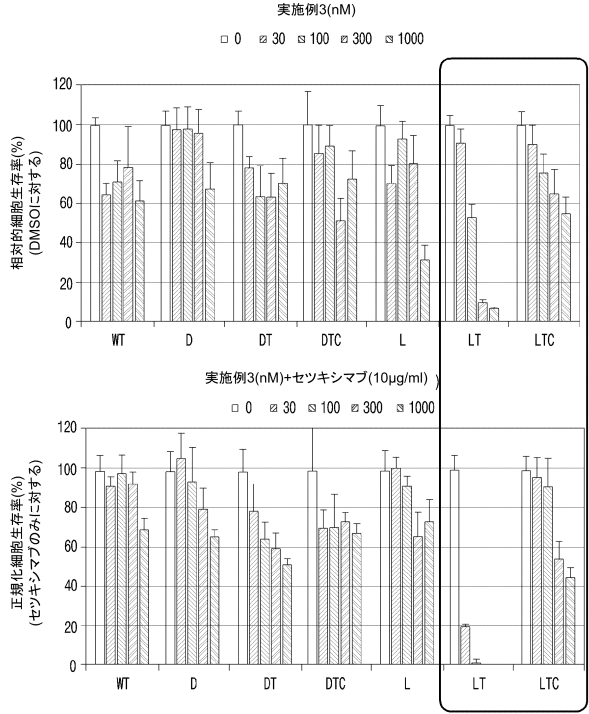
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

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	31/4045(2006.01)	A 6 1 K	31/4045	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	39/395(2006.01)	A 6 1 K	39/395	H
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 2 3 L	33/10 (2016.01)	A 2 3 L	33/10	

- ク, イチョン - ロ, 3 1 0

(72)発明者

チョイ, ギルドン

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユースン - ク, カジョン - ロ, 1 4 1

(72)発明者

ユン, ジョン

大韓民国 ソウル 0 4 3 0 9 ヨンサン - ク, チョンパ - ロ 4 7 - ギル, 2 0 - 8

(72)発明者

パーク, チェ ウォン

大韓民国 0 3 7 0 7 ソウル ソデムン - ク, ヨンファイ - ロ 1 1 ガ - ギル, 5 4

(72)発明者

ドゥッジララ, クリシュナ バブ

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユースン - ク, カジョン - ロ, 1 4 1

(72)発明者

チェ, チョン ハク

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユースン - ク, カジョン - ロ, 1 4 1

(72)発明者

リー, ソ ユン

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユースン - ク, カジョン - ロ, 1 4 1

(72)発明者

ゴ, アルム

大韓民国 デジョン 3 4 1 1 4 ユースン - ク, カジョン - ロ, 1 4 1

審査官

早乙女 智美

(56)参考文献

特表 2 0 1 0 - 5 3 6 9 2 5 (J P , A)

特表 2 0 1 5 - 5 1 8 8 9 4 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 9 6 9 3 8 (W O , A 1)

米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 2 2 5 8 8 0 (U S , A 1)

特表 2 0 1 8 - 5 2 2 8 7 9 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 6 2 3 2 3 (W O , A 1)

Qi-Zheng Sun et al. , Structural modification of an EGFR inhibitor that showed weak off-target activity against RET leading to the discovery of a potent RET inhibitor , Molecular Diversity , 2014年 , 18(2) , pp. 403-409

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)

M A R P A T (S T N)