

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-528942
(P2018-528942A)

(43) 公表日 平成30年10月4日(2018.10.4)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/147 (2006.01)	C07D 491/147 CSP	4C050
A61K 31/541 (2006.01)	A61K 31/541	4C072
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00	4C086
A61K 31/554 (2006.01)	A61K 31/554	
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 102 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-508666 (P2018-508666)
 (86) (22) 出願日 平成28年8月19日 (2016. 8. 19)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年4月11日 (2018. 4. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2016/052581
 (87) 国際公開番号 W02017/029521
 (87) 国際公開日 平成29年2月23日 (2017. 2. 23)
 (31) 優先権主張番号 1514754.9
 (32) 優先日 平成27年8月19日 (2015. 8. 19)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

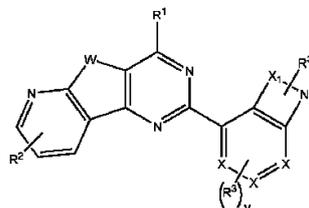
(71) 出願人 511183940
 カルス セラピューティクス リミテッド
 イギリス国 オーエックス11 オエスジ
 ー オックスフォードシャー, ハーウェル
 キャンパス, ライブラリー アベニュー
 , ジェネシス ビルディング
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

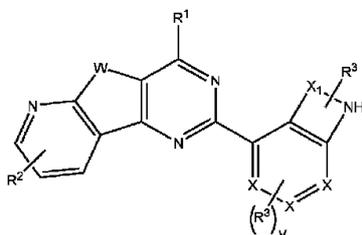
(54) 【発明の名称】 ホスホイノシチド3-キナーゼ阻害剤としての三環式複素環式化合物

(57) 【要約】

本発明は、式Iの化合物：(I)もしくは薬学的に許容可能なその塩および/またはそれらの立体異性体に関する。本発明の化合物は、治療において有用である。本発明は、がん、免疫疾患および炎症性疾患を処置するための、クラスIAのホスホイノシチド3-キナーゼ酵素、PI3K-p110 およびPI3K-p110 の阻害剤として作用する新規な化合物に関する。本発明は、ある特定の公知のPI3K-p110 / をモジュレートする化合物と比較しても、驚くほど有意な活性および/またはバイオアベイラビリティを有するPI3K-p110 / をモジュレートする化合物に少なくとも部分的に関する。



(0)



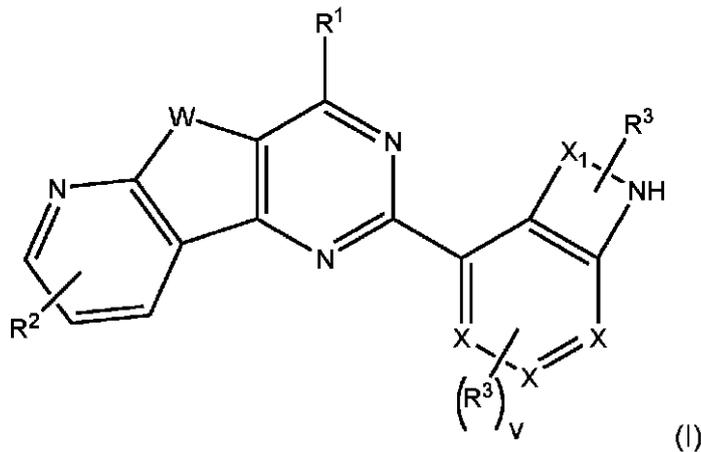
(I)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の化合物：

【化 1 1 8】



10

もしくは薬学的に許容可能なその塩および/またはそれらの立体異性体

[式中、

Wは、O、N-H、N-(C₁~C₁₀アルキル)、およびS(O)_wからなる群から選択され、wは、0、1、または2であり；

それぞれのXは、独立してCHまたはNから選択され；

X₁は、-CH₂-CH₂-、-CH=CH-または-CH₂-C(O)-であり、C(O)は、NHに結合しており；

vは、0、1、2および3から選択され；

R¹は、NまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、5~7員の複素環であり；

R²は、-L-Yであり；

Lは、直接結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀アルキニレンからなる群から選択され；

Yは、少なくとも1つの窒素原子および少なくとも1つの硫黄原子を含有する必要に応じて置換された4~8員の複素環、または-N(R⁵)-A-S(O)_qR⁶であり；

R⁵は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₃~C₁₀アルキニルから選択され；

R⁶は、独立して、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルもしくはC₃~C₁₀アルキニル、フルオロC₁~C₁₀アルキル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-NH-C₁~C₁₀アルキル、-O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択され；

Aは、必要に応じて置換されたC₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₃~C₁₀アルキニレンからなる群から選択され；

qは、0、1および2から選択され；

それぞれのR³は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、ハロゲン、-CN、-CO₂H、フルオロC₁~C₁₀アルキル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-NH-C₁~C₁₀アルキル、-NH₂、-S-C₁~C₁₀アルキル、-O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され；そして

それぞれのアルキル、アルケニル、アルキレン、アルケニレン、アシル、複素環またはヘテロアリールは、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ、C₁~C₃ヒドロキシアルキル、

30

40

50

C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ ハロアルコキシ、フルオロ C₁ ~ C₃ アルキル、アミノ、C₁ ~ C₃ モノアルキルアミノ、C₁ ~ C₃ ビスアルキルアミノ、C₁ ~ C₃ アシルアミノ、C₁ ~ C₃ アミノアルキル、モノ (C₁ ~ C₃ アルキル) アミノ C₁ ~ C₃ アルキル、ビス (C₁ ~ C₃ アルキル) アミノ C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ - アシルアミノ、C₁ ~ C₃ アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁ ~ C₃ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ C₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、ビス C₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、- SO₃H、C₁ ~ C₃ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ C₁ ~ C₃ アルキルアミノスルホニルまたはビス C₁ ~ C₃ - アルキルアミノスルホニルによって必要に応じて置換されていてもよい。

【請求項 2】

R² が - L - Y であり；

L が直接結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたは C₂ ~ C₁₀ アルキニレンからなる群から選択され；

Y が、少なくとも 1 つの窒素原子および少なくとも 1 つの硫黄原子を含有する必要に応じて置換された 4 ~ 7 員の複素環、または - N (R⁵) - A - S (O_q) R⁶ であり、R⁵、R⁶、A および q が、請求項 1 に定義の通りである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

X₁ が - CH = CH - である、請求項 1 または請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R³ が、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH₂、- S - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - アシル、- NH - C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R³ が、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、CN、CO₂H、ハロゲン、- O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキルおよびフルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキルから選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R³ が、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲンおよびフルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキルから選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

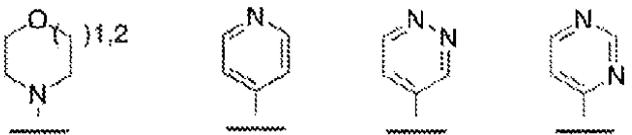
【請求項 7】

R³ が、出現するごとに、H、F または CF₃ である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹ が以下の構造：

【化 119】



のうちのいずれかによって表される、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹ が：

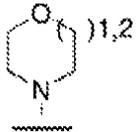
10

20

30

40

【化 1 2 0】



である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 0】

R^1 がモルホリンである、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

W が O または S である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 1 2】

W が O である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

X が CH である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

L が $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキレンである、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

L がメチレンである、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 6】

q が 2 である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 1 7】

R^5 が $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキルである、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 8】

A が $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキレンである、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 9】

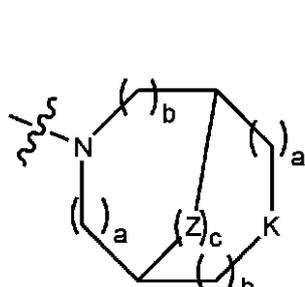
R^6 が、独立して、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは $C_1 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルから選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

30

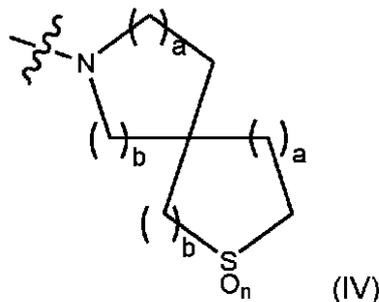
【請求項 2 0】

Y が式 (III) または式 (IV) :

【化 1 2 1】



(III) または



(IV)

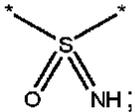
40

[式中、

Z は、 O 、 S および CH_2 から選択され；

K は、 $-S-$ 、 $-S=O$ 、 $-SO_2$ および

【化 1 2 2】



から選択され、

それぞれの a は、独立して、1、2 および 3 から選択され；

それぞれの b は、独立して、0、1 および 2 から選択され；

n は、0、1 または 2 であり；

c は、0 または 1 である]

10

から選択される、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 1】

Y が式 (I I I) に従って定義される、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

Z が CH_2 である、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

c が 1 である、請求項 2 1 または 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

Y が式 (I I I) に従って定義され、a が 1 であり、b が 0 である、請求項 2 0 ~ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

20

【請求項 2 5】

Y が式 (I I I) に従って定義され、K が $\text{S}=\text{O}$ である、請求項 2 0 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

Y が式 (I V) に従って定義される、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 7】

n が 1 または 2、好ましくは 2 である、請求項 2 6 に記載の化合物。

【請求項 2 8】

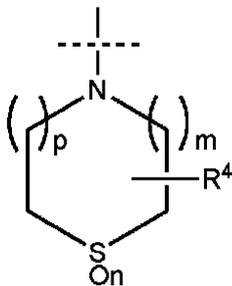
a が 0 であり、b が 1 である、請求項 2 6 または 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

Y が：

30

【化 1 2 3】



40

[式中、

m は、0、1 および 2 から選択され、

n は、0、1 および 2 から選択され、

p は、0 および 1 から選択され、

R^4 は、独立して、H、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、ハロゲン、フルオロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{O}-$ フルオロ $\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{NH}-$ アシル、 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_1 \sim \text{C}_{10}$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択される]

50

によって表されるヘテロシクロアルキルである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 30】

p および m が 1 である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

n が 1 または 2 である、請求項 29 または 30 に記載の化合物。

【請求項 32】

R⁴ が H である、請求項 29 ~ 31 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 33】

R² が前記ピリジン環の 3 位に結合している、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 34】

L がメチレンであり、Y が前記 4 ~ 8 員の複素環の窒素原子を介して L に結合している、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 35】

v が 0 または 1 である、前記請求項のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 36】

本明細書に例示される通りの、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 37】

前記請求項のいずれかに記載の化合物、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。 20

【請求項 38】

治療における使用のための、前記請求項のいずれかに記載の化合物または組成物。

【請求項 39】

前記治療ががん、免疫障害または炎症性障害の治療である、請求項 38 に記載の化合物または組成物。

【請求項 40】

前記がんが白血病または P T E N 陰性固形腫瘍である、請求項 39 に記載の化合物または組成物。

【請求項 41】

前記治療が関節リウマチの治療である、請求項 38 または請求項 40 に記載の化合物。 30

【請求項 42】

臓器移植後の拒絶反応治療における使用のための、請求項 38 に記載の化合物または組成物。

【請求項 43】

治療における使用のための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 37 のいずれかに記載の化合物または組成物の使用。

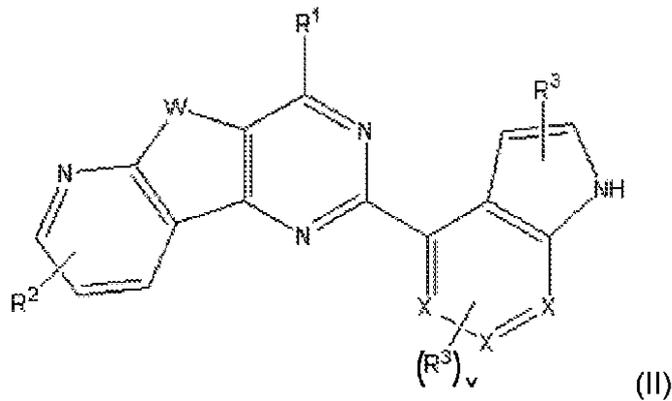
【請求項 44】

前記治療が請求項 39 ~ 42 のいずれかに記載の通りである、請求項 43 に記載の使用。 40

【請求項 45】

式 I の化合物：

【化 1 2 4】



10

または薬学的に許容可能なその塩

[式中、

Wは、O、N-H、N-(C₁~C₁₀アルキル)およびSからなる群から選択され；

それぞれのXは、独立してCHまたはNから選択され；

vは、0、1、2および3から選択され；

R¹は、NまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、5~7員の複素環であり；

R²は、-L-Yであり；

20

Lは、直接結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀アルキニレンからなる群から選択され；

Yは、少なくとも1つの窒素原子および少なくとも1つの硫黄原子を含有する必要に応じて置換された4~7員の複素環、または-N(R⁵)-A-S(O_q)R⁶であり；

R⁵は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₃~C₁₀アルキニルから選択され；

R⁶は、独立して、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルもしくはC₃~C₁₀アルキニル、フルオロC₁~C₁₀アルキル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-NH-C₁~C₁₀アルキル、-O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル

30

、アリアルまたはヘテロアリアルから選択され；
Aは、必要に応じて置換されたC₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₃~C₁₀アルキニレンからなる群から選択され；

qは、0、1および2から選択され；

それぞれのR³は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、ハロゲン、フルオロC₁~C₁₀アルキル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-NH-C₁~C₁₀アルキル、-NH₂、-S-C₁~C₁₀アルキル、-O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルからなる群から選択され；

それぞれのアルキル、アルケニル、アルキレン、アルケニレン、アシル、複素環またはヘテロアリアルは、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ、C₁~C₃ヒドロキシアルキル、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃ハロアルコキシ、フルオロC₁~C₃アルキル、アミノ、C₁~C₃モノアルキルアミノ、C₁~C₃ビスアルキルアミノ、C₁~C₃アシルアミノ、C₁~C₃アミノアルキル、モノ(C₁~C₃アルキル)アミノC₁~C₃アルキル、ビス(C₁~C₃アルキル)アミノC₁~C₃アルキル、C₁~C₃-アシルアミノ、C₁~C₃アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁~C₃アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノC₁~C₃アルキルアミノカルボニル、ビスC₁~C₃アルキルアミノカルボニル、-SO₃H、C₁~C₃アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノC₁~C₃アルキルアミノスルホニルまたはビスC₁~C₃-アルキルアミノスルホニルによって必要に応じて置換されていてもよい]。

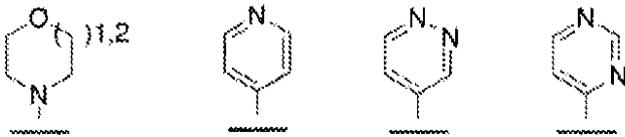
40

50

【請求項 4 6】

R¹ が以下の構造：

【化 1 2 5】

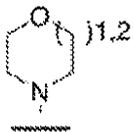


のうちのいずれかによって表される、請求項 4 5 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R¹ が：

【化 1 2 6】



である、請求項 4 5 または 4 6 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R¹ がモルホリンである、請求項 4 5 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 4 9】

W が O または S である、請求項 4 5 ~ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 0】

W が O である、請求項 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 1】

X が CH である、請求項 4 5 ~ 5 0 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 2】

R³ が、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲンおよびフルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキルから選択される、請求項 4 5 ~ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 3】

R³ が、出現するごとに、H、F または CF₃ である、請求項 4 5 ~ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

L が C₁ ~ C₁₀ アルキレン、好ましくは C₁ ~ C₄ アルキレンである、請求項 4 5 ~ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 5】

L がメチレンである、請求項 4 5 ~ 5 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 6】

q が 2 である、請求項 4 5 ~ 5 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 7】

R⁵ が C₁ ~ C₁₀ アルキル、好ましくは C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 4 5 ~ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 8】

A が C₁ ~ C₁₀ アルキレン、好ましくは C₁ ~ C₄ アルキレンである、請求項 4 5 ~ 5 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5 9】

R⁶ が、独立して、C₁ ~ C₁₀ アルキル、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリール、好ましくは C₁ ~ C₁₀ アルキルまたは C₁ ~ C₄ アルキルから選択される、請求項 4 5 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の化合物。

10

20

30

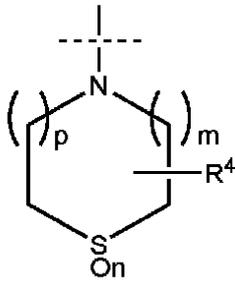
40

50

【請求項 60】

Y が :

【化 127】



10

[式中、

m は、0、1 および 2 から選択され、

n は、0、1 および 2 から選択され、

p は、0 および 1 から選択され、

R⁴ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH₂、-S-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-C(O)-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択される]

20

によって表されるヘテロシクロアルキルである、請求項 45 ~ 59 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 61】

p および m が 1 である、請求項 60 に記載の化合物。

【請求項 62】

n が 1 または 2 である、請求項 60 または 61 に記載の化合物。

【請求項 63】

R⁴ が H である、請求項 60 ~ 62 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 64】

R² が前記ピリジン環の 3 位に結合している、請求項 45 ~ 63 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 65】

L がメチレンであり、Y が前記 4 ~ 7 員の複素環の窒素原子を介して L に結合している、請求項 45 ~ 64 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 66】

v が 0 または 1 である、請求項 45 ~ 65 のいずれか一項に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

40

本発明は、がん、免疫疾患および炎症性疾患を処置するための、クラス I A のホスホイノシチド 3 - キナーゼ酵素、PI3K - p110 および PI3K - p110 の阻害剤として作用する新規な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ホスホイノシチド 3 - キナーゼ (PI3K) は、様々な細胞プロセスを制御するシグナル伝達経路網の調節に関与する脂質キナーゼのファミリーを構成する。PI3K は、3 つの別個のサブファミリーに分類され、これらは、その基質特異性に基づいて、クラス I、II、および III と呼ばれる。クラス I A の PI3K は、3 つの調節性サブユニット、

50

p 8 5 、 p 8 5 または p 5 5 のうちの1つと複合体を形成する触媒作用的なサブユニット p 1 1 0 、 p 1 1 0 、または p 1 1 0 を有する。クラス I A の P I 3 K は、受容体チロシンキナーゼ、抗原受容体、Gタンパク質共役受容体 (G P C R)、およびサイトカイン受容体によって活性化される。クラス I A の P I 3 K は、主に、下流標的である A K T を活性化する第 2 のメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール - 3 , 4 , 5 - トリホスフェート (P I (3 , 4 , 5) P ₃) を産生する。A K T の生物学的な活性化の結果には、腫瘍細胞の進行、増殖、生存および成長が含まれ、P I 3 K / A K T 経路が、ヒトの多くのがんにおいて調節不全になることを示唆する有意な証拠が存在する。さらに、P I 3 K 活性は、内分泌学、心血管疾患、免疫障害および炎症に関与するとされてきた。P I 3 K - p 1 1 0 は、免疫細胞および炎症細胞の動員および活性化において非常に重要な役割を果たしていることが確立されている。また P I 3 K - p 1 1 0 は、いくつかのヒト腫瘍において上方調節され、腫瘍細胞の増殖および生存において非常に重要な役割を担う。

10

【 0 0 0 3 】

p 1 1 0 および p 1 1 0 活性をモジュレートすることができる化合物は、がんおよび免疫障害および炎症性障害において重要な、潜在的な治療可能性を有する。

【 0 0 0 4 】

国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号は、P I 3 K - p 1 1 0 の阻害剤として作用する化合物を記載している。

20

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 0 5 】

【 特許文献 1 】 国際公開第 2 0 1 1 / 0 2 1 0 3 8 号

【 発明の概要 】

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 0 6 】

発明の要旨

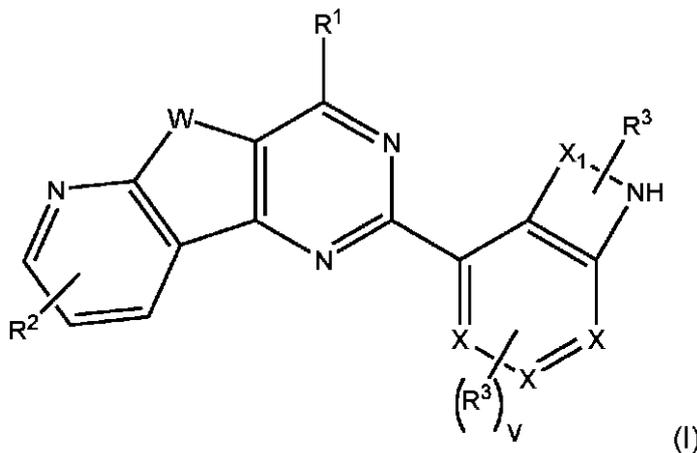
本発明は、ある特定の公知の P I 3 K - p 1 1 0 / をモジュレートする化合物と比較しても、驚くほど有意な活性および / またはバイオアベイラビリティを有する P I 3 K - p 1 1 0 / をモジュレートする化合物に少なくとも部分的に関する。

30

【 0 0 0 7 】

したがって、本発明は、少なくとも部分的に、式 I の化合物：

【 化 1 】



40

(式中、

W は、O、N - H、N - (C ₁ ~ C ₁₀ アルキル) および S (O) _{w w} からなる群から選択され、w w は、0、1、または 2 であり；

それぞれの X は、独立して C H または N から選択され；

X ₁ は、- C H ₂ - C H ₂ -、- C H = C H - または - C H ₂ - C (O) - であり、C

50

(O) は、NH に結合しており；

v は、0、1、2 および 3 から選択され；

R¹ は、N または O から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子を含有する、5 ~ 7 員の複素環であり；

R² は、- L - Y であり；

L は、直接結合、C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたは C₂ ~ C₁₀ アルキニレンからなる群から選択され；

Y は、少なくとも 1 つの窒素原子および少なくとも 1 つの硫黄原子を含有する必要に応じて置換された 4 ~ 8 員の複素環、または - N (R⁵) - A - S (O_q) R⁶ であり；

R⁵ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニルまたは C₃ ~ C₁₀ アルキニルから選択され；

R⁶ は、独立して、C₁ ~ C₁₀ アルキル、C₂ ~ C₁₀ アルケニルもしくは C₃ ~ C₁₀ アルキニル、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - アシル、- NH - C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択され；

A は、必要に応じて置換された C₁ ~ C₁₀ アルキレン、C₂ ~ C₁₀ アルケニレンまたは C₃ ~ C₁₀ アルキニレンからなる群から選択され；

q は、0、1 および 2 から選択され；

それぞれの R³ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、- CN、- CO₂ H、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH₂、- S - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- O - フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、- NH - アシル、- NH - C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、- C (O) - NH - C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され；そして

それぞれのアルキル、アルケニル、アルキレン、アルケニレン、アシル、複素環またはヘテロアリールは、C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシ、C₁ ~ C₃ ヒドロキシアルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、C₁ ~ C₃ ハロアルコキシ、フルオロ C₁ ~ C₃ アルキル、アミノ、C₁ ~ C₃ モノアルキルアミノ、C₁ ~ C₃ ビスアルキルアミノ、C₁ ~ C₃ アシルアミノ、C₁ ~ C₃ アミノアルキル、モノ (C₁ ~ C₃ アルキル) アミノ C₁ ~ C₃ アルキル、ビス (C₁ ~ C₃ アルキル) アミノ C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ - アシルアミノ、C₁ ~ C₃ アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁ ~ C₃ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ C₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、ビス C₁ ~ C₃ アルキルアミノカルボニル、- SO₃ H、C₁ ~ C₃ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ C₁ ~ C₃ アルキルアミノスルホニルまたはビス C₁ ~ C₃ - アルキルアミノスルホニルによって必要に応じて置換されていてもよい) もしくは薬学的に許容可能な塩および / またはそれらの立体異性体を対象とする。

【0008】

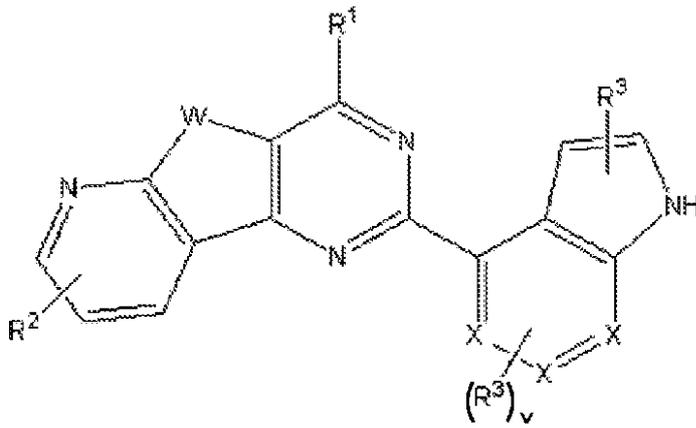
本発明はまた、少なくとも部分的に、式 I I の化合物：

10

20

30

【化2】



(II)

10

(式中、

Wは、O、N-H、N-(C₁~C₁₀アルキル)およびSからなる群から選択され；

それぞれのXは、独立してCHまたはNから選択され；

vは、0、1、2および3から選択され；

R¹は、NまたはOから選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含有する、5~7員の複素環であり；

R²は、-L-Yであり；

20

Lは、直接結合、C₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₂~C₁₀アルキニレンからなる群から選択され；

Yは、少なくとも1つの窒素原子および少なくとも1つの硫黄原子を含有する必要に応じて置換された4~7員の複素環、または-N(R⁵)-A-S(O_q)R⁶であり；

R⁵は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルまたはC₃~C₁₀アルキニルから選択され；

R⁶は、独立して、C₁~C₁₀アルキル、C₂~C₁₀アルケニルもしくはC₃~C₁₀アルキニル、フルオロC₁~C₁₀アルキル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-NH-C₁~C₁₀アルキル、-O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択され；

30

Aは、必要に応じて置換されたC₁~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀アルケニレンまたはC₃~C₁₀アルキニレンからなる群から選択され；

qは、0、1および2から選択され；

それぞれのR³は、独立して、H、C₁~C₁₀アルキル、ハロゲン、フルオロC₁~C₁₀アルキル、-O-C₁~C₁₀アルキル、-NH-C₁~C₁₀アルキル、-NH₂、-S-C₁~C₁₀アルキル、-O-フルオロC₁~C₁₀アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、-C(O)-NH-C₁~C₁₀アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され；そして

それぞれのアルキル、アルケニル、アルキレン、アルケニレン、アシル、複素環またはヘテロアリールは、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシ、C₁~C₃ヒドロキシアルキル、C₁~C₃アルコキシ、C₁~C₃ハロアルコキシ、フルオロC₁~C₃アルキル、アミノ、C₁~C₃モノアルキルアミノ、C₁~C₃ビスアルキルアミノ、C₁~C₃アシルアミノ、C₁~C₃アミノアルキル、モノ(C₁~C₃アルキル)アミノC₁~C₃アルキル、ビス(C₁~C₃アルキル)アミノC₁~C₃アルキル、C₁~C₃-アシルアミノ、C₁~C₃アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C₁~C₃アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノC₁~C₃アルキルアミノカルボニル、ビスC₁~C₃アルキルアミノカルボニル、-SO₃H、C₁~C₃アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノC₁~C₃アルキルアミノスルホニルまたはビスC₁~C₃-アルキルアミノスルホニルによって必要に応じて置換されていてもよい)

40

50

または薬学的に許容可能なその塩を対象とし得る。

【発明を実施するための形態】

【0009】

好ましい実施形態の説明

定義

本明細書で使用される場合、「アルキル」は、直鎖または分岐鎖状であり得る $C_1 \sim C_{10}$ アルキル基を意味する。好ましくは、アルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル部分である。より好ましくは、アルキルは、 $C_1 \sim C_4$ アルキル部分である。その例として、メチル、エチル、 n -プロピルおよび t -ブチルが挙げられる。アルキルは、二価、例えばプロピレンであってもよい。

10

【0010】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」は、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニル基を意味する。好ましくは、アルケニルは、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル基である。より好ましくは、アルケニルは、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル基である。アルケニル基 (radical) は、一飽和または二飽和、より好ましくは一飽和であり得る。その例として、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニルおよび 1-ブテニルが挙げられる。アルケニルは、二価、例えばプロペニレンであってもよい。

【0011】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」は、直鎖または分岐であり得る $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基である。好ましくは、アルキニルは、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキニル基もしくは $C_2 \sim C_4$ アルキニル基または部分である。アルキニルは、二価であってもよい。

20

【0012】

$C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_{10}$ アルキニル基のそれぞれは、必要に応じて互いに置換されていてもよく、すなわち $C_2 \sim C_{10}$ アルケニルで必要に応じて置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルであり得る。それらはまた、アリール、シクロアルキル (好ましくは $C_3 \sim C_{10}$)、アリールまたはヘテロアリールで必要に応じて置換されていてもよい。それらはまた、ハロゲン (例えば F、Cl)、 NH_2 、 NO_2 またはヒドロキシルで置換されていてもよい。それらは好ましくは、10個までのハロゲン原子またはより好ましくは5個までのハロゲンで置換されていてもよい。例えば、それらは、1、2、3、4または5個のハロゲン原子によって置換されていてもよい。好ましくは、ハロゲンは、フッ素である。例えば、それらは、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 または CF_2CF_3 で置換されていてもよい。

30

【0013】

本明細書で使用される場合、用語「フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」は、1つまたは複数のフッ素原子、好ましくは、1つ、2つ、3つ、4つまたは5個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_{10}$ アルキルを意味する。「フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル」の例は、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CH_2CF_3 、 CH_2CHF_2 または CF_2CF_3 である。

【0014】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、単環式、二環式または三環式の、一価のまたは二価の (適宜) 芳香族基、例えばフェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニルを意味し、それらは、好ましくは $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、フルオロ $C_1 \sim C_3$ アルキル アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス ($C_1 \sim C_3$ アルキル) アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルからなる群から選択

40

50

される5個までの置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

【0015】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、チアゾリル、イソチアゾリル、テトラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チエニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリルなどの、酸素、窒素および硫黄から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、単環式、二環式または三環式の一価または二価の(適宜)芳香族基を意味し、前記ラジカルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、フルオロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルの群から好ましくは選択される3つまでの置換基で必要に応じて置換されている。

10

【0016】

本明細書で使用される場合、用語「複素環」は、酸素、窒素および硫黄から選択される4つまでのヘテロ原子を含有する、一価または二価の炭素環式ラジカルである。複素環は、架橋された(例えば、架橋された二環式)、スピロ環状の、または縮合環を含む、例えば飽和または部分的に不飽和の4~12員、4~10員または4~7員の環構造を指すことができ、その環構造は、窒素、酸素、および硫黄などの1~3個のヘテロ原子を含む。複素環式環は、可能な場合、炭素または窒素を介して隣接するラジカルに連結し得る。好ましくは、複素環式環は、1つまたは2つのヘテロ原子を含有する。好ましくは、ヘテロ原子の少なくとも1つは、窒素である。複素環式環は、単環式または二環式であってもよい。誤解を避けるために、用語「複素環」は、「ヘテロアリール」および「ヘテロシクロアルキル」を包含する。

20

【0017】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、環中の原子間の結合が単結合である炭素環式ラジカルである。ヘテロシクロアルキルの例は、ペペリジン、ペペラジン、チオモルホリン、モルホリン、アゼチジンまたはオキサタンである。より好ましくは、ヘテロシクロアルキルは、モルホリンまたはその7員の同族体である。

30

【0018】

複素環またはヘテロシクロアルキル環は、一不飽和または二不飽和であってもよい。このラジカルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、ハロ(例えば、F)、ニトロ、シアノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ -ハロアルキル(例えば、 CF_3)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルから独立して選択される3つまでの置換基で必要に応じて置換されていてもよい。

40

【0019】

つまり、先に定義の基のそれぞれ、すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヘテロシクロアルキルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒド

50

ロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、フルオロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ(例えば、フルオロ)、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルからなる群から好ましくは選択される3つまでの置換基(好ましくは1つ)で必要に応じて置換されていてもよい。

10

【0020】

あるいは、先に定義の基のそれぞれ、すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、複素環、ヘテロシクロアルキルは、必要に応じて R_x によって置換されていてもよく、 R_x は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ ヒドロキシアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシ、フルオロ $C_1 \sim C_3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ モノアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ ビスアルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アミノアルキル、モノ($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、ビス($C_1 \sim C_3$ アルキル)アミノ $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ -アシルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニルアミノ、アシル、ハロ(例えば、フルオロ)、ニトロ、シアノ、トリフルオロメチル、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、ビス $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノカルボニル、 $-SO_3H$ 、 $C_1 \sim C_3$ アルキルスルホニル、アミノスルホニル、モノ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノスルホニルおよびビス $C_1 \sim C_3$ -アルキルアミノスルホニルからなる群から選択される。

20

【0021】

本明細書で使用される場合、先の基には、接尾辞であるエンが後続する場合がある。このことは、その基が二価、すなわちリンカー基であることを意味する。

【0022】

不斉原子または回転制限が存在することにより1つまたは複数の立体異性形態で存在し得る、本発明が関係している化合物は、それぞれのキラル中心においてRもしくはS立体化学を有するいくつかの立体異性体として、またはそれぞれのキラル軸においてRもしくはS立体化学を有するアトロプ異性体として存在し得る。本発明は、このようなすべてのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体、ならびにこれらの混合物を含む。

30

【0023】

本発明の好ましい基

好ましくは、本発明が式Iに従って定義される場合、 R^2 は、 $-L-Y$ であり；

Lは、直接結合、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ アルキニレンからなる群から選択され；

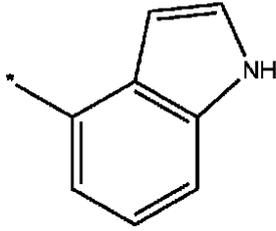
Yは、少なくとも1つの窒素原子および少なくとも1つの硫黄原子を含有する必要に応じて置換された4~7員の複素環、または $-N(R^5)-A-S(O_q)R^6$ である。

40

【0024】

好ましくは、本発明が式Iに従って定義される場合、 X_1 は、 $-CH=CH-$ である。この場合、XはNであることが好ましい。換言すれば、式(I)の右手側の環(図示されている通り)は、好ましくは、以下に図示されている通り、インドールである。

【化3】



【0025】

好ましくは、本発明が式Iに従って定義される場合、 R^3 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロゲン、フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-S-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NH$ -アシル、 $-NH-C(O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-C(O)-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択される。 10

【0026】

好ましくは、本発明が式Iに従って定義される場合、 R^3 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、CN、 CO_2H 、ハロゲン、 $-O-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O$ -フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキルおよびフルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキルから選択される。 20

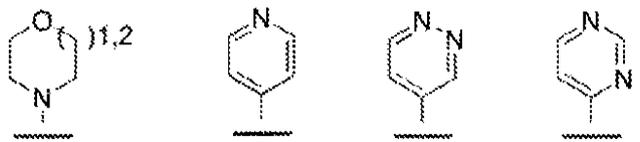
【0027】

本発明の好ましい基の以下の説明は、式Iまたは式IIのいずれかによって定義される通り、本発明に適用できる。 20

【0028】

好ましくは、 R^1 は、以下の構造：

【化4】

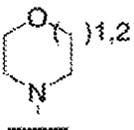


のうちのいずれかによって表される。 30

【0029】

より好ましくは、 R^1 は、ヘテロシクロアルキルである。さらにより好ましくは、 R^1 は、

【化5】



である。 40

【0030】

最も好ましくは、 R^1 はモルホリンである。

【0031】

本発明の好ましい一実施形態では、Wは、酸素または硫黄、好ましくは酸素である。

【0032】

好ましくは、XはCHである。

【0033】

好ましくは、 R^3 は、H、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、ハロゲン（好ましくはフルオロ）またはフルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。より好ましくは、 R^3 は、Hまたはハロゲンまたは CF_3 である。最も好ましくは、 R^3 は、出現するごとに、Hである。 50

【0034】

あるいは、インドールの右手側 (RHS) (図示されている通り) 上の R^3 は、Hであり、インドールの左手側 (LHS) (図示されている通り) 上の R^3 は、H、Fまたは $C F_3$ であることが好ましい。

【0035】

v は、0または1であることが好ましい。換言すれば、インドールのLHS (図示されている通り) は、置換されていないか、または置換基を1つだけ有することが好ましい。

【0036】

好ましくは、式Iまたは式IIの6, 5-環系は、インドールである。換言すれば、 R^3 は水素であり、 X はCHである。

10

【0037】

R^2 は、一般式IまたはIIに図示されている通り、アリアル基上の任意の適切な原子に結合していてもよい。しかし、 R^2 は、ピリジン環のメタ位に結合していることが好ましい。例えば、ピリジンの窒素原子が、原子数1と表示される場合、 R^2 は、3位に結合している。

【0038】

R^2 は、LYである。好ましくは、Lは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、好ましくはメチレンである。

【0039】

好ましくは、 q は2であり、したがって、スルホニル (すなわち $S O_2$) が存在する。

20

【0040】

好ましくは、 R^5 は、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【0041】

好ましくは、Aは、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、好ましくは $C_1 \sim C_4$ アルキレンである。

【0042】

好ましくは、 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、フルオロ $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-NH-C_1 \sim C_{10}$ アルキル、アリアルまたはヘテロアリアルから選択される。

【0043】

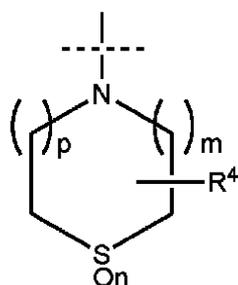
Yは、少なくとも1つの窒素原子および少なくとも1つの硫黄原子を含有する4~7員の複素環である場合、好ましくはヘテロシクロアルキル基である。好ましくは、Yは、4~7員の窒素および硫黄を含有する複素環である場合、窒素原子を介してLに結合している。

30

【0044】

好ましくは、Yは、少なくとも1つの窒素原子および少なくとも1つの硫黄原子を含有する4~7員の複素環である場合、1つだけの窒素原子および1つだけの硫黄原子を含有し、

【化6】



40

によって表すことができる [式中、

m は、0、1および2から選択され、

n は、0、1および2から選択され、

50

p は、0 および 1 から選択され、

R⁴ は、独立して、H、C₁ ~ C₁₀ アルキル、ハロゲン、フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH₂、-S-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-O-フルオロ C₁ ~ C₁₀ アルキル、-NH-アシル、-NH-C(O)-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、-C(O)-NH-C₁ ~ C₁₀ アルキル、アリールまたはヘテロアリールから選択される]。

【0045】

好ましくは、p および m は、1 であり、したがって、Y は、好ましくは、1 つの窒素原子および 1 つの硫黄原子を含有する 6 員のヘテロシクロアルキルである。

【0046】

好ましくは、n は、1 または 2、より好ましくは 1 である。

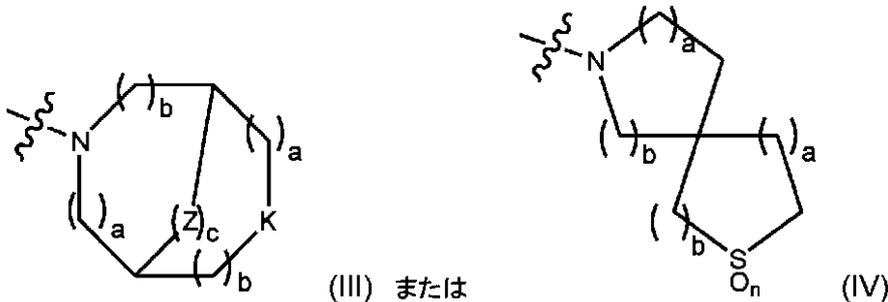
【0047】

好ましくは、R⁴ は、H である。

【0048】

あるいは、Y は、式 (III) または式 (IV) に従って、好ましくは式 (III) に従って定義され得る

【化 7】

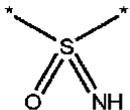


[式中、

Z は、O、S および CH₂ から選択され；

K は、-S-、-S=O (スルホキシド)、-SO₂ (スルホン) および

【化 8】



(* は、結合の位置 (単数または複数) を表す) から選択され；

それぞれの a は、独立して、1、2 および 3 から選択され；

それぞれの b は、独立して、0、1 および 2 から選択され；

n は、0、1 または 2 であり；

c は、0 または 1 である]。

【0049】

Z は、メチレン、すなわち CH₂ であり、c は 1 であることが好ましい。

【0050】

Y が式 (III) に従って定義される場合、a は 1 であり、b は 0 であることが好ましい。また、n は、1 または 2 であり、より好ましくは、n は 1 であることが好ましい。

【0051】

Y が式 (IV) に従って定義される場合、n は、1 または 2、より好ましくは 2 であることが好ましい。また、Y が式 (IV) である場合、a は 0 であり、b は 1 であることが好ましい。

【0052】

好ましくは、Y は、

10

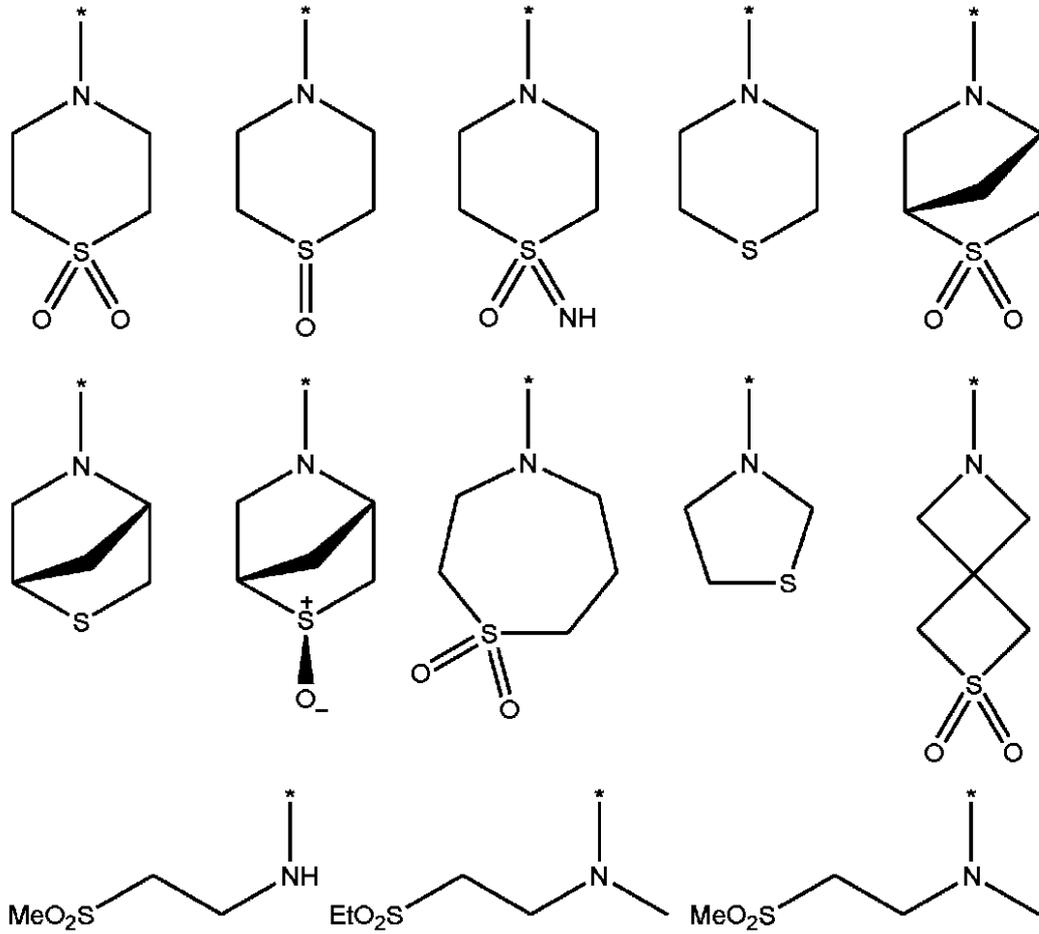
20

30

40

50

【化9】



10

20

から選択され、式中、* は、L との結合の位置を表す。

【0053】

好ましくは、L は、メチレンであり、Y は、4 ~ 7 員の複素環の窒素原子を介して L に結合している。これは、本発明の例のすべてにおいて図示されている。

30

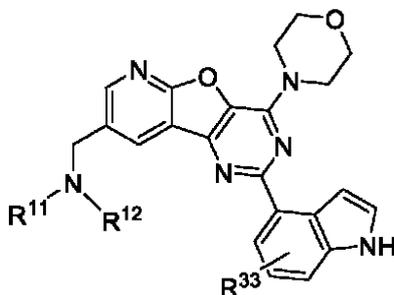
【0054】

また Y は、 $-NR^{11}R^{12}$ であってもよく、 R^{11} および R^{12} は、それらが結合する窒素と一緒に、環中に $(SO)_q$ 部分を有する 5 ~ 6 員の複素環式環を形成し、または R^{11} および R^{12} は、独立して、H、 C_{1-4} アルキルおよび $-エチレン-S(O)_q-R^{66}$ から選択される。

【0055】

例えば、本明細書では、次式：

【化10】



40

によって表される、硫黄を含有する複素環式環を有する開示の化合物、および薬学的に許容可能なその塩であって、式中、

R^{11} および R^{12} は、それらが結合する窒素と一緒に、環中に $S(O)_q$ もしくは $S(O)(NR')$ 部分 (q は、0、1 または 2 である) を有する、5 ~ 6 員もしくは

50

は 5 ~ 7 員の単環式、架橋された二環式、もしくはスピロ環状の複素環を形成し；または
 R^{11} は、-エチレン- $S(O)_q$ - R^{66} であり、 q は、0、1、もしくは 2 であり、
 R^{12} は、H および C_{1-6} アルキルから選択され；

R^{66} は、H、 C_{1-3} アルキル、および - NHC_{1-3} アルキルからなる群から選択され；

R^7 は、H または C_{1-3} アルキルであり、

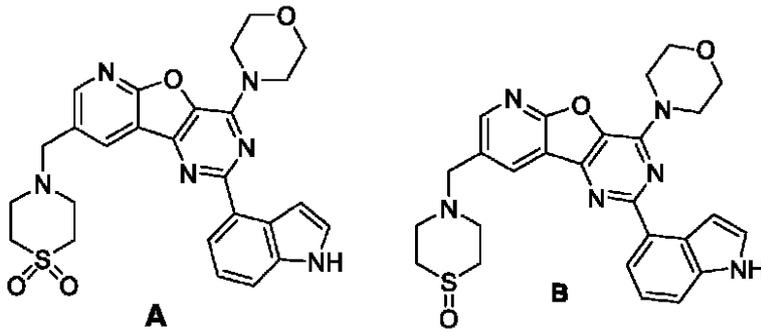
R^{33} は、H、ハロゲン、シアノ、 C_{1-4} アルキル（1つ、2つ、または3つのハロゲンによって必要に応じて置換されている）、 C_{1-4} アルコキシ（1つ、2つ、または3つのハロゲンによって必要に応じて置換されている）、および - $C(O)-OR^{34}$ からなる群から選択され、 R^{34} は、H または C_{1-4} アルキルである化合物、および薬学的に許容可能なその塩が提供される。

10

【0056】

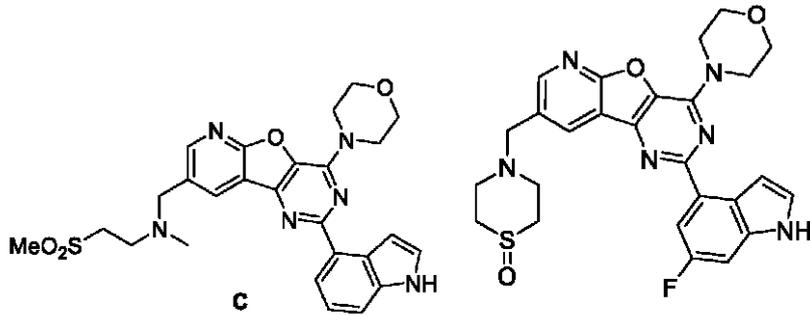
本発明を具体化する構造の例は、

【化11】

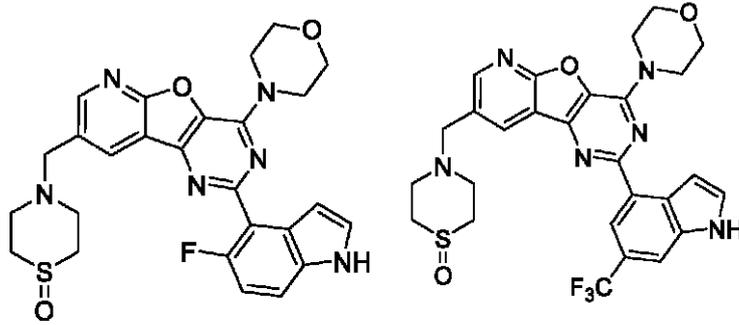


20

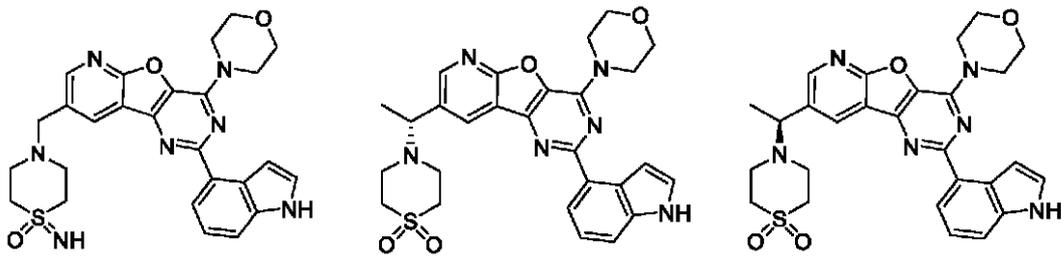
【化 1 2】



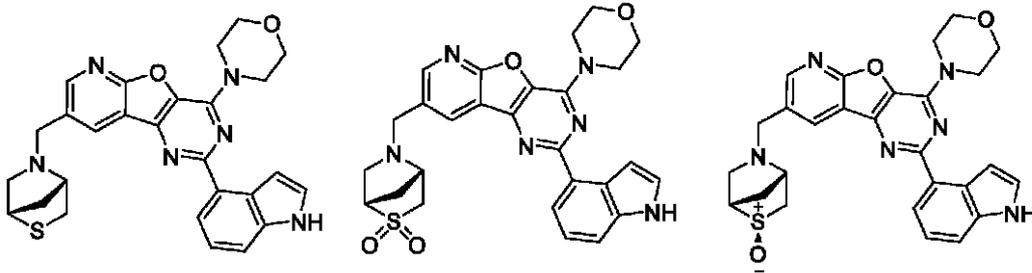
10



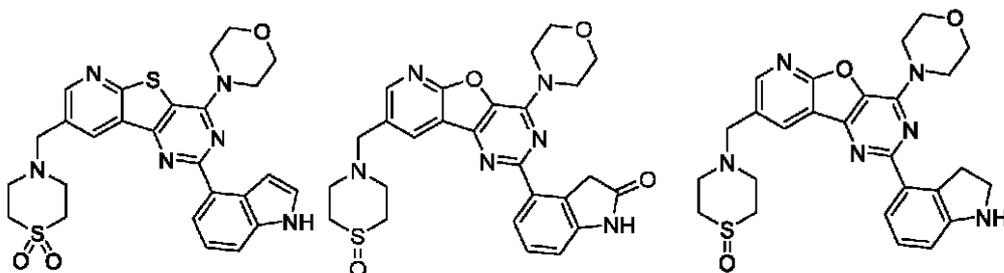
20



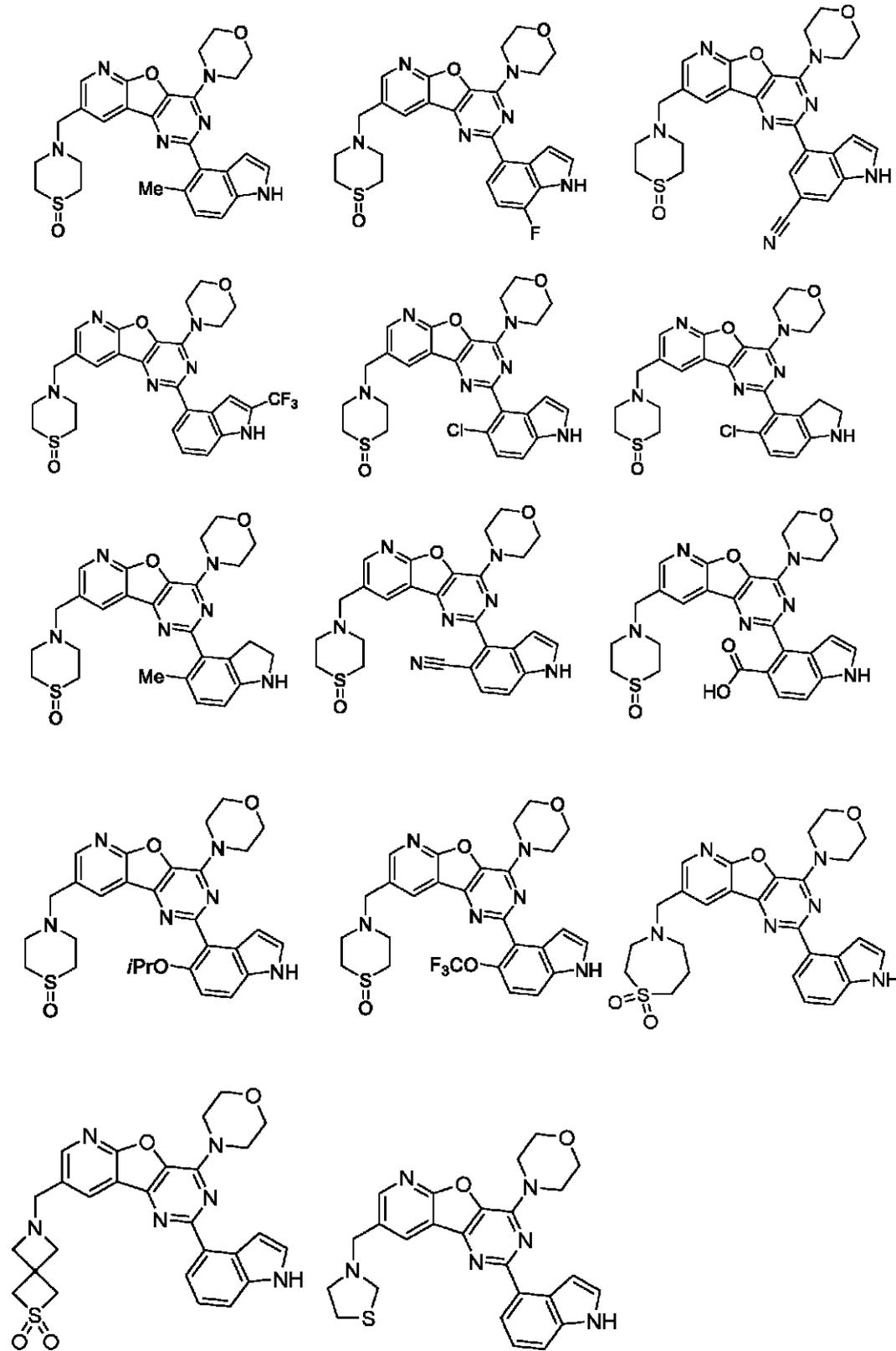
30



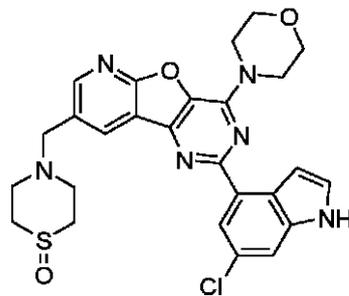
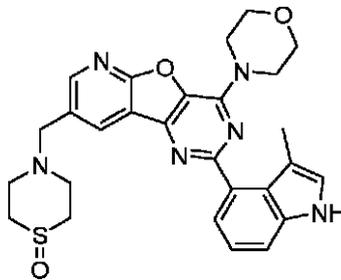
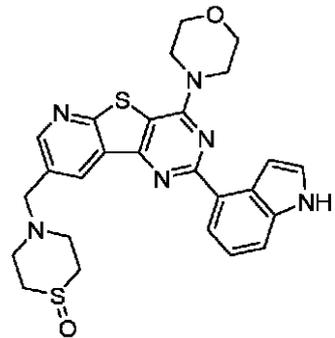
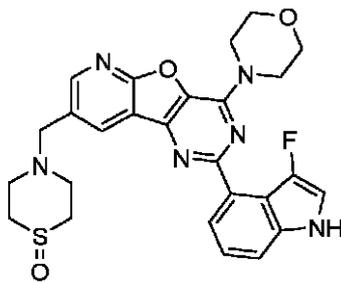
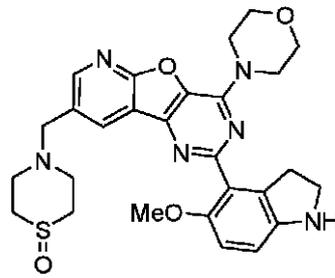
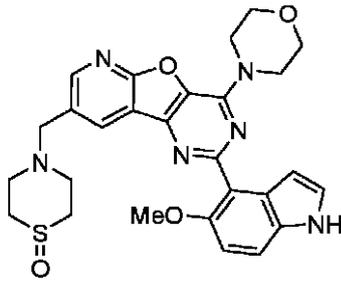
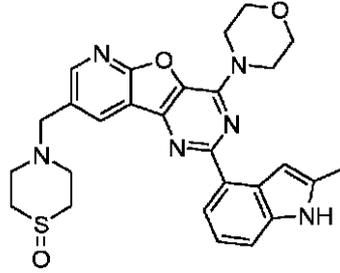
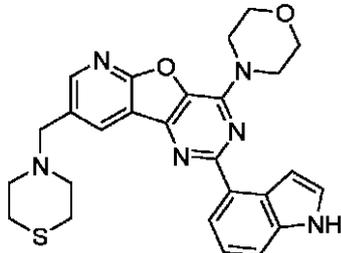
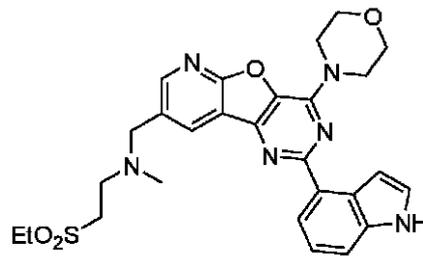
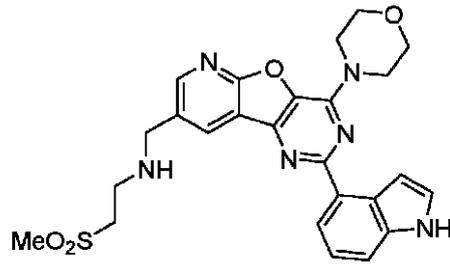
40



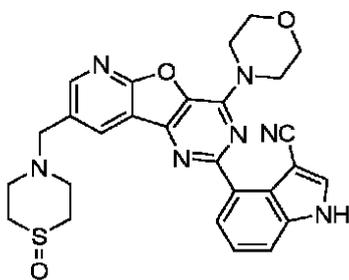
【化 1 3】



【化 1 4】



【化 1 5】



10

20

30

40

50

である。

【0057】

本発明の医薬組成物は、典型的に、本発明の化合物を85wt%まで含有する。より典型的には、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物を50wt%まで含有する。好ましい医薬組成物は、無菌であり、発熱物質を含まない。さらに、本発明によって提供される医薬組成物は、典型的に、実質的に純粋な光学異性体である本発明の化合物を含有する。好ましくは、医薬組成物は、本発明の化合物の薬学的に許容可能な塩形態を含む。例えば、本明細書では、開示の化合物および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的に許容可能な組成物が企図される。

【0058】

本明細書で使用される場合、薬学的に許容可能な塩は、薬学的に許容可能な酸または塩基による塩である。薬学的に許容可能な酸には、無機酸（例えば塩酸、硫酸、リン酸、二リン酸、臭化水素酸または硝酸）と、有機酸（例えばクエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、ベンゼンスルホン酸またはp-トルエンスルホン酸）との両方が含まれる。薬学的に許容可能な塩基には、アルカリ金属（例えばナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えばカルシウムまたはマグネシウム）水酸化物および有機塩基（例えばアルキルアミン、アリールアミンまたは複素環式アミン）が含まれる。

【0059】

本発明はまた、1つまたは複数の原子が、自然に通常見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられていることを除き、本明細書に記載されている化合物と同一の、同位体により標識された本発明の化合物を包含する。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl が挙げられる。ある特定の同位体標識された開示の化合物（例えば、 ^3H および ^{14}C で標識された化合物）は、化合物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム標識（すなわち、 ^3H ）および炭素-14（すなわち、 ^{14}C ）同位体は、それらの調製および検出を容易にするのに特に好ましい。さらに、重水素（すなわち、 ^2H ）などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性（例えば、*in vivo*半減期の増大または必要投与量の低減）から生じるある特定の治療的な利点をもたらすことができ、したがって、ある環境では好ましい場合がある。同位体的に標識された本発明の化合物は、一般に、例えば本明細書の実施例に開示されている手順に類似の手順に従うことによって、非同位体的に標識された試薬の代わりに同位体的に標識された試薬を使用することによって、調製することができる。

【0060】

誤解を避けるために、本発明はまた、*in vivo*で反応して、本発明の化合物をもたらすプロドラッグを包含する。

【0061】

本発明の化合物は、例えば実施例に基づいて当業者に明らかとなる合成経路によって調製することができる。

【0062】

本発明の化合物およびそれらを含む組成物は、様々な剤形で投与することができる。一実施形態では、本発明の化合物を含む医薬組成物は、経口、直腸、非経口、鼻腔内投与または経皮投与または吸入投与または坐剤による投与に適した形式に製剤化され得る。投与の典型的な経路は、非経口、鼻腔内投与または経皮投与または吸入投与である。

【0063】

本発明の化合物は、例えば錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性散剤または顆粒剤として経口投与することができる。本発明の好ましい医薬組成物

10

20

30

40

50

は、経口投与に適した組成物、例えば錠剤およびカプセル剤である。

【0064】

また、本発明の化合物は、皮下投与、静脈内投与、筋肉内投与、胸骨内 (i n t r a s t e r n a l) 投与、経皮投与または注入技術のいずれであろうと、非経口投与することができる。化合物は、坐剤として投与することもできる。

【0065】

本発明の化合物は、吸入によって投与することもできる。吸入型の医薬品の利点は、経口経路で摂取される多くの医薬品と比較して、豊富な血液供給領域に医薬品を直接送達できることである。したがって、その吸収は、肺泡が膨大な表面積および豊富な血液供給を有し、初回通過代謝が回避されるので、非常に急速である。さらなる利点は、吸入によつて薬物を送達することによって、処置を必要とする細胞の近傍に薬物を送達するように、肺系疾患を処置できることである。

10

【0066】

本発明はまた、このような医薬組成物を含有する吸入デバイスを提供する。典型的に、前記デバイスは、計量式吸入器 (M D I) であり、これは、医薬品を吸入器から押し出すための薬学的に許容可能な化学的噴霧剤を含有する。

【0067】

また本発明の化合物は、鼻腔内投与によって投与することができる。透過性が高い鼻腔組織は、医薬品を非常に受容し易く、錠剤形態の薬物よりも急速に、効率的に医薬品を吸収する。薬物の経鼻送達は、注射よりも痛みがなく、侵襲的ではなく、患者の不安を生じさせにくい。この方法によって、吸収は、非常に急速になり、初回通過代謝は、通常回避され、したがって患者間変動が低減する。さらに、本発明はまた、このような医薬組成物を含有する鼻腔内デバイスを提供する。

20

【0068】

また、本発明の化合物は、経皮投与によって投与することができる。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含有する経皮パッチを提供する。

【0069】

また、本発明の化合物は、舌下投与によって投与することができる。したがって、本発明はまた、本発明の化合物を含む舌下錠を提供する。

【0070】

また、本発明の化合物は、患者の正常な代謝以外のプロセスによって物質の分解を低減する作用物質、例えば抗菌剤、あるいは患者内に、または患者の表面もしくは患者内部に生息している共生 (c o m m e n s u r a l) 生物もしくは寄生生物内に存在している場合があり、化合物を分解することができるプロテアーゼ酵素の阻害剤と共に製剤化することができる。

30

【0071】

経口投与のための液体分散剤は、シロップ、エマルジョンおよび懸濁剤であり得る。

【0072】

懸濁剤およびエマルジョンは、担体として、例えば天然ガム、寒天、アルギン酸ナトリウム、ペクチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、またはポリビニルアルコールを含有することができる。筋肉内注射のための懸濁剤または液剤は、活性化合物と一緒に、薬学的に許容可能な担体、例えば滅菌水、オリーブ油、オレイン酸エチル、グリコール、例えばプロピレングリコール、および所望に応じて、適量の塩酸リドカインを含有することができる。

40

【0073】

注射または注入のための溶液は、担体として、例えば滅菌水を含有することができ、または好ましくはそれらの溶液は、無菌の等張生理食塩水の形態であってもよい。

【0074】

本発明の化合物は、がんの処置および防止の両方に使用することができ、単剤療法または併用療法で使用することができる。併用療法で使用される場合、本発明の化合物は、典

50

型的に、白金錯体、代謝拮抗物質、DNAトポイソメラーゼ阻害剤、放射線、抗体ベースの治療剤（例えばハーセプチンおよびリツキシマブ）、抗がんワクチン接種、遺伝子治療剤、細胞治療剤、ホルモン治療剤またはサイトカイン治療剤などの小化合物と一緒に使用される。

【0075】

本発明の一実施形態では、本発明の化合物は、がんの処置において、別の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤と組み合わせて使用される。このような他の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤の例として、シスプラチンおよびカルボプラチンを含む白金錯体、ミトキサントロン、ピンカアルカロイド、例えばピンクリスチンおよびピンブラスチン、アントラサイクリン抗生物質、例えばダウノルビシンおよびドキソルビシン、アルキル化剤、例えばクロラムブシルおよびメルファラン、タキサン、例えばパクリタキセル、葉酸代謝拮抗剤、例えばメトトレキサートおよびトミュデックス（tomudex）、エピドフィロトキシン、例えばエトポシド、カンプトテシン、例えばイリノテカンおよびその活性な代謝産物SN38、ならびにDNAメチル化阻害剤、例えば国際公開第02/085400号に開示のDNAメチル化阻害剤が挙げられる。

10

【0076】

したがって、本発明によれば、がんを軽減するのに同時に、別個にまたは逐次的に使用するために組み合わせられた調製物として、本発明の化合物および別の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤を含有する製品が提供される。また、本発明によれば、別の化学療法剤または抗悪性腫瘍剤との併用投与によってがんを軽減するのに使用するための医薬の製造における、本発明の化合物の使用が提供される。本発明の化合物および前記他の作用物質は、任意の順序で投与することができる。これらのいずれの場合でも、本発明の化合物およびその他の作用物質は、一緒に投与することができ、または別個の場合には医師によって投与される任意の順序で投与することができる。

20

【0077】

本発明のPI3K阻害剤は、また、ヒト患者における手術中の身体組織への侵襲に起因する、異常な細胞増殖を処置するために使用することができる。これらの侵襲は、関節の手術、腸の手術、およびケロイド（cheiloid）癬痕化などの様々な手術の手順の結果として生じ得る。本発明のPI3K阻害剤を使用して処置することができる線維化組織をもたらす疾患には、肺気腫が含まれる。本発明を使用して処置することができる反復運動障害には、手根管症候群が含まれる。本発明を使用して処置することができる細胞増殖性障害の一例は、骨腫瘍である。

30

【0078】

本発明のPI3K阻害剤を使用して処置することができる臓器移植と関連する増殖応答には、潜在的な臓器拒絶反応または関連する合併症に起因する増殖応答が含まれる。具体的には、これらの増殖応答は、心臓、肺、肝臓、腎臓、および他の身体の臓器または臓器系の移植中に生じ得る。

【0079】

本発明を使用して処置することができる異常な血管新生には、関節リウマチを伴う異常な血管新生、虚血-再灌流に關係する脳浮腫および脳損傷、皮質虚血、卵巣過形成（ovarian hyperplasia）および血管過剰、多嚢胞性卵巣症候群、子宮内膜症、乾癬、糖尿病性網膜症、および眼の他の血管新生疾患、例えば未熟児網膜症（後水晶体線維増殖症（retrolental fibroplastic））、黄斑変性、角膜移植片拒絶、神経筋（neurovascular）緑内障、ならびにオスラー・ウェーバー・ランデュ症候群が含まれる。

40

【0080】

本発明に従って処置することができる制御されない血管新生と関連する疾患の例として、網膜/脈絡膜血管新生および角膜血管新生が挙げられるが、それらに限定されない。網膜/脈絡膜血管新生のいくつかの構成成分を含む疾患の例として、ベスト病、近視、視神経乳頭小窩（optic pit）、シュタルガルト（Stargardt）病、バジェッ

50

ト病、静脈閉塞、動脈閉塞、鎌状赤血球貧血、サルコイド、梅毒、弾性線維性仮性黄色腫、頸動脈閉塞性疾患 (carotid apo structiv e diseases)、慢性ぶどう膜炎/硝子体炎、マイコバクテリア感染症、ライム病、全身性エリテマトーデス、未熟児網膜症、イールズ病、糖尿病性網膜症、黄斑変性、ベーチェット (Bechet) 病、網膜炎または脈絡膜炎 (chroiditis) を引き起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、扁平部炎 (pars planitis)、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷およびレーザー後の合併症、ルベオーシス (rubeosis) (と関連する疾患 (隅角血管新生 (neovascularisation of the angle))、ならびに増殖性硝子体網膜症のあらゆる形態を含む、線維血管組織または線維組織の異常な増殖によって引き起こされる疾患が挙げられるが、それらに限定されない。角膜血管新生の例として、流行性角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズの過度の装着、アトピー性角膜炎、上輪部角結膜炎 (superior limbic keratitis)、翼状片乾性角膜炎 (pterygium keratitis sicca)、シェーグレン症候群 (sjogrens)、酒さ性座瘡、フリクテン性結膜炎 (phlyctenulosis)、糖尿病性網膜症、未熟児網膜症、角膜移植片拒絶、モーレン潰瘍、テリエン周辺角膜変性 (Terrien's marginal degeneration)、辺縁表皮剥離 (marginal keratolysis)、多発性動脈炎、ウェゲナーサルコイドーシス、強膜炎、類天疱瘡 (periphigo id) 放射状角膜切開、新生血管緑内障および後水晶体線維増殖症、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学熱傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、帯状疱疹感染症、原虫感染症およびカポジ肉腫が挙げられるが、それらに限定されない。

【0081】

また、制御されない血管新生と関連する慢性炎症性疾患は、本発明のPI3K阻害剤を使用して処置することができる。慢性炎症は、炎症細胞の流入を維持する毛細血管芽 (capillary sprout) の連続形成に応じて生じる。炎症細胞の流入および存在によって、肉芽腫が生じ、したがって慢性炎症状態が維持される。PI3K阻害剤を、単独でまたは他の抗炎症剤と組み合わせて使用して血管新生を阻害することにより、肉芽腫 (granulomas) の形成が防止され、したがって疾患が軽減され得る。慢性炎症性疾患の例として、炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎、乾癬、サルコイドーシス、および関節リウマチが挙げられるが、それらに限定されない。

【0082】

炎症性腸疾患、例えばクローン病および潰瘍性大腸炎は、消化管の様々な部位における慢性炎症および血管新生によって特徴付けられる。例えば、クローン病は、慢性貫壁性炎症性疾患として生じ、これは、最も一般的には回腸遠位部および結腸に影響を及ぼすが、口から肛門および肛門領域までの消化管のいずれの部分でも生じるおそれがある。クローン病を有する患者は、一般に、腹痛に関連する慢性下痢症、発熱、食欲不振、体重減少および腹部膨潤を有する。また、潰瘍性大腸炎は、結腸粘膜で生じる慢性の非特異的な炎症性および潰瘍性疾患であり、血性下痢の存在によって特徴付けられる。これらの炎症性腸疾患は、一般に、円筒状の炎症細胞によって取り囲まれている新しい毛細血管芽を伴う、消化管にわたる慢性肉芽腫性炎症によって引き起こされる。これらの阻害剤による血管新生の阻害は、芽の形成を阻害し、肉芽腫の形成を防止するはずである。また、炎症性腸疾患は、皮膚病変などの腸管外徴候を呈する。このような病変は、炎症および血管新生によって特徴付けられ、消化管以外の多くの部位で生じるおそれがある。本発明によるPI3K阻害剤による血管新生の阻害によって、炎症細胞の流入を低減し、病変形成を防止することができる。

【0083】

別の慢性炎症性疾患であるサルコイドーシスは、多臓器肉芽腫性障害として特徴付けられる。この疾患の肉芽腫は、身体のかなる場所でも形成され得る。したがってその症状は、肉芽腫の部位、およびその疾患が活動性であるかどうかに応じて決まる。肉芽腫は、

炎症細胞の恒常的な供給を提供する新生毛細血管芽 (a n g i o g e n i c c a p i l l a r y s p r o u t) により生成される。血管新生を阻害するために本発明による P I 3 K 阻害剤を使用することによって、このような肉芽腫形成を阻害することができる。乾癬は、慢性かつ再発性の炎症性疾患でもあり、様々な大きさの丘疹および斑によって特徴付けられる。これらの阻害剤を、単独でまたは他の抗炎症剤と組み合わせて使用して処置することにより、特徴的な病変を維持するのに必要な新血管の形成が防止され、その症状から患者が開放されるはずである。

【 0 0 8 4 】

また、関節リウマチ (R A) は、末梢関節の非特異的炎症によって特徴付けられる慢性炎症性疾患である。関節の滑膜表層における血管に、血管新生が生じるものと考えられる。新しい血管網の形成に加えて、内皮細胞は、パルス成長および軟骨破壊をもたらす因子および活性酸素種を放出する。血管新生に関与する因子は、関節リウマチの慢性的な炎症状態に活性に寄与し、それを維持する一助になり得る。本発明による P I 3 K 阻害剤を、単独でまたは他の抗 R A 剤と組み合わせて使用して処置することにより、慢性炎症を維持するのに必要な新血管の形成が防止され得る。

10

【 0 0 8 5 】

好ましくは、状態は、がん、特に慢性骨髄性白血病および急性骨髄性白血病を含む白血病、リンパ腫、固形腫瘍、ならびに P T E N 陰性の血液がん、乳がん、肺がん、子宮内膜がん、皮膚がん、脳腫瘍および前立腺がんを含む P T E N 陰性腫瘍である (ここで P T E N は、「染色体 10 上で欠失しているホスファターゼ (p h o s p h a t i s e) およびテンシンホモログ」を指す)。より好ましくは、有効量の開示の化合物を投与することによって、処置を必要としている患者において処置される状態は、関節リウマチ、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、多発性硬化症、乾癬および他の炎症性皮膚障害、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、ならびに臓器移植拒絶反応から選択される障害である。例えば本明細書では、有効量の開示の化合物を投与するステップを含む、白血病 (例えば、慢性骨髄性白血病および急性骨髄性白血病を含む)、リンパ腫、固形腫瘍がん、例えば乳がん、肺がんまたは前立腺がん、P T E N 陰性の血液がん、乳がん、肺がん、子宮内膜がん、皮膚がん、脳腫瘍および前立腺がんを含む P T E N 陰性腫瘍 (ここで P T E N は「染色体 10 上で欠失しているホスファターゼおよびテンシンホモログ」を指す) からなる群から選択される障害に罹患している患者を処置する方法が提供される。

20

30

【 0 0 8 6 】

ここで、本発明を、以下の実施例によって例証する。

【 実施例 】

【 0 0 8 7 】

命名法：化合物は、M a r v i n s k e t c h 6 . 3 . 0 またはそれ以降のバージョンを使用して命名した。

分析条件：すべての ¹H N M R を、3 0 0 M H z または 4 0 0 M H z において得て、¹⁹F N M R を、2 8 2 M H z において得た。

略語：

- | | | | |
|-------|----------------|-------|------|
| r t | 室温 | h | 時間 |
| s | 一重線 | d | 二重線 |
| t | 三重線 | q | 四重線 |
| b r | ブロード | m | 多重線 |
| e q | 当量 | m i n | 分 |
| E S + | エレクトロスプレー陽イオン化 | M S | 質量分析 |
| E S - | エレクトロスプレー陰イオン化 | | |

40

【 0 0 8 8 】

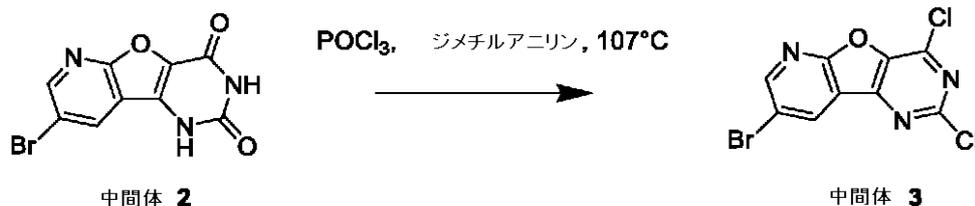
中間体および実施例

中間体 1

エチル - 3 - アミノ - 5 - プロモフロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレート

50

12 - ブロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン
【化 18】



10

中間体 2 (387 g、1.27 mol、1 当量) に、 POCl_3 (6.07 L) および N,N -ジメチルアセトニン (348 mL、2.8 mol、2.2 当量) を添加した。反応混合物を 107 で 10 時間加熱した。室温に冷却したら、溶媒を真空中で除去し、トルエン (3 × 3.9 L) と共沸させた。得られた残留物を、 CH_2Cl_2 (12.8 L) と水 (3.9 L) に分配し、相を分離した。有機相を水 (2 × 3.9 L) で洗浄した。合わせた水溶液を、 CH_2Cl_2 (7.7 L) で逆抽出し、合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリッピングし、中間体 3 を褐色固体として得た (429 g、ほぼ定量的)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) H : 8.78 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.72 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H).

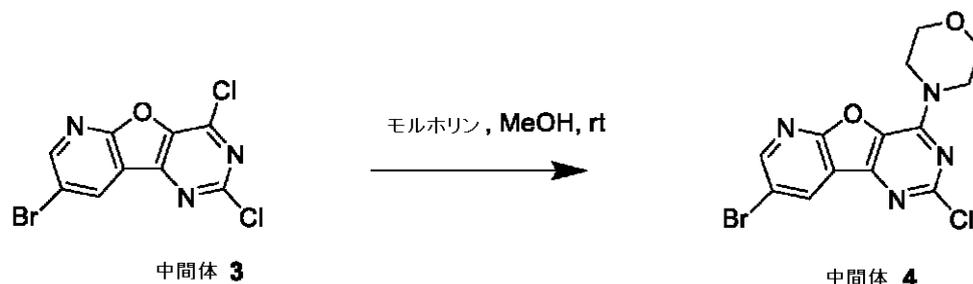
20

【 0091】

中間体 4

12 - ブロモ - 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン

【化 19】



30

MeOH (8.6 L) 中の中間体 3 (419.3 g、1.32 mol、1 当量) に、モルホリン (259 mL、2.90 mol、2.2 当量) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間撹拌した後、水 (0.8 L) を添加した。次に、それを 0 ~ 5 に冷却し、さらに 30 分間撹拌した。得られた固体を濾過し、水 (5.2 L) で洗浄し、吸引乾燥した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{EtOAc}$ (1 : 0 ~ 9 : 1) を用いてさらに精製すると、中間体 4 が得られた (419 g、84%)。

40

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) H : 8.66 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.62 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 4.07-4.21 (m, 4H), 3.85-3.91 (m, 4H).

MS (ES^+) 393 (100%、 $[\text{M} + \text{Na}]^+$)、391 (80%、 $[\text{M} + \text{Na}]^+$)。

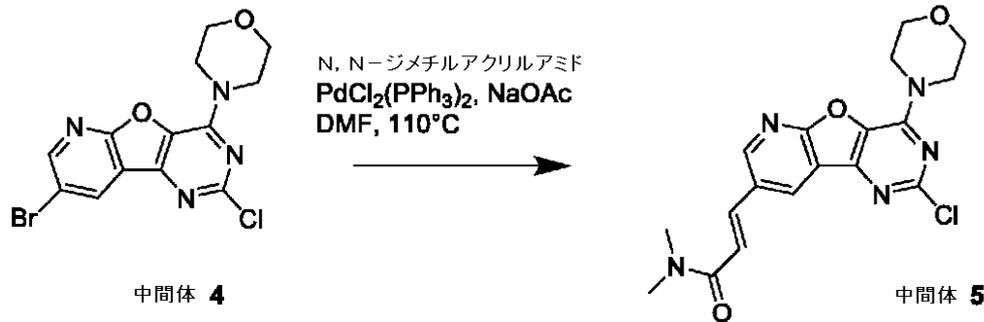
【 0092】

中間体 5

(2E) - 3 - [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - イル] - N,N -ジメチルプロパ - 2 - エンアミド

50

【化20】



10

DMF (1.2 L) 中の中間体 4 (60 g、0.15 mol、1 当量) に、N,N-ジメチルアクリルアミド (16.7 mL、0.15 mol、1 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3.4 g、4.5 mmol、0.03 当量) および NaOAc (40 g、0.45 mol、3 当量) を添加した。反応混合物を 110 で 7 時間加熱した。このプロセスを 3 回反復し、バッチを合わせた。室温に冷却したら、溶媒を真空中で除去し、得られた残留物を、 CH_2Cl_2 (6.5 L) と水 (5.5 L) に分配した。相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (2 × 4 L) で抽出した。合わせた有機物を、ブライン (2 × 4 L) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリッピングした。得られた固体を、EtOAc / ヘプタン (1 : 1、0.8 L) 中で 30 分間かけてスラリー化させ、濾過し、EtOAc / ヘプタン (1 : 1、2 × 450 mL) で洗浄した。真空オープン中で 40 においてさらに乾燥させると、中間体 5 がオレンジ色の固体として得られた (203.0 g、86%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (s, 2H), 7.82 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=15.6\text{Hz}$, 1H), 4.11-4.19 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (s, 3H)。

MS (ES⁺) 388 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

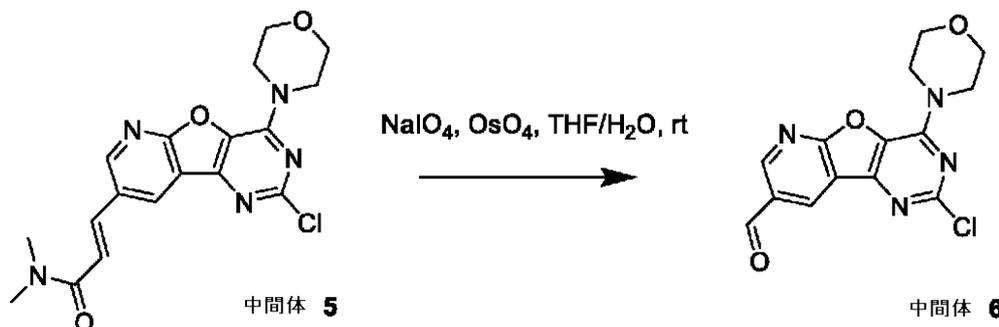
【0093】

中間体 6

4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(9),2(7),3,5,10,12-ヘキサエン-12-カルバルデヒド

30

【化21】



40

中間体 5 (124.0 g、0.39 mol、1 当量) を、THF (12.4 L) に 65 で溶解させた。35 に冷却したら、水 (4.1 L)、 NaIO_4 (205.4 g、1.17 mol、3 当量) および OsO_4 ($^t\text{BuOH}$ 中 2.5 wt%、80.3 mL、2%) を添加した。反応混合物を室温で 60 時間攪拌した。反応物を 0 ~ 5 に冷却し、30 分間攪拌し、次に濾過した。固体を水 (545 mL) で洗浄し、吸引乾燥した。粗製生成物を、2つのさらなるバッチ (2 × 118.3 g 尺度) と合わせ、水 (6.3 L) 中で 30 分間かけて室温においてスラリー化させた。固体を濾過し、水 (1.6 L) で洗浄し、吸引乾燥した。真空オープン中でさらに乾燥させると、中間体 6 が桃色固体として得られた (260 g、88%)

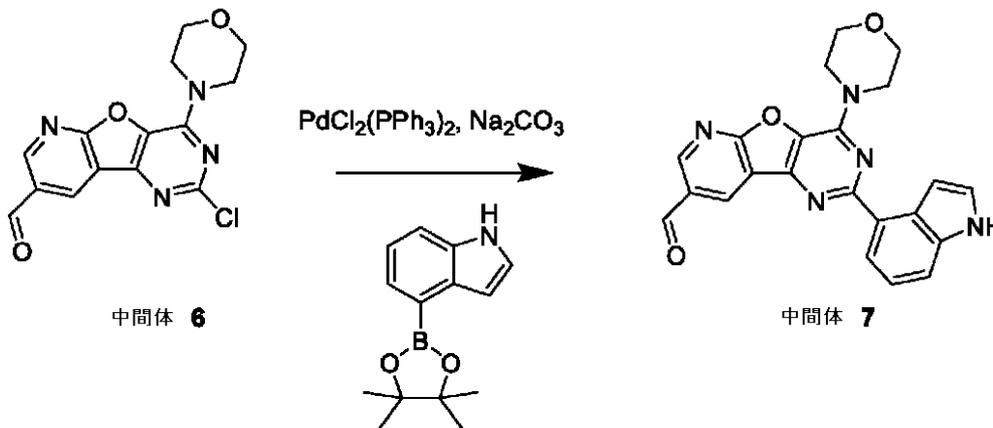
50

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOD}$, 9:1) H : 10.13 (s, 1H), 9.04 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 8.91 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.99-4.13 (m, 4H), 3.73-3.84 (m, 4H).
 $\text{MS} (\text{ES}^+)$ 351 (100%, $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{H}]^+$).

【0094】

中間体 7

4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(9), 2, 4, 6, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド
 【化22】



10

20

中間体 6 (164.4 g, 0.52 mol, 1当量) に、ジオキサン (16.4 L) / 水 (5.8 L) 中のインドール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (376.0 g, 1.55 mol, 3当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (72.0 g, 0.10 mol, 0.2当量) および炭酸ナトリウム (110.2 g, 1.04 mol, 2当量) を添加した。反応混合物を1時間還流した。次に、それを60~70 に冷却した。水 (9.8 L)、ブライン (4.9 L) および EtOAc (9.5 L) を添加した。相を分離し、水相を EtOAc (3×9.5 L) で60~65 において抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、ストリッピングした。得られた固体を、 CH_2Cl_2 (4.8 L) 中で30分間かけてスラリー化させ、濾過し、 CH_2Cl_2 (3×238 mL) で洗浄し、吸引乾燥した。真空オープン中で40 においてさらに乾燥させると、中間体 7 が黄色固体として得られた (135.7 g, 66%)。

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) H : 11.27 (br s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.16 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 9.11 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 8.18 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.49 (t, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 4.08-4.16 (m, 4H), 3.83-3.90 (m, 4H).

$\text{MS} (\text{ES}^+)$ 432.0 (100%, $[\text{M} + \text{MeOH} + \text{H}]^+$).

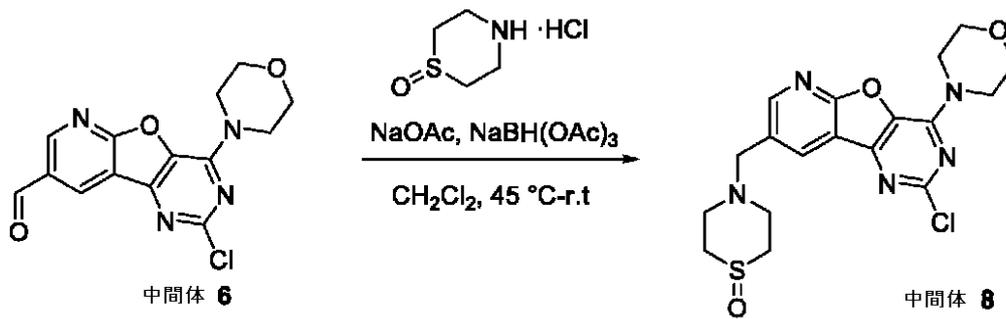
【0095】

中間体 8

4 - { [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}]トリデカ - 1(13), 2(7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - イル]メチル} - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

40

【化23】



10

無水 CH_2Cl_2 (200 mL) 中の中間体 6 (2.77 g、8.7 mmol、1 当量)、1-I-チオモルホリン-1-オン塩酸塩 (1.62 g、10.4 mmol、1.2 当量) および NaOAc (853 mg、10.4 mmol、1.2 当量) に、 NaBH(OAc)_3 (2.94 g、13.9 mmol、1.6 当量) を添加した。反応混合物を、一晚室温で攪拌した。次に、それを 1N の NaOH (50 mL) および H_2O (50 mL) を用いて分配し、 CH_2Cl_2 (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって、 EtOAc/MeOH (1:0~9:1) を用いて精製し、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0~4:1) を用いて精製すると、中間体 8 が白色固体として

20

得られた (2.48 g、68%)。
 $^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8.62 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.51 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.74-3.84 (m, 6H), 2.83-3.00 (m, 4H), 2.61-2.81 (m, 4H)。

$\text{MS (ES}^+)$ 422.1 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

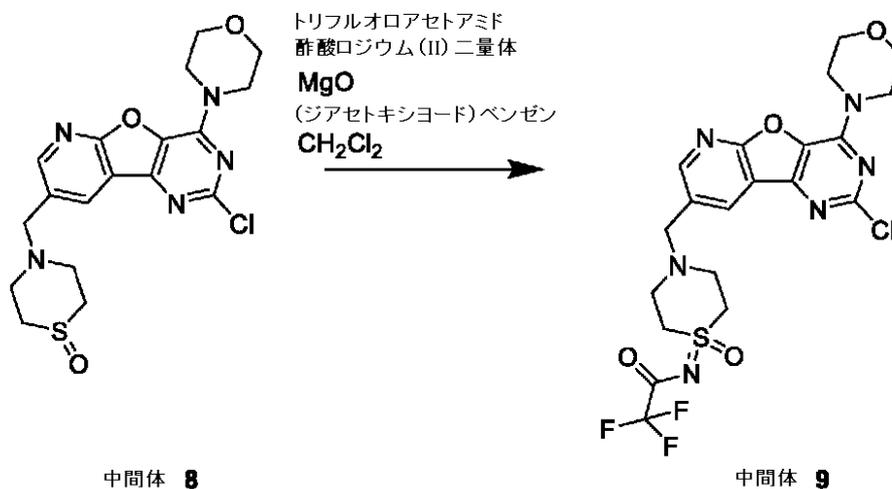
【0096】

中間体 9

N-(4-{[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル}-1-オキソ-1⁶-チオモルホリン-1-イリデン)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

30

【化24】



40

攪拌した CH_2Cl_2 (20 mL) 中の中間体 8 (0.155 g、0.37 mmol) の溶液に、室温でトリフルオロアセトアミド (0.084 g、0.74 mmol)、 MgO (0.137 g、3.4 mmol)、および酢酸ロジウム (II) 二量体 (0.018 g、0.04 mmol) を一度に添加した。(ジアセトキシヨード)ベンゼン (0.17

50

9 g、0.555 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 40 で 6.5 時間加熱した。反応混合物を一晩静置し、次に新しい試薬を充填し、6 時間攪拌した。溶媒を蒸発によって真空中で除去し、反応混合物をシリカカラムにロードし、5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出して、中間体 9 を得た (0.06 g、収率 30%)。

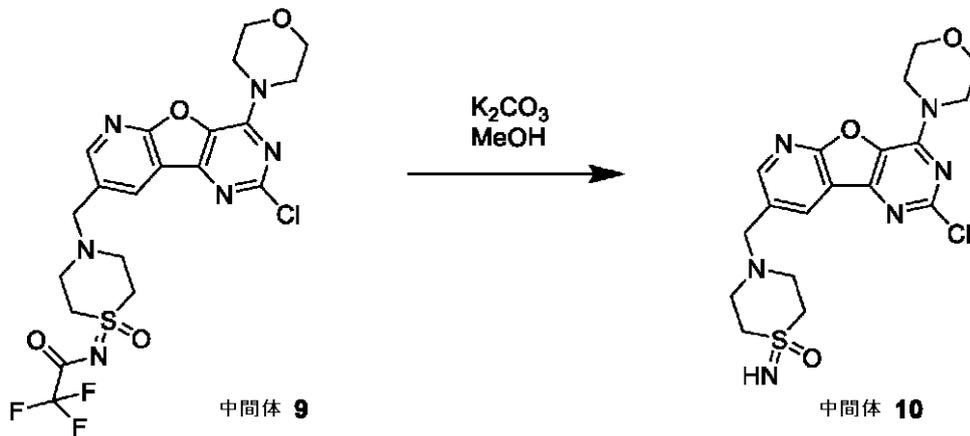
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 8.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J=1.9 Hz, 1H), 3.96-4.02 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.73-3.88 (m, 8H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.83-2.97 (m, 2H)

MS (ES⁺) 533.1 (54%、[M+H]⁺)

【0097】

中間体 10

4 - { [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 , 4 , 6 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1 - イミノ - 1 ⁶ - チオモルホリン - 1 - オン [化 25]



攪拌した MeOH (5 mL) 中の中間体 9 (0.10 g、0.19 mmol) の溶液に、室温で K₂CO₃ (0.138 g、1 mmol) を一度に添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に飽和 NaCl 溶液 (20 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (25 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出して精製すると、中間体 10 が得られた (0.076 g、92%)

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 8.64 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.96-4.08 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.75-3.84 (m, 4H), 3.62 (br s, 1H), 2.78-3.10 (m, 8H)

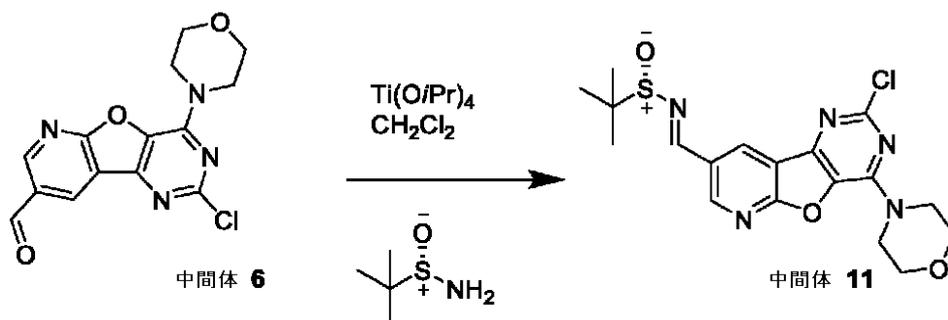
MS (ES⁺) 437.1 (100%、[M+H]⁺)

【0098】

中間体 11

(S) - N - [(1E) - [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 , 4 , 6 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチリデン] - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【化26】



10

攪拌した CH_2Cl_2 (50 mL) 中の中間体 6 (0.319 g、1 mmol) および (S)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.163 g、1.35 mmol) の懸濁液/溶液に、アルゴン雰囲気下で室温で、 Ti(OiPr)_4 (0.59 mL、2 mmol) を滴下添加した。反応混合物を2時間加熱還流させ、次に Ti(OiPr)_4 (0.59 mL、2 mmol) を添加し、さらに2時間加熱し、それに Ti(OiPr)_4 (0.59 mL、2 mmol) を添加し、さらに2時間加熱した。冷却したら、 H_2O (2 mL) を添加し、反応混合物を10分間攪拌した。反応混合物を濾過し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (2% MeOH / CH_2Cl_2) によって精製した後、 CH_2Cl_2 に再溶解させ、活性炭で処理し、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去して、中間体 11 を白色固体として得た (0.268 g、収率 64%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) H : 9.24 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 9.07 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 3.95-4.10 (m, 4H), 3.78-3.85 (m, 4H), 1.24 (s, 9H)

$\text{MS (ES}^+)$ 422.0 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)

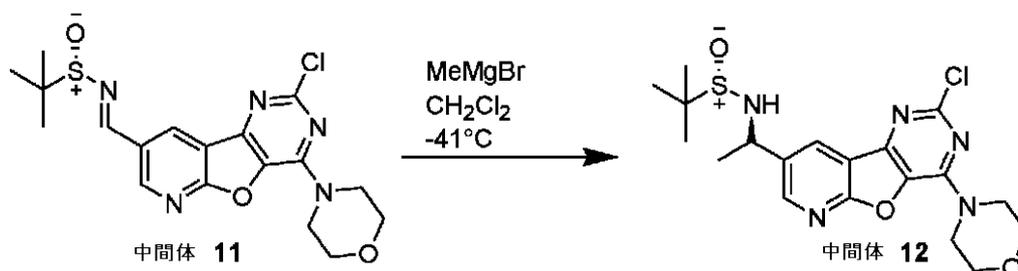
【0099】

中間体 12

(S)-N-[(1R)-1-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

30

【化27】



40

攪拌した CH_2Cl_2 (10 mL) 中の中間体 11 (0.262 g、0.62 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で -41°C で、 MeMgBr (3 M、 Et_2O 、0.45 mL、1.364 mmol) を滴下添加した。反応混合物を -41°C で3時間攪拌し、次に室温に温め、16時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (15 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (15 mL) で2回抽出した。合わせた有機画分を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。最初に、カラムクロマトグラフィーにより 5% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出し、次に第2のカラムにより EtOAc で溶出することによって精製すると、中間体 12 が得られた (0.105 g、収率 37%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) H : 8.86 (m, 1H), 8.58 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 5.67 (d, $J=6.0$ Hz, 1H), 4.74 (br t, $J=6.5$ Hz, 1H), 3.95-4.07 (m,

50

4H), 3.74-3.84 (m, 4H), 1.59 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H)

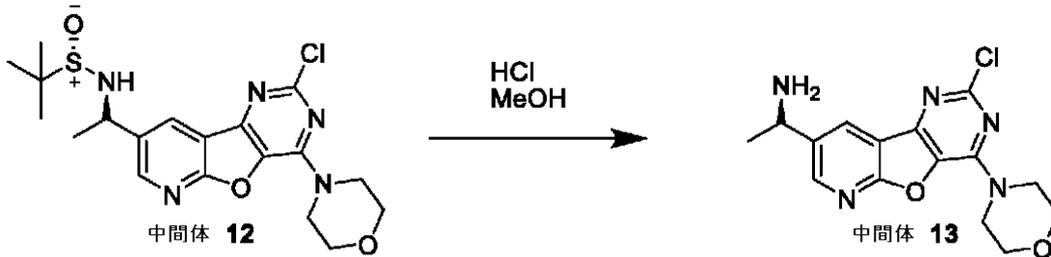
MS (ES⁺) 438.0 (100%, [M+H]⁺)

【0100】

中間体 13

(1R)-1-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エタン-1-アミン

【化28】



10

攪拌した MeOH (3 mL) 中の中間体 12 (0.10 g, 0.23 mmol) の溶液に、室温で HCl (4 M ジオキサン、1 mL、4 mmol) を滴下添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、次に 10% NaOH 溶液 (10 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (10 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって、10% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出して精製すると、中間体 13 が得られた (0.60 g, 78%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.67 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 4H), 2.92 (br s, 2H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H)

MS (ES⁺) 334.1 (100%, [M+H]⁺)

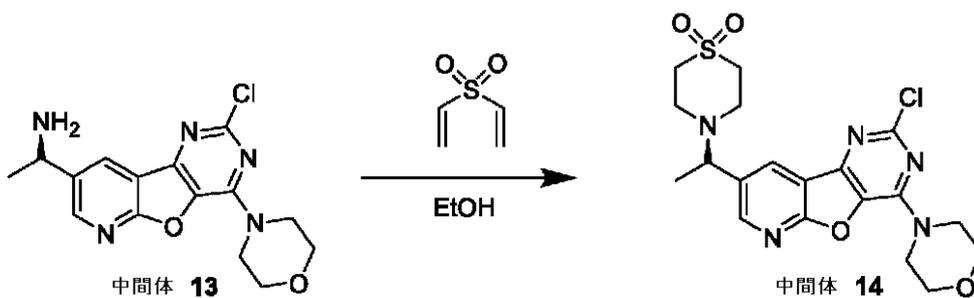
【0101】

中間体 14

4-[(1R)-1-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エチル]-1⁶-チオモルホリン-1,1-ジオン

30

【化29】



40

攪拌した EtOH (2 mL) 中の中間体 13 (0.066 g, 0.2 mmol) の溶液に、室温でジビニルスルホン (0.024 g, 0.2 mmol) を EtOH (0.5 mL) 溶液として添加した。反応混合物を 80 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を静置して室温に冷却し、16 時間静置した。生成物を濾過によって単離し、EtOH で洗浄し、真空中で乾燥させると、中間体 14 が得られた (0.065 g, 72%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 4.21 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.97-4.06 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 4H), 3.05-3.15 (m, 4H), 2.69-2.99 (m, 4H), 1.47 (d, J=6.8 Hz, 3H)

50

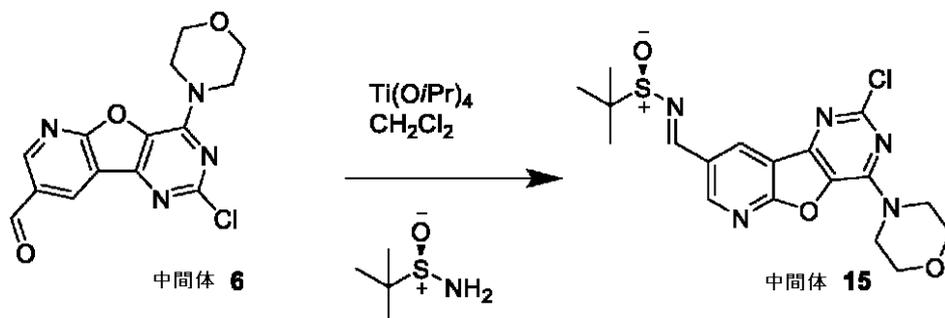
MS (ES⁺) 452.1 (100%, [M+H]⁺)

【0102】

中間体 15

(R)-N-[(1E)-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチリデン]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化30】



10

攪拌したCH₂Cl₂ (50 mL) 中の中間体 6 (0.319 g, 1 mmol) および (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (0.163 g, 1.35 mmol) の懸濁液/溶液に、アルゴン雰囲気下で室温で、Ti(OiPr)₄ (0.59 mL, 2 mmol) を滴下添加した。反応混合物を2時間加熱還流させ、次にTi(OiPr)₄ (0.59 mL, 2 mmol) を添加し、さらに2時間加熱し、それにTi(OiPr)₄ (0.59 mL, 2 mmol) を添加し、さらに2時間加熱した。冷却したら、H₂O (2 mL) を添加し、反応混合物を10分間攪拌した。反応混合物を濾過し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィー (2% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製し、次にCH₂Cl₂ に再溶解させ、活性炭で処理し、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去し、次にMeOHからの再結晶化によって、中間体 15 が白色固体として得られた (0.242 g, 58%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.25 (m, 1H), 9.06 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 3.98-4.07 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 4H), 1.24 (s, 9H).

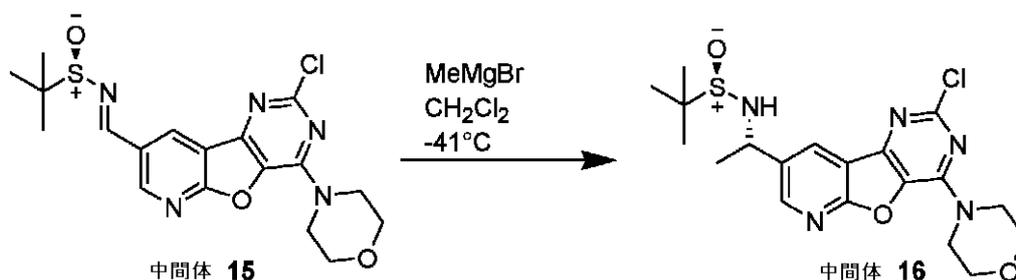
30

【0103】

中間体 16

(R)-N-[(1S)-1-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エチル]-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化31】



40

攪拌したCH₂Cl₂ (10 mL) 中の中間体 15 (0.203 g, 0.48 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で -48 °C で、MeMgBr (3 M の Et₂O, 0.4 mL, 1.2 mmol) を滴下添加した。反応混合物を -48 °C で6時間攪拌し、次に室温に温め、さらに16時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl溶液 (20 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (20 mL) で2回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄ で乾燥させ

50

、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって5% MeOH / CH₂Cl₂で溶出して精製すると、中間体16が得られた(0.053 g、25%)。

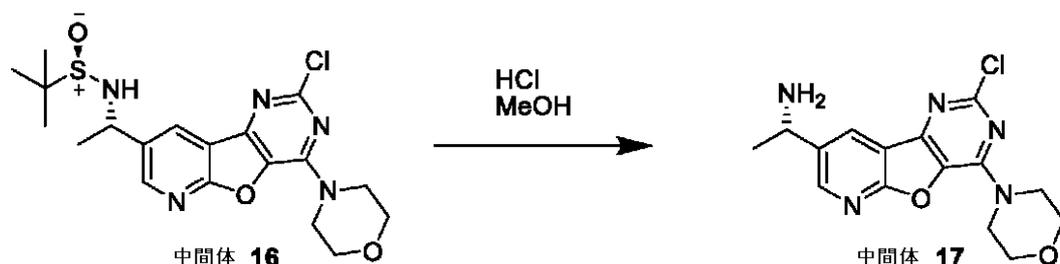
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 8.68 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 5.67 (d, J=6.0 Hz, 1H), 4.74 (br t, J=6.2 Hz, 1H), 3.97-4.07 (m, 4H), 3.75-3.83 (m, 4H), 1.59 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.11 (s, 9H).

【0104】

中間体17

(1S)-1-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エタン-1-アミン

【化32】



攪拌したMeOH(2mL)中の中間体16(0.05g、0.12mmol)の溶液に、室温でHCl(4Mジオキサン、1mL、4mmol)を滴下添加した。反応混合物を1時間攪拌し、次に10%NaOH溶液(10mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(10mL)で2回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって、10%MeOH/CH₂Cl₂で溶出して精製すると、中間体17が得られた(0.38g、100%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 8.67 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 4.28 (q, J=6.6 Hz, 1H), 3.90-4.10 (m, 4H), 3.75-3.85 (m, 4H), 2.92 (br s, 2H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H).

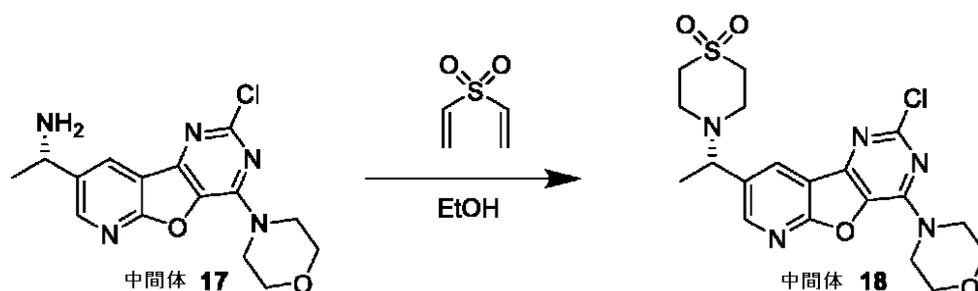
MS (ES⁺) 334.1 (100%, [M+H]⁺)

【0105】

中間体18

4-[(1S)-1-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エチル]-1,6-チオモルホリン-1,1-ジオン

【化33】



攪拌したMeOH(5mL)中の中間体17(0.38g、0.114mmol)の溶液に、ジビニルスルホン(0.013g、0.114mmol)をMeOH(0.5mL)溶液として添加した。反応混合物を60℃で8時間加熱した。冷却したら、溶媒を蒸発

によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって、5% MeOH / CH₂Cl₂ で精製すると、中間体 18 が得られた (0.048 g、92%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)
 δ : 8.70 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H), 4.21 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.93-4.05 (m, 4H), 3.74-3.83 (m, 4H), 3.03-3.15 (m, 4H), 2.74-2.98 (m, 4H), 1.48 (d, J=6.8 Hz, 3H).

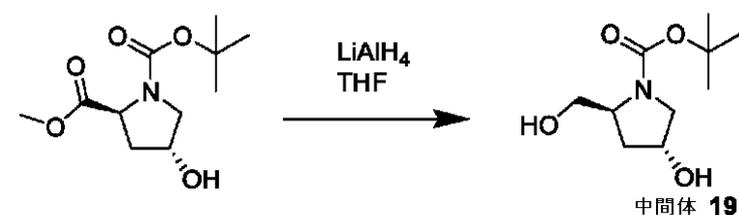
MS (ES⁺) 452.1 (100%, [M+H]⁺)

【0106】

中間体 19

tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化34】



攪拌した THF (100 mL) 中の 1-tert-ブチル 2-メチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (5.0 g、20.41 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で 16 で、LiAlH₄ (THF 中 1 M、21 mL、21 mmol) を 5 分間にわたって滴下添加した。沈殿物が形成され、それに THF (50 mL) を添加することによって破壊した。反応混合物を 3.5 時間攪拌し、その間に温度を 0 に温めた。反応を、EtOAc (5 mL) を添加することによってクエンチし、30 分間攪拌した。過剰のロッシェル塩溶液 (100 mL) を注意深く添加し、反応混合物を室温に温め、さらに 1 時間攪拌した。生成物を、CH₂Cl₂ (100 mL) で 2 回抽出することによって単離し、合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって、10% MeOH / CH₂Cl₂ で精製すると、中間体 19 が定量的収率で得られた。

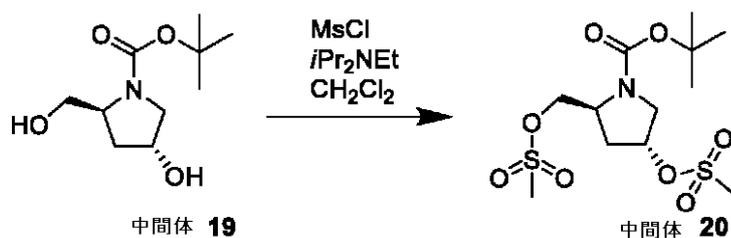
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)
 δ : 4.82 (br s, 1 H), 4.64 (br d, J=5.5 Hz, 1 H), 4.20 (sxt, J=4.2 Hz, 1 H), 3.75 (br s, 1 H), 3.16-3.50 (m, 4 H), 1.85-2.02 (m, 1 H), 1.80 (br s, 1 H), 1.39 (s, 9 H).

【0107】

中間体 20

tert-ブチル(2S, 4R)-4-(メタンスルホニルオキシ)-2-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

【化35】



攪拌した CH₂Cl₂ (50 mL) 中の中間体 19 (4.663 g、21 mmol) の溶液に、0 で iPr₂NEt (10 mL、57.5 mmol) を添加した後、塩化メタンスルホニル (3.9 mL、50.5 mmol) を滴下添加した。反応混合物を室温に温め、さらに 4 時間攪拌した。さらなる iPr₂NEt (10 mL、57.5 mmol) を

添加した後、塩化メタンスルホニル (3.9 mL、50.5 mmol) を滴下添加し、反応混合物をさらに2時間攪拌した。反応を、NaHCO₃ 溶液 (50 mL) を注意深く添加することによってクエンチした。生成物を、CH₂Cl₂ (50 mL) で2回抽出することによって単離した。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。中間体20を、さらに精製することなく次のステップで使用した。

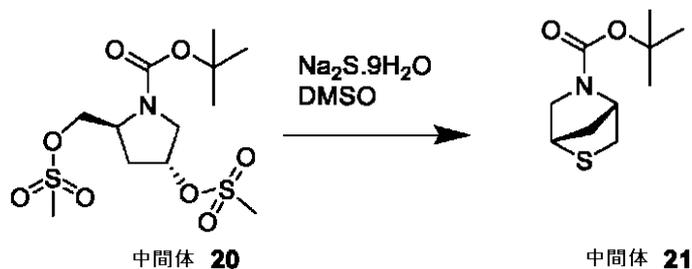
【0108】

中間体21

tert-ブチル (1S, 4S) - 2 - チア - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - カルボキシレート

10

【化36】



攪拌したDMSO (20 mL) 中の中間体20 (7.83 g、21 mmol) の溶液に、ナトリウムスルフィド九水和物 (5.04 g、21 mmol) を添加し、反応混合物を110で2時間加熱した。冷却したら、反応混合物をH₂O (120 mL) およびEtOAc (120 mL) で希釈した。有機層を分離し、水性画分をEtOAc (50 mL) でさらに抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって3:1ヘキサン/EtOAcで精製すると、中間体21が収率61% (2ステップ)、2.734 gで得られた。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)
_H: 4.48 (br d, J=15.5 Hz, 1 H), 3.68 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 3.42-3.53 (m, 1 H), 2.88-3.01 (m, 2 H), 2.12 (br t, J=11.1 Hz, 1 H), 1.73 (br d, J=10.2 Hz, 1 H), 1.38および1.41 (s, 9H, アミド回転異性体).

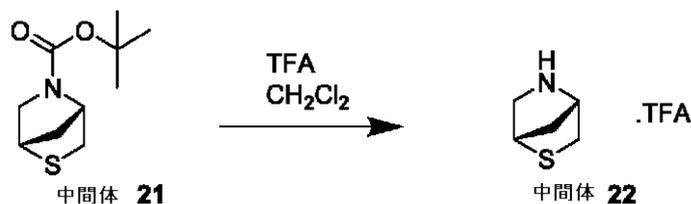
30

【0109】

中間体22

(1S, 4S) - 2 - チア - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イウムトリフルオロアセテート

【化37】



40

攪拌したCH₂Cl₂ (5 mL) 中の中間体21 (0.108 g、0.5 mmol) の溶液に、室温でTFA 1 mLを添加した。反応混合物を5時間攪拌し、次に揮発物を蒸発によって真空中で除去した。中間体22を、さらに精製することなく使用した。

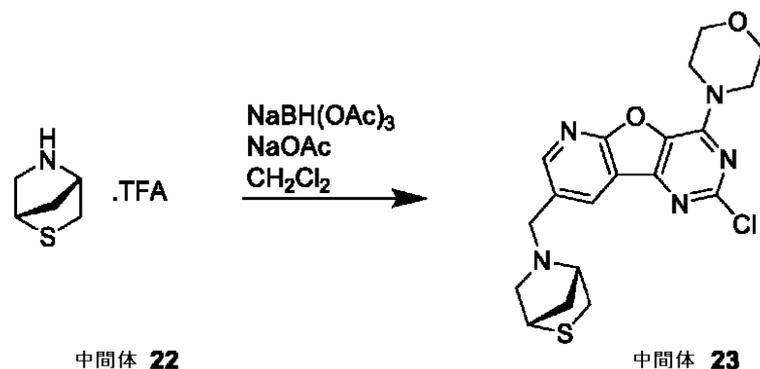
【0110】

中間体23

4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - [(1S, 4S) - 2 - チア - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 5 - イルメチル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}.7] トリデカ - 1 (13), 2, 4, 6, 9, 11 - ヘキサエン

50

【化38】



10

中間体 22 (0.115 g、0.5 mmol)、中間体 6 (0.160 g、0.5 mmol)、NaOAc (0.088 g、1 mmol) および過剰の MgSO₄ の混合物に、CH₂Cl₂ (20 mL) を添加した。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (1.5 mmol、0.318 g) を 1 時間にわたって滴下添加した。反応混合物をさらに 2 時間攪拌し、次に H₂O (20 mL) に注いだ。生成物を CH₂Cl₂ (20 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって 5% MeOH / CH₂Cl₂ で精製すると、中間体 23 が得られた (0.086 g、41%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 8.62 (d, J=2.3 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=2.1 Hz, 1 H), 3.91-4.07 (m, 6 H), 3.73-3.84 (m, 5 H), 3.50 (br s, 1 H), 3.07-3.14 (m, 2 H), 2.74-2.87 (m, 2 H), 2.18 (br d, J=10.0 Hz, 1 H), 1.71 (br d, J=10.2 Hz, 1 H)

20

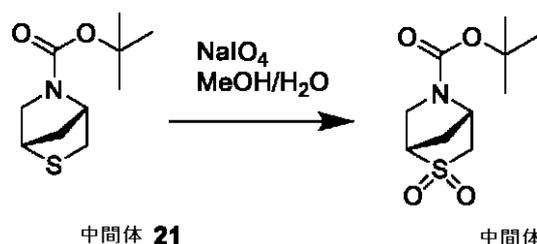
MS (ES⁺) 418.1 (100%、[M+H]⁺)

【0111】

中間体 24

tert-ブチル(1S,4S)-2,2-ジオキソ-2,6-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-カルボキシレート

【化39】



30

攪拌した MeOH (2 mL) 中の中間体 21 (0.215 g、1 mmol) の溶液に、室温で NaIO₄ (0.235 g、1.1 mmol) を H₂O (2 mL) 溶液として添加した (発熱)。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。反応混合物を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶解させ、H₂O (10 mL) に注いだ。生成物を、CH₂Cl₂ (10 mL)、EtOAc (10 mL) および CH₂Cl₂ (10 mL) で抽出した。合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出して精製すると、スルホキシド異性体の混合物 0.236 g が得られた。この混合物を、MeOH (10 mL) および H₂O (10 mL) の混合物に再溶解させた。NaIO₄ (1.1 mmol、0.235 g) を添加し、反応混合物を 60 °C で 16 時間加熱した。溶媒を蒸発によって真空中で除去し、反応混合物を、H₂O (10 mL) および CH₂Cl₂ (10 mL) に再溶解させた。生成物を CH₂Cl₂ (10 mL) で 2 回抽出し、合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶

40

50

媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって EtOAc で溶出して精製すると、中間体 24 が収率 55%、0.137 g で得られた。

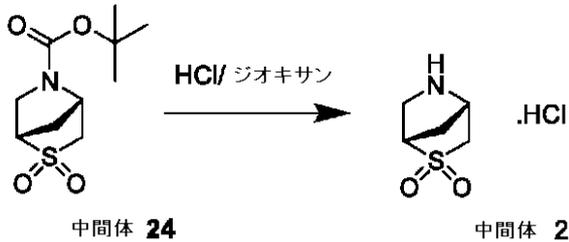
MS (ES⁺) 270.1 (100%、[M+Na]⁺)、192.1 (40%、[M+H-tBu]⁺)

【0112】

中間体 25

(1S, 4S) - 2⁶ - チア - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2, 2 - ジオン塩酸塩

【化 40】



攪拌したジオキサン (3 mL) 中の中間体 24 (0.137 g、0.55 mmol) の溶液に、室温で HCl (2 M ジオキサン、3 mL、6 mmol) を添加した。反応混合物を 2.5 時間攪拌し、次に溶媒を蒸発によって真空中で除去した。中間体 25 を、さらに精製することなく使用した。

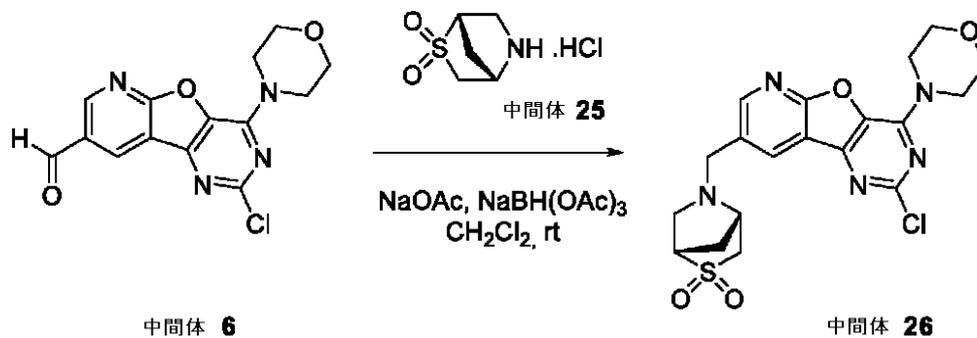
MS (ES⁺) 148.1 (100%、[M+H]⁺)。

【0113】

中間体 26

(1S, 4S) - 5 - { [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2, 4, 6, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 2⁶ - チア - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2, 2 - ジオン

【化 41】



攪拌した CH₂Cl₂ (15 mL) 中の中間体 6 (0.21 g、0.66 mmol) の溶液に、過剰の MgSO₄、中間体 25 (0.112 g、0.657 mmol) および NaOAc (0.108 g、1.3 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。NaBH(OAc)₃ (0.415 g、1.959 mmol) を一度に添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl 溶液 (20 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (20 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶出して精製すると、中間体 26 が得られた (0.184 g、62%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 8.64 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.9 Hz, 1H), 4.01 (m, 6H), 3.78 (m, 6H), 3.38 (dd, J=2.3, 1.3 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.02 (m, 2H), 2.35 (m, 2H)

10

20

30

40

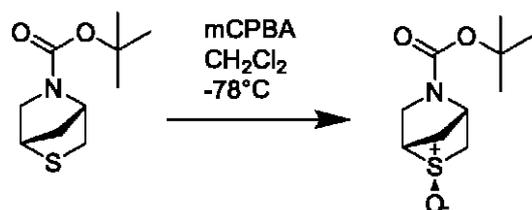
50

【 0 1 1 4 】

中間体 27

(1 S , 2 R , 4 S) - 5 - [(t e r t - ブトキシ) カルボニル] - 2 - チア - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イウム - 2 - オレート

【 化 4 2 】



中間体 21

中間体 27

10

攪拌した CH_2Cl_2 (20 mL) 中の中間体 21 (0 . 6 4 5 g , 3 mmol) の溶液に、アルゴン雰囲気下で -78°C で、mCPBA (77% , 0 . 7 5 9 g , 4 . 4 mmol) を CH_2Cl_2 (10 mL) 溶液として滴下添加した。反応混合物を -78°C で 2 時間攪拌し、次に室温に温め、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 溶液 (20 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (15 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。カラムクロマトグラフィーによって 10% $\text{MeOH} / \text{EtOAc}$ で溶出して精製すると、中間体 27 が得られた (0 . 4 5 5 g , 66%) 。

20

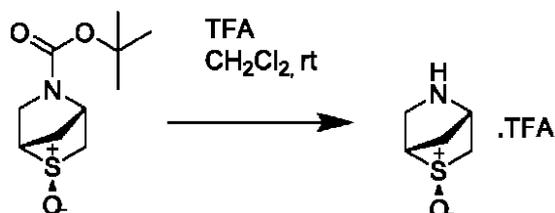
^1H NMR (300MHz , DMSO-d_6) H : 4.48 (br s , 1H) , 3.80 (m , 1H) , 3.37 (m , 2H) , 2.74 (d , $J=13.2$ Hz , 1H) , 2.26 (m , 3H) , 1.38 (s , 9H) .

【 0 1 1 5 】

中間体 28

(1 S , 2 R , 4 S) - 2 - チア - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 5 - ジイウム - 2 - オレートトリフルオロアセテート

【 化 4 3 】



中間体 27

中間体 28

30

攪拌した CH_2Cl_2 (20 mL) 中の中間体 27 (0 . 2 0 g , 0 . 8 7 mmol) の溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (trifluoroacetic acid) 2 mL を添加した。反応混合物を 6 時間攪拌し、次に溶媒およびトリフルオロ酢酸を蒸発によって真空中で除去して中間体 28 を得、それをさらに精製することなく使用した。

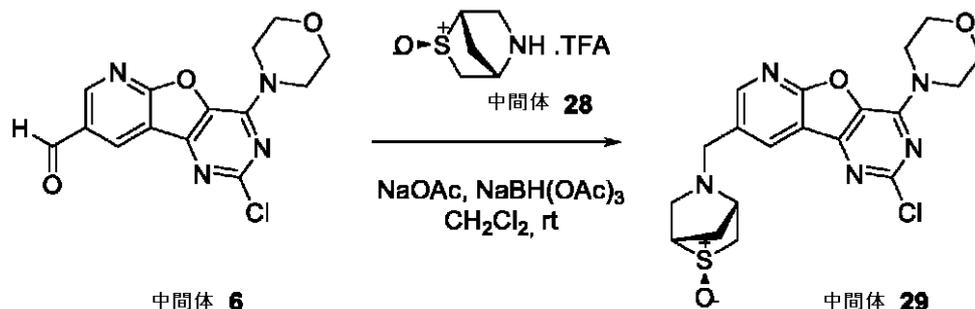
【 0 1 1 6 】

中間体 29

(1 S , 2 R , 4 S) - 5 - { [4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 , 4 , 6 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 2 - チア - 5 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イウム - 2 - オレート

40

【化 4 4】



10

攪拌した CH_2Cl_2 (10 mL) 中の中間体 6 (0.159 g、0.5 mmol) の溶液に、過剰の MgSO_4 、中間体 28 (0.245 g、1 mmol) および NaOAc (0.82 g、1 mmol) を添加した。反応混合物を 2 時間攪拌した。 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.318 g、1.5 mmol) を一度に添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液 (20 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (20 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で溶出して精製し、クロマトグラフィーによって 20% MeOH/EtOAc で溶出した後、クロマトグラフィーによって 5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ でさらに精製すると、中間体 29 が得られた (0.149 g、69%)。

20

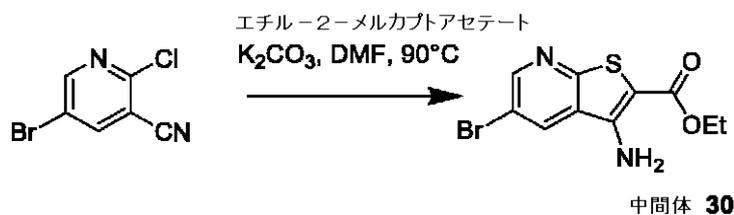
$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 8.58 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 4.02 (m, 6H), 3.7 (m, 9H), 2.98 (dd, $J=4.5, 12.1$ Hz, 1H), 2.19 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.72 (d, $J=12.1$, 1H), 1.17 (dt, $J=2.1, 7.7$ Hz, 2H).

【0117】

中間体 30

エチル 3 - アミノ - 5 - プロモチエノ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルボキシレート

【化 4 5】



30

エタノール (15 mL) 中 5 - プロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - カルボニトリル (5 g、0.023 mol、1 当量) の懸濁液に、アルゴン雰囲気下で、 Na_2CO_3 (5.12 g、0.048 mol、2 当量) およびエチル - 2 - メルカプトアセテート (3.56 g、0.029 mol、1.26 当量) を添加し、反応混合物を 90 で 7 時間加熱した。次に、反応混合物を冷却し、濾過した。濾液を別にして取っておき、得られた残留物を CH_2Cl_2 中 20% MeOH で洗浄し、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、5.5 g (80%) の中間体 30 を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.70 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 5.85 (br s, 2H), 4.38 (q, 2H), 1.39 (t, $J=7.2$ Hz, 3H).

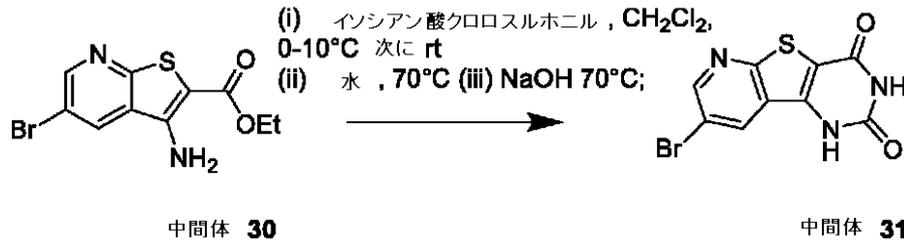
$\text{LCMS (M+1)} = 302$.

【0118】

中間体 31

12 - プロモ - 8 - チア - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 10 , 12 - テトラエン - 4 , 6 - ジオン

【化 4 6】



CH_2Cl_2 (300 mL) 中の中間体 30 (10 g、0.033 mol、1 当量) の溶液に、アルゴン雰囲気下で 0 で、イソシアン酸クロロスルホニル (3.8 mL、0.043 mol、1.3 当量) を添加した。反応混合物を室温に温め (2 時間にわたって)、次に真空中で濃縮した。この混合物に水 (160 mL) を添加し、70 で 4 時間加熱した。次に、反応混合物を室温に冷却し、NaOH (13 g、0.32 mol、2.0 当量) を添加し、反応混合物を 70 で 2 時間加熱した。反応の完了後、反応混合物の pH を、1 M の HCl を使用して 6 に調整した。得られた固体を、プフナー漏斗を介して濾過し、水 (300 mL) および MeOH (300 mL) で洗浄し、減圧下で十分に乾燥させて、4.4 g (45%) の中間体 31 を得た。

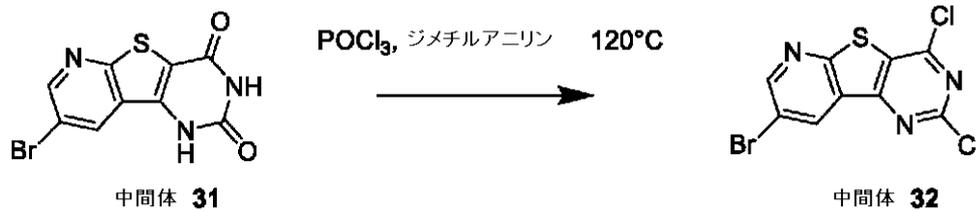
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) H : 8.97 (s, 1H) 8.90 (s, 1H).

【0119】

中間体 32

12 - プロモ - 4 , 6 - ジクロロ - 8 - チア - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン

【化 4 7】



中間体 31 (10 g、0.033 mol、1 当量) に、 POCl_3 (156 mL、1.67 mol、50 当量) を、アルゴン下で 0 において 10 ~ 15 分間にわたって滴下添加した。反応混合物に、N, N - ジメチルアニリン (8.46 mL、0.067 mol、2 当量) を、アルゴン雰囲気下で 0 で、滴下添加し、反応混合物を 120 で 5 時間加熱した (反応を TLC によってモニタリングした)。次に、反応混合物を室温に冷却し、 POCl_3 を真空下で蒸発させ、残留物を二塩化エチレンでストリッピングした。水を反応混合物に添加し、混合物を酢酸エチルで複数回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去して、中間体 32 を得た (7 g、62.3%)。

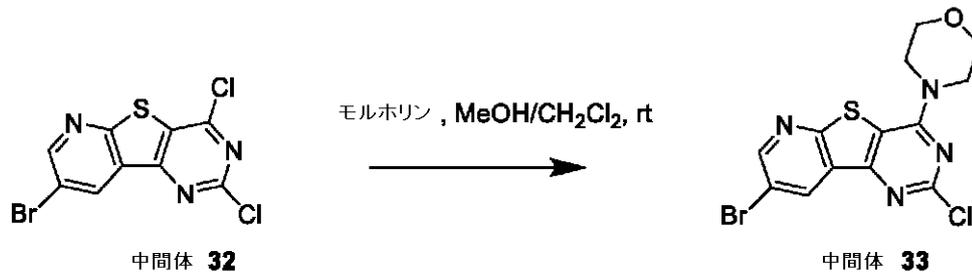
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) H : 8.93 (br s, 1H) 8.8 (br s, 1H).

【0120】

中間体 33

12 - プロモ - 4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - チア - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン

【化 4 8】



メタノール (150 mL) およびジクロロメタン (150 mL) 中の中間体 32 (8 g、0.018 mol、1 当量) の懸濁液に、モルホリン (5.2 mL、0.056 mol、2.4 当量) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した (TLC によってモニタリングした)。反応の完了後、ジクロロメタンを蒸発によって真空中で除去し、メタノール中の残留物を氷水で希釈し、30 分間攪拌した。得られた固体を濾過し、水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させて、中間体 33 を得た (7 g、76%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.82 (br s, 2H), 4.04 (m, 4H), 3.89 (m, 4H).

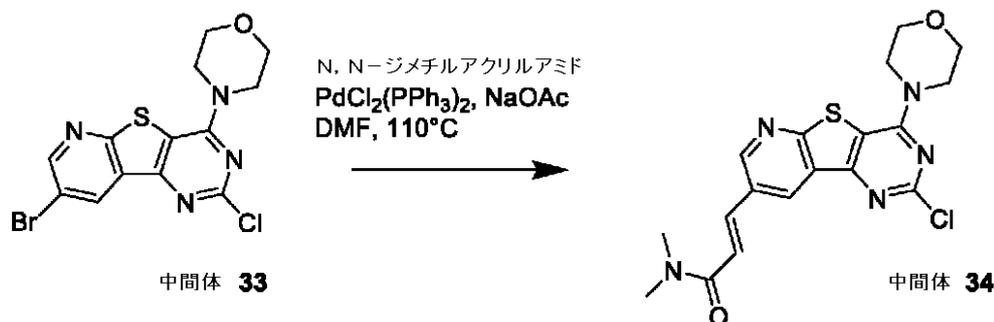
MS (ES⁺) 387 (100%, [M+H]⁺)。

【0121】

中間体 34

(2E)-3-[4-クロロ-6-(モルホリン-4-イル)-8-チア-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(9),2(7),3,5,10,12-ヘキサエン-12-イル]-N,N-ジメチルプロパ-2-エンアミド

【化 4 9】



中間体 33 (5 g、0.0129 mol、1 当量) を、DMF (50 mL) を溶解させ、N,N-ジメチルアクリルアミド (1.3 mL、0.0129 mol、1 当量) および酢酸ナトリウム (3.1 g、0.038 mol、3 当量) を添加し、反応混合物を、アルゴンを使用して 30 分間かけて脱気した。次に、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.275 g、0.0004 mol、0.03 当量) を添加し、反応混合物を、アルゴンで 15 分間にわたって再び脱気した。反応混合物を 110 °C で 5 時間加熱した (反応を、TLC および LCMS によってモニタリングした)。反応が完了した後、反応混合物を室温に冷却し、次に CH₂Cl₂ (500 mL) で希釈し、氷冷水 (2 × 125 mL) で洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、次に溶媒を蒸発によって真空中で除去して、固体残留物を得た。残留物を酢酸エチル (50 mL) と研和し、濾過して、4.5 g (86%) の中間体 34 を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.86 (br s, 2H), 7.82 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.17 (d, J=15.2Hz, 1H), 4.06 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.24 (s, 3H), 3.11 (s, 3H).

MS (ES⁺) 404 (100%, [M+H]⁺)。

【0122】

中間体 35

10

20

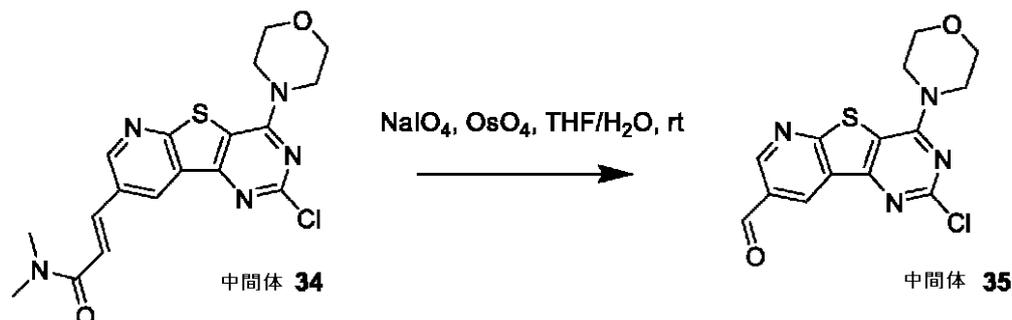
30

40

50

4 - クロロ - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - チア - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

【化 5 0】



10

中間体 34 (5 g、0.0123 mol、1 当量) を、THF : 水 (75 mL : 75 mL) に溶かし、70 に加熱して、化合物を溶解させた。反応混合物にメタ過ヨウ素酸ナトリウム (8 g、0.37 mol、3 当量) を添加した後、OsO₄ (t - BuOH 中 2 % 溶液、26 mL、0.002 mol、0.17 当量) を添加し、反応混合物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチした。THF および t - BuOH を蒸発によって真空中で除去して、生成物の水懸濁液を得た。混合物を室温に冷却し、固体を濾過によって単離し、残留物を脱イオン水中で攪拌し、濾過した。固体を高真空下で乾燥させて、3.3 g (67 %) の中間体 35 を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.26 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.82 (m, 4H).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.26 (s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.89 (m, 4H).

MS (ES⁺) 335 (100 %、[M + H]⁺)。

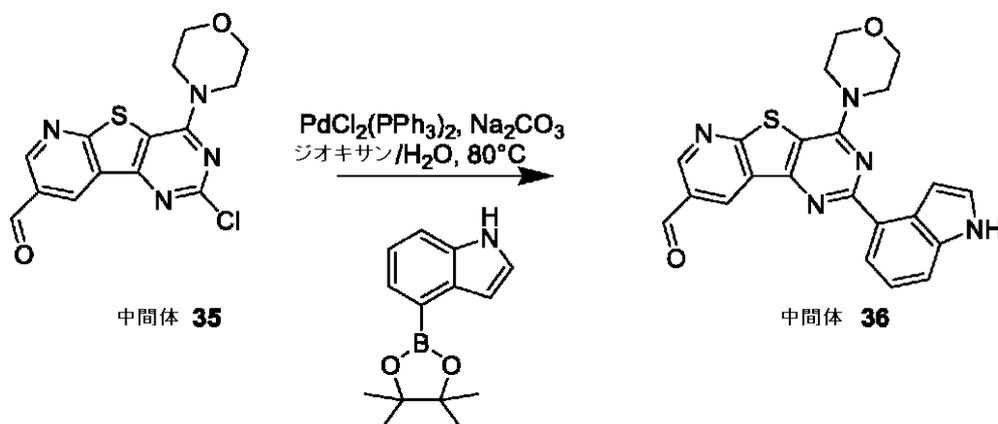
【 0 1 2 3】

中間体 36

4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - チア - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 (7) , 3 , 5 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

30

【化 5 1】



40

中間体 35 (2 g、5.9 mmol、1 当量) を、ジオキサソラン (60 mL)、トルエン (20 mL) および 2 M の Na₂CO₃ 水溶液 (30 mL) に溶かし、それに、インドール - 4 - ボロン酸ピナコールエステル (2 g、8.2 mmol、1.4 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (1 g、1.42 mmol、0.24 当量) を添加した。反応混合物を 80 で 1 時間加熱し、反応の完了を TLC によって確認した。反応混合物を 70 に冷却し、水 (50 mL) および酢酸エチル (700 mL) を添加した。有機物を分離し、水

50

性物を酢酸エチル（2 × 700 mL）で60 において再抽出した。合わせた有機物を蒸発させ、残留物をジクロロメタン（50 mL）と研和して、中間体36を得た。いくつかの生成物を、水層に懸濁したままにしておいた。水層を濾過し、残留物をジクロロメタン（50 mL）で洗浄した。固体（酢酸エチルおよび水から）を一緒に混合し、ジクロロメタン（20 mL）と研和して、1.8 g（74%）の中間体36を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) : 10.24 (s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.27 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.6-7.55 (m, 3H), 7.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.25 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.95-4.10 (m, 4H), 3.78-3.90 (m, 4H).

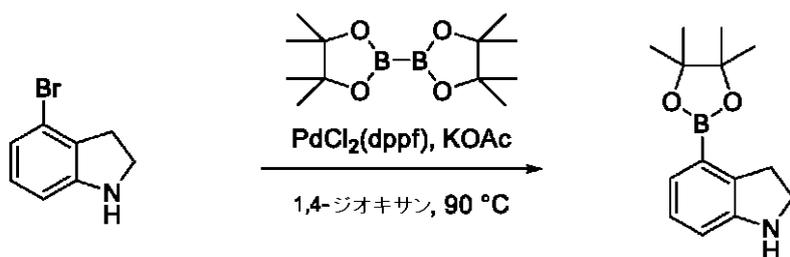
MS (ES⁺) 416 (100%, [M + H]⁺).

【0124】

中間体37

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール

【化52】



中間体 37

1, 4 - ジオキサン（10 mL）中の4 - プロモインドリン（694 mg、3.50 mmol、1.0当量）の溶液を、アルゴンで30分間脱気した後、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.07 g、4.20 mmol、1.2当量）を添加した。脱気すると同時に、酢酸カリウム（1.03 g、10.5 mmol、3.0当量）およびPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂（143 mg、0.175 mmol、5 mol%）を添加した。次に、容器を封止し、100 で2時間撹拌した。冷却したら、反応混合物をH₂O（5 mL）で希釈し、50%ブライン（15 mL）に注ぎ、EtOAc（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc（1:0~9:1）で精製すると、中間体37がクリーム色固体として得られた（539 mg、63%）。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) $_{\text{H}}$: 7.17 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 3.48-3.61 (m, 2H), 3.18-3.31 (m, 2H), 1.84 (br. s., 1H), 1.33 (s, 12H).

MS (ES⁺) 246.2 (100%, [M + H]⁺).

【0125】

中間体38

5 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール

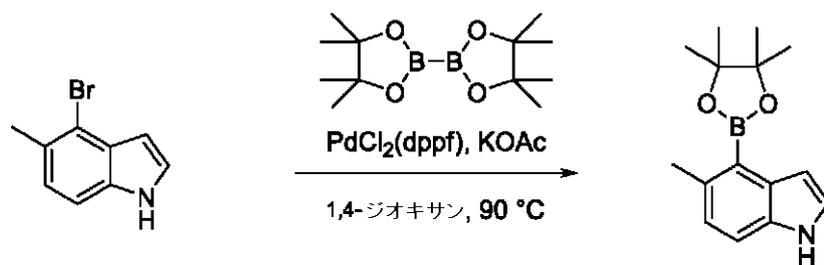
10

20

30

40

【化53】



中間体 38

10

脱気した1,4-ジオキサン(10 mL)中の4-プロモ-5-メチルインドール(805 mg、3.64 mmol、1.0当量)の溶液を、アルゴンでさらに5分間脱気した後、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.20 g、4.73 mmol、1.3当量)を添加した。脱気すると同時に、酢酸カリウム(1.07 g、10.9 mmol、3.0当量)およびPdCl₂(dppf)・CH₂Cl₂(149 mg、0.182 mmol、5 mol%)を添加した。次に、容器を封止し、90 で2.5時間撹拌した。冷却したら、反応混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、50%ブライン(50 mL)に注ぎ、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc(1:0~14:1)、次にヘキサン/CH₂Cl₂(1:0~1:1)で2回精製すると、中間体38が白色固体として得られた(400 mg、43%)。

20

¹H NMR (300MHz, CDCl₃)
¹H: 8.05 (br s, 1H), 7.34 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.98 (td, J=2.0, 1.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.42 (s, 12H).

MS (ES⁺) 258.2 (100%、[M+H]⁺)、280.1 (40%、[M+Na]⁺)。

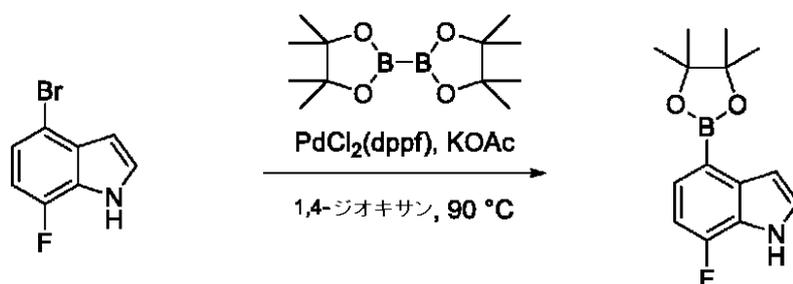
【0126】

中間体 39

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

30

【化54】



中間体 39

40

1,4-ジオキサン(10 mL)中の4-プロモ-7-フルオロインドール(863 mg、4.03 mmol、1.0当量)の溶液を、アルゴンで5分間脱気した後、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.33 g、5.24 mmol、1.3当量)を添加した。脱気すると同時に、酢酸カリウム(1.19 g、12.1 mmol、3.0当量)およびPdCl₂(dppf)(88.5 mg、0.121 mmol、3 mol%)を添加した。次に、容器を封止し、90 で2時間撹拌した。冷却したら、反応混合物を50%ブライン(50 mL)に注ぎ、EtOAc(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/CH₂Cl₂(1:0~3:2)で精製すると、中間体39がクリーム色固体として得られた(691 mg、66%)。

50

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) H : 8.35 (br s, 1H), 7.58 (dd, $J=7.8$, 5.4 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.08 (td, $J=3.4$, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, $J=11.2$, 7.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 12H).

^{19}F NMR (282MHz, CDCl_3) F : -131.02 - -130.92 (m, 1F).

MS (ESI⁺) 262.1 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 284.0 (25%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

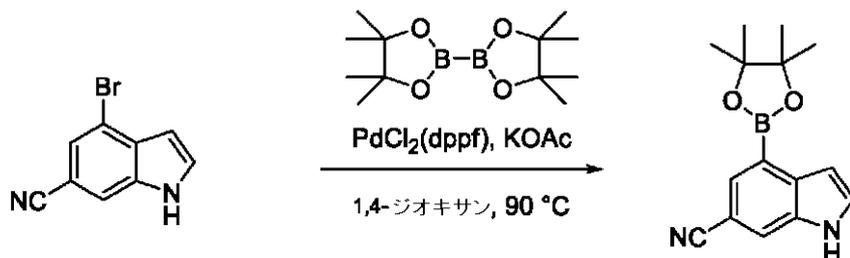
【0127】

中間体 40

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボニトリル

【化55】

10



中間体 40

20

1, 4 - ジオキササン (15 mL) 中の 4 - プロモ - 6 - シアノインドール (612 mg、2.77 mmol、1.0 当量) の溶液を、アルゴンで 10 分間脱気した後、ビス(ピナコラト)ジボロン (914 mg、3.60 mmol、1.3 当量) を添加した。脱気すると同時に、酢酸カリウム (816 mg、8.31 mmol、3.0 当量) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (60.8 mg、0.0831 mmol、3 mol%) を添加し、反応混合物を 90 で 2 時間攪拌した。冷却したら、反応混合物を 50% ブライン (50 mL) に注ぎ、 EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/ CH_2Cl_2 (1:0 ~ 1:4) を使用し、次にヘキサン/ EtOAc (1:0 ~ 19:1) を使用して 2 回精製すると、中間体 40 が白色固体として得られた (566 mg、76%)。

30

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) H : 8.51 (br. s., 1H), 7.88 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.78-7.84 (m, 1H), 7.42-7.51 (m, 1H), 7.12 (ddd, $J=3.2$, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 1.41 (s, 12H).

MS (ESI⁺) 269.1 (45%, $[\text{M} + \text{H}]^+$), 291.0 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

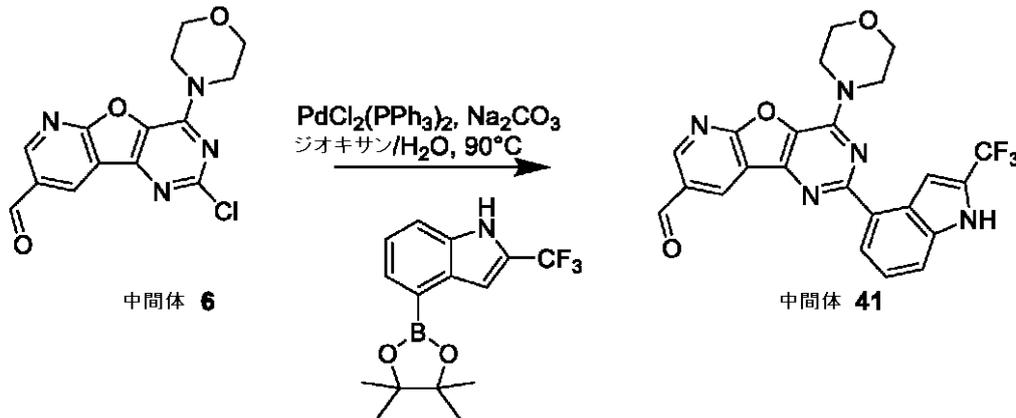
【0128】

中間体 41

6 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - カルバルデヒド

40

【化56】



10

中間体 6 (340 mg、1.07 mmol、1 当量) に、ジオキサソラン (30 mL) / 水 (10 mL) 中の 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール (1.0 g、3.20 mmol、3 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (150 mg、0.21 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (227 mg、2.1 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を 90°C で一晩加熱した。次に、それを $60 \sim 70^\circ\text{C}$ に冷却した。水 (20 mL) および EtOAc (50 mL) を添加した。相を分離し、水相を EtOAc ($3 \times 50 \text{ mL}$) で $60 \sim 65^\circ\text{C}$ において抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。得られた固体を CH_2Cl_2 (5 mL) と研和し、濾過し、 CH_2Cl_2 ($2 \times 2 \text{ mL}$) で洗浄した。乾燥後、中間体 41 を灰色固体として得た (252 mg、収率 50%)。

20

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 12.46 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.15 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 9.04 (d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 8.26 (dd, $J=7.3, 0.8\text{Hz}$, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.86 (m, 4H).

MS (ESI) 467.8 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

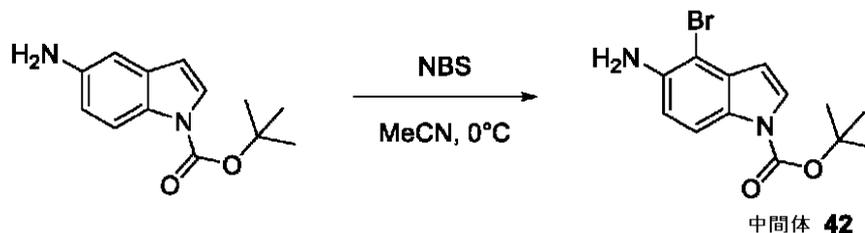
30

【0129】

中間体 42

tert - ブチル 5 - アミノ - 4 - ブロモ - 1H - インドール - 1 - カルボキシレート

【化57】



40

MeCN (85 mL) 中の 1 - Boc - 5 - アミノインドール (2.05 g、8.47 mmol、1.0 当量) の溶液に、 0°C で N - ブロモスクシンイミド (1.51 g、8.347 mmol、1.0 当量) を添加し、反応物を 0°C で 2.5 時間攪拌した。室温に温めたら、混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサソラン / EtOAc (1 : 0 ~ 19 : 1) を使用して精製して、中間体 42 を黄色固体として得た (2.53 g、96%)。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ : 7.86 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=3.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.7 \text{ Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J=3.8, 0.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.66 (s, 9H).

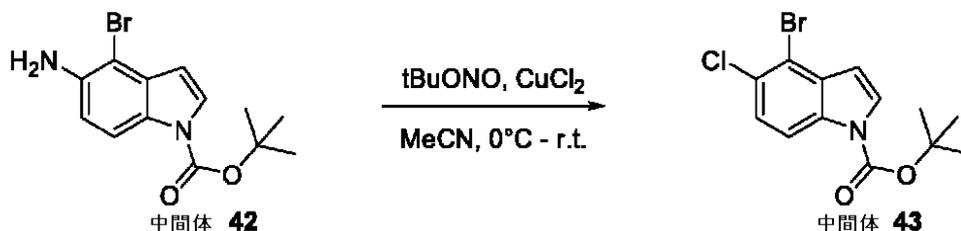
MS (ESI) 311.0 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

50

【 0 1 3 0 】

中間体 4 3

tert-ブチル 4 - ブロモ - 5 - クロロ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート
【化 5 8】



10

MeCN (17 mL) 中の塩化銅 (II) (274 mg、2.04 mmol、1.2 当量) の懸濁液に、0 で亜硝酸 *tert*-ブチル (337 μ L、2.55 mmol、1.5 当量) を添加した後、中間体 42 (529 mg、1.70 mmol、1.0 当量) の MeCN (4 mL) 溶液を添加した。0 で 15 分間攪拌した後、反応混合物を室温に温め、2.5 時間攪拌した。反応を、1 M の HCl 水溶液 (10 mL) を添加することによってクエンチし、50% ブライン (20 mL) に注いだ。得られた混合物を EtOAc (3 \times 25 mL) で抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン / CH₂Cl₂ (1 : 0 ~ 13 : 1) を使用して精製すると、中間体 43 が白色固体として得られた (364 mg、65%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 8.05 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 9H).

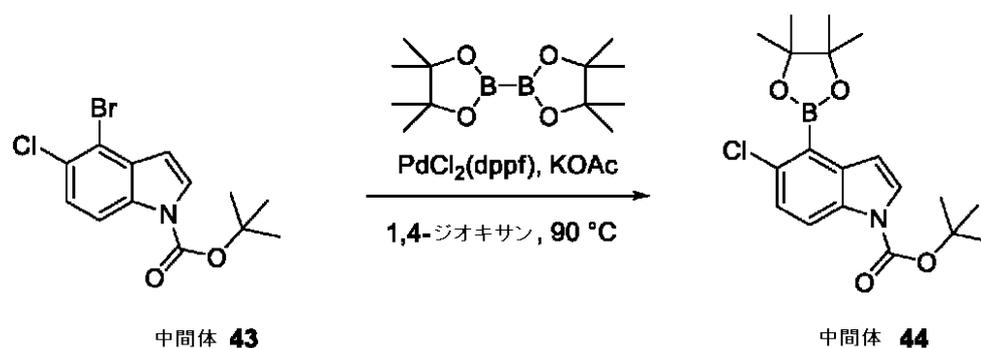
¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆) δ : 148.5, 133.0, 132.2, 128.7, 127.3, 125.5, 115.3, 113.4, 107.1, 84.9, 27.6.

【 0 1 3 1 】

中間体 4 4

tert-ブチル 5 - クロロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【化 5 9】



30

1, 4 - ジオキサン (17 mL) 中の中間体 43 (923 mg、2.79 mmol、1.0 当量) の溶液を、アルゴンで 15 分間脱気した後、ビス (ピナコラト) ジボロン (2.13 g、8.38 mmol、3.0 当量) を添加した。脱気すると同時に、酢酸カリウム (822 mg、8.38 mmol、3.0 当量) および PdCl₂ (dppf) (61.3 mg、0.0838 mmol、3 mol%) を添加し、反応混合物を 90 で 16 時間攪拌した。冷却したら、反応混合物を 50% ブライン (50 mL) に注ぎ、EtOAc (3 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 19 : 1) を使用し、次にヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 49 : 1) を使用し、次にヘキサン / EtOAc (1 : 0 ~ 99 : 1) を使用して 3 回精製すると、中間体 4

40

50

4 が無色油状物として得られた (2 7 9 m g 、 2 6 %) 。

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, CDCl_3) H : 8.11 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 6.85 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.45 (s, 12H).

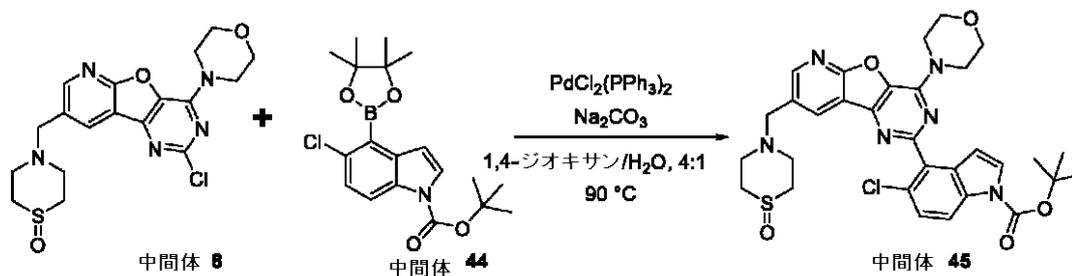
$\text{MS} (\text{ES}^+)$ 400.1 (100%, $[\text{M} + \text{Na}]^+$).

【 0 1 3 2 】

中間体 4 5

tert - ブチル 5 - クロロ - 4 - [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 1 2 - [(1 - オキソ - 1⁴ - チオモルホリン - 4 - イル) メチル] - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0² , 7] トリデカ - 1 (1 3) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 1 1 - ヘキサエン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【 化 6 0 】



10

20

中間体 8 (1 5 4 m g 、 0 . 3 6 5 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 中間体 4 4 (2 7 6 m g 、 0 . 7 3 1 m m o l 、 2 . 0 当量) 、 炭酸ナトリウム (8 5 . 1 m g 、 0 . 8 0 3 m m o l 、 2 . 2 当量) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5 1 . 3 m g 、 0 . 0 7 3 1 m m o l 、 2 0 m o l %) を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (3 m L) および H_2O (1 m L) を添加した。懸濁液を 9 0 で 4 時間攪拌し、次に室温に冷却し、 H_2O (1 5 m L) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (3 × 1 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (4 : 1 、 2 0 m L) に再溶解させ、MP - TMT 樹脂 (4 0 0 m g 、 0 . 4 4 0 m m o l 、 Pd に対して 6 当量) と共に室温で 4 時間巡回させた。溶液を濾過し、樹脂を $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (4 : 1 、 1 5 0 m L) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン / EtOAc / MeOH (1 : 0 : 0 ~ 0 : 9 : 1) を使用して精製して、中間体 4 5 を濁った白色の固体として得た (1 8 8 m g 、 8 1 %) 。

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) H : 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 3.99-4.19 (m, 4H), 3.73-3.89 (m, 6H), 2.82-3.00 (m, 4H), 2.65-2.82 (m, 4H), 1.65 (s, 9H).

$\text{MS} (\text{ES}^+)$ 319.2 (60%, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$)、637.2 (100%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

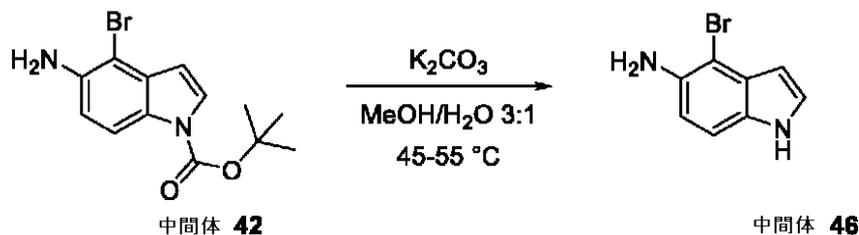
40

【 0 1 3 3 】

中間体 4 6

5 - アミノ - 4 - プロモインドール

【化 6 1】



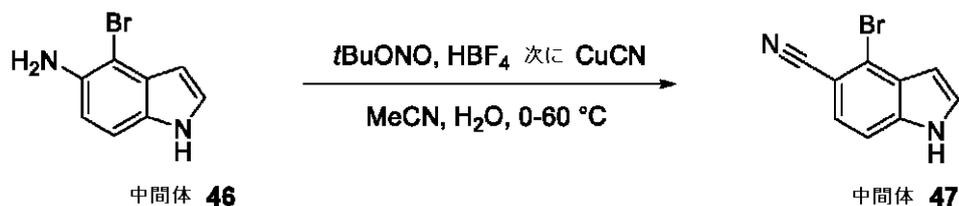
MeOH (50 mL) 中の中間体 42 (2.60 g、8.36 mmol、1.0 当量) の溶液に、H₂O (17 mL) および炭酸カリウム (3.47 g、25.1 mmol、3.0 当量) を添加し、反応物を 55 で 2 時間攪拌し、次に 45 で 16 時間攪拌した。室温に冷却したら、懸濁液を濾過し、固体を H₂O (200 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させると、中間体 46 が薄褐色結晶として得られた (1.23 g)。濾液を真空中で濃縮して、MeOH を除去し、次に CH₂Cl₂ (4 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc (1:0 ~ 2:1) を使用して精製すると、残りの中間体 46 がオレンジ色がかった褐色の固体として得られた (454 mg、合計 95%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.97 (br s, 1H), 7.23 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.15 (t, J=2.1 Hz, 1H), 4.69 (br. s, 2H)。MS (ES⁺) 211.0 (100%、[M+H]⁺)。 10

【0134】

中間体 47

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

【化 6 2】



MeCN (15 mL) 中の中間体 46 (307 mg、1.45 mmol、1.0 当量) の溶液に、0 で H₂O (288 μL、2.18 mmol、1.5 当量) 中 50% w/w フルオロホウ酸を添加した後、亜硝酸 tert-ブチル (287 μL、2.18 mmol、1.5 当量) を添加し、反応混合物を室温に温め、45 分間攪拌した。0 に再び冷却した後、H₂O (5 mL) 中のシアン化銅 (I) (390 mg、4.35 mmol、3.0 当量) の懸濁液を添加し、反応混合物を室温に温め、次に 60 で 4 時間攪拌した。室温に冷却したら、混合物を H₂O (30 mL) に注ぎ、EtOAc (4 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc (1:0 ~ 5:1) を使用して精製して、中間体 47 を淡オレンジ色の固体として得た (147 mg、46%)。¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 12.00 (br s, 1H), 7.65-7.71 (m, 1H), 7.59 (dd, J=8.5, 0.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.57 (dt, J=2.1, 1.2 Hz, 1H)。 40

MS (ES⁺) 221.0 (50%、[M+H]⁺)、243.0 (100%、[M+N a]⁺)。 50

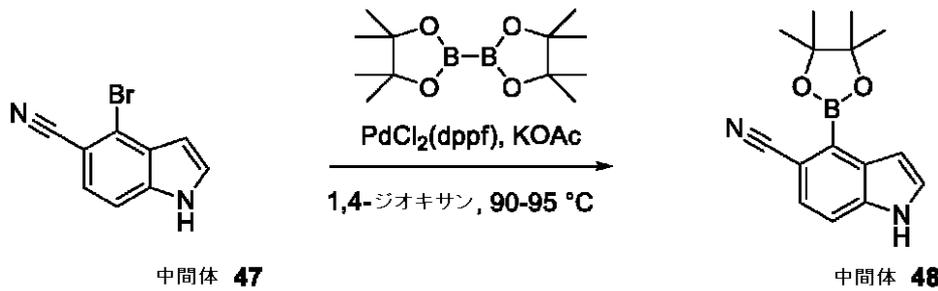
【0135】

中間体 48

4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1

H - インドール - 5 - カルボニトリル

【化 6 3】



10

1, 4 - ジオキサン (1 6 m L) 中の中間体 4 7 (5 9 8 m g 、 2 . 7 1 m m o l 、 1 . 0 当量) の懸濁液を、アルゴンで 1 0 分間脱気した後、ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 0 3 g 、 4 . 0 6 m m o l 、 1 . 5 当量) を添加した。脱気すると同時に、酢酸カリウム (7 9 7 m g 、 8 . 1 2 m m o l 、 3 . 0 当量) および P d C l ₂ (d p p f) (5 9 . 4 m g 、 0 . 0 8 1 2 m m o l 、 3 m o l %) を添加し、反応混合物を 9 0 ° で 1 6 時間攪拌した。冷却したら、反応混合物をアルゴンで脱気すると同時に、追加の分量のビス (ピナコラト) ジボロン (6 8 8 m g 、 2 . 7 1 m m o l 、 1 . 0 当量) 、酢酸カリウム (3 9 9 m g 、 2 . 7 1 m m o l 、 1 . 0 当量) および P d C l ₂ (d p p f) (9 9 . 1 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l 、 5 m o l %) を添加した。反応混合物を 9 5 ° で 6 . 5 時間攪拌し、次に室温に冷却し、5 0 % ブライン (2 0 m L) に注ぎ、E t O A c (3 × 2 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 0 ~ 4 9 : 1) を使用し、次にヘキサン / E t O A c (1 : 0 ~ 2 : 1) を使用して 2 回精製すると、中間体 4 8 が濁った白色の固体として得られた (4 0 5 m g 、 5 2 % 、不純物として 7 m o l % のビス (ピナコラト) ジボロンを含有する) 。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 11.64 (br s, 1H), 7.64 (dd, J=8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.75-6.85 (m, 1H), 1.33-1.40 (m, 12H).

MS (ES⁺) 2 6 9 . 2 (6 5 % 、 [M + H]⁺) 、 2 9 1 . 1 (1 0 0 % 、 [M + N a]⁺) 。

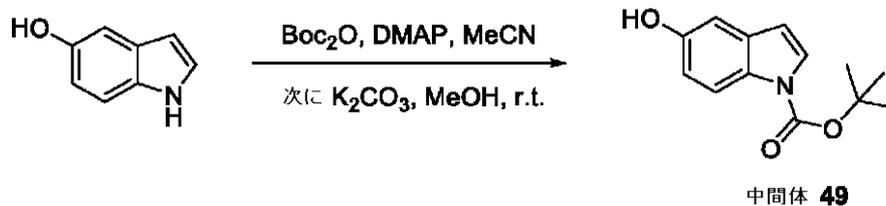
30

【 0 1 3 6 】

中間体 4 9

tert - ブチル 5 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【化 6 4】



40

M e C N (2 0 m L) 中の 5 - ヒドロキシインドール (2 . 0 2 g 、 1 5 . 2 m m o l 、 1 . 0 当量) の溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート (9 . 9 3 g 、 4 5 . 5 m m o l 、 3 . 0 当量) および D M A P (1 8 6 m g 、 1 . 5 2 m m o l 、 1 0 m o l %) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空中で濃縮し、C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) に再溶解させ、H ₂ O (2 0 m L) で洗浄した。水相を C H ₂ C l ₂ (2 0 m L) で抽出し、合わせた有機抽出物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。次に、残留物を M e O H (1 0 0 m L) に溶解させ、0 ° に冷却した後、炭酸カリウム (1 0 . 5 g 、 7 6 m m o l 、 5 . 0 当量) を少しずつ添加した。反応物を静置して室温に温め、1 . 5 時間攪拌し、次に 0 ° に再び冷却し、酢酸を滴下添加することによってク

50

エンチして、混合物を中和した。H₂O (100 mL) を添加し、得られた混合物を EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc (1:0~6:1) を使用し、次にヘキサン/CH₂Cl₂ (1:0~1:4) を使用して2回精製すると、中間体49が白色固体として得られた (3.05 g、86%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.18 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.77 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.56-1.64 (m, 9H).

MS (ES⁺) 256.1 (40%、[M+Na]⁺)。

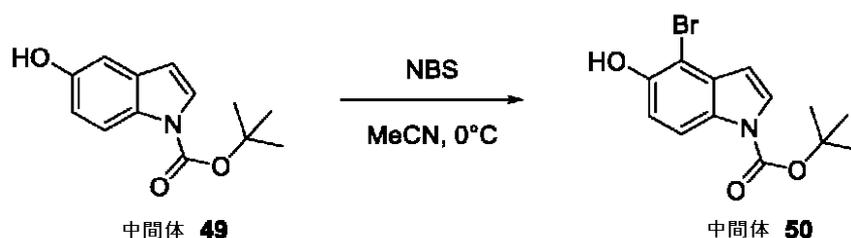
【0137】

10

中間体50

tert-ブチル4-ブロモ-5-ヒドロキシ-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化65】



20

無水 MeCN (13 mL) 中の中間体49 (3.00 g、12.9 mmol、1.0当量) の溶液に、N-ブロモスクシンイミド (2.53 g、14.2 mmol、1.1当量) の無水 MeCN (130 mL) 溶液を、カニユレを介して滴下添加した。1.5時間後、添加が完了し、反応混合物をさらに1時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/CH₂Cl₂ (1:0~1.5:1) を使用して2回精製して、中間体50を白色固体として得た (605 mg、15%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 9.95 (s, 1H), 7.78-7.91 (m, 1H), 7.61-7.73 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.50-6.59 (m, 1H), 1.54-1.70 (m, 9H).

30

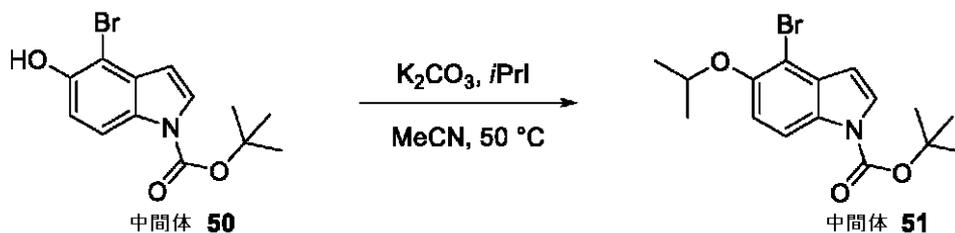
MS (ES⁻) 311.9 (45%、[M-H]⁻)。

【0138】

中間体51

tert-ブチル4-ブロモ-5-(プロパン-2-イルオキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化66】



40

無水 MeCN (40 mL) 中の中間体50 (714 mg、2.29 mmol、1.0当量) の溶液に、炭酸カリウム (632 mg、4.57 mmol、2.0当量) を添加した後、2-ヨードプロパン (457 μL、4.57 mmol、2.0当量) を添加し、反応混合物を50 で18時間攪拌した。室温に冷却した後、追加の炭酸カリウム (158 mg、1.15 mmol、0.5当量) および2-ヨードプロパン (114 μL、1.15

50

mmol、0.5当量)を添加し、反応混合物を50℃でさらに2時間攪拌した。次に、反応混合物を室温に冷却し、追加の分量の炭酸カリウム(316mg、2.29mmol、1.0当量)および2-ヨードプロパン(229μL、2.29mmol、1.0当量)を添加した。50℃で2時間攪拌した後、反応混合物を室温に冷却し、H₂O(100mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(3×50mL)で抽出し、ブライン(100mL)で洗浄した。水相をEtOAc(50mL)で再び抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/CH₂Cl₂(1:0~7:3)を使用して精製すると、中間体51が無色油状物として得られた(736mg、91%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 7.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J=3.8 Hz, 1H), 4.61 (sp t, J=6.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.29 (d, J=6.0 Hz, 6H).

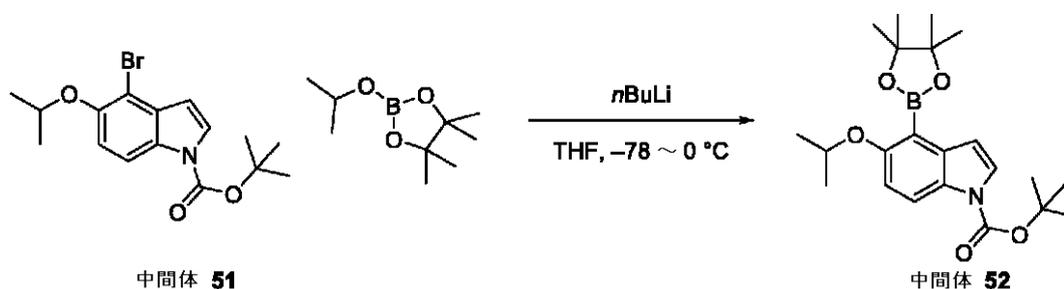
MS (ES⁺) 376.0 (30%、[M+Na]⁺)。

【0139】

中間体52

tert-ブチル5-(プロパン-2-イルオキシ)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化67】



THF(10mL)中の中間体51(528mg、1.491mmol、1.0当量)の溶液に、-78℃で1.6MのnBuLiのヘキサン溶液(1.03mL、1.64mmol、1.1当量)を滴下添加した。反応混合物を-78℃で15分間攪拌し、次に予冷したイソプロピルピナコールボレート(408μL、1.94mmol、1.3当量)のTHF(5mL)溶液を-78℃で滴下添加した。1.5時間攪拌した後、反応混合物を0℃に温め、H₂O(10mL)を滴下添加することによってクエンチし、次に室温に温めた。混合物を50%ブライン(30mL)に注ぎ、EtOAc(3×20mL)で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc(1:0~19:1)を使用して精製すると、中間体52が無色油状物として得られた(380mg、63%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J=3.6 Hz, 1H), 4.43 (sp t, J=6.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.33 (s, 12H), 1.23 (d, J=6.0 Hz, 6H).

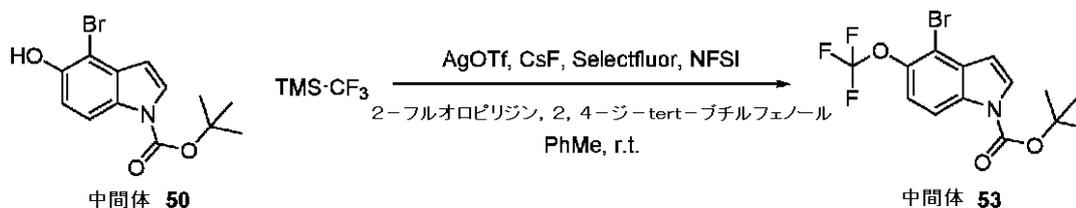
MS (ES⁺) 424.2 (100%、[M+Na]⁺)。

【0140】

中間体53

tert-ブチル4-ブロモ-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化68】



フッ化セシウム (876 mg、5.77 mmol、6.0 当量) を含有する丸底フラスコを、2 時間にわたって穏やかに撹拌しながら、真空下で 170 °C において加熱した。この容器に、アルゴンを再充填し、室温に冷却した後、トリフルオロメタンスルホン酸銀 (1.24 g、4.81 mmol、5.0 当量)、Selectfluor (登録商標) (847 mg、1.92 mmol、2.0 当量)、N-フルオロベンゼンスルホンイミド (605 mg、1.92 mmol、2.0 当量) および 2,4-ジ-tert-ブチルフェノール (396 mg、1.92 mmol、2.0 当量) を添加した。固体に、中間体 50 (300 mg、0.961 mmol、1.0 当量) の無水トルエン (14 mL) 溶液を添加した後、2-フルオロピリジン (417 μ L、4.81 mmol、5.0 当量) およびトリメチル(トリフルオロメチル)シラン (720 μ L、4.81 mmol、5.0 当量) を添加した。懸濁液を室温で 20 時間撹拌した。次に、反応混合物を EtOAc (10 mL) で希釈し、Celite (登録商標) パッドを介して濾過し、EtOAc (100 mL) で溶出した。溶液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/CH₂Cl₂ (1:0~7:1) を使用して精製すると、中間体 53 が白色固体として得られた (118 mg、32%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 8.15 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J=3.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=9.0, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J=3.8 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H).

¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ : -56.75 (s, 3F).

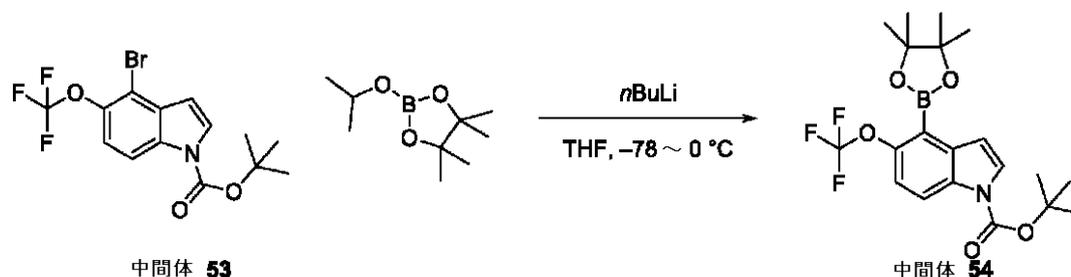
MS (ES⁻) 379.0 (70%, [M-H]⁻).

【0141】

中間体 54

tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5-(トリフルオロメトキシ)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【化69】



THF (2 mL) 中の中間体 53 (140 mg、0.368 mmol、1.0 当量) の溶液に、-78 °C で 1.6 M の nBuLi のヘキサン溶液 (253 μ L、0.405 mmol、1.1 当量) を滴下添加した。反応混合物を -78 °C で 15 分間撹拌し、次に予冷したイソプロピルピナコールボレート (101 μ L、0.479 mmol、1.3 当量) の THF (1 mL) 溶液を -78 °C で滴下添加した。-78 °C で 3 時間撹拌した後、追加の分量の nBuLi (46 μ L、0.0736 mmol、0.2 当量) およびイソプロピルピナコールボレート (19 μ L、0.0920 mmol、0.25 当量) を添加し、反

応混合物を - 7 8 でさらに 1 時間攪拌した。0 に温めた後、反応を、 H_2O (2 mL) を滴下添加することによってクエンチし、次に室温に温めた。混合物を 50% ブライン (20 mL) に注ぎ、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン/ CH_2Cl_2 (1 : 0 ~ 4 : 1) を使用して精製すると、中間体 54 が無色油状物として得られた (60.0 mg、38%)。

1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ : 8.28 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.68 (s, 9H), 1.40 (s, 12H).

^{19}F NMR (282MHz, CD_3OD) δ : -59.05 (s, 3F).

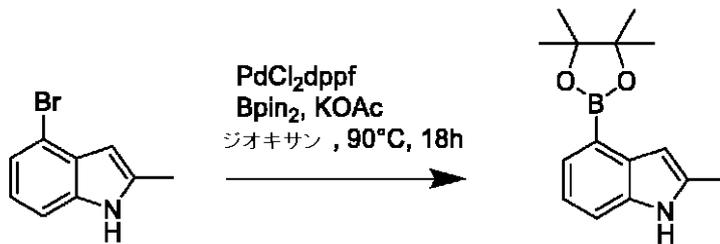
MS (ES⁺) 450.1 (100%、[M + Na]⁺).

【0142】

中間体 55

2 - メチル - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール

【化 70】



中間体 55

ジオキササン (30 mL) 中の 2 - メチル - 4 - プロモインドール (970 mg、4.62 mmol)、ビスピナコラトジボロン (1.29 g、5.08 mmol、1.1 当量)、KOAc (1.36 g、13.9 mmol、3 当量) の懸濁液に、 $PdCl_2dppf$ (101 mg、0.14 mmol、0.03 当量) を Ar (g) 下で添加した。反応混合物を最大 90 で一晩加熱した。次に、それを室温に冷却し、水 (40 mL) を用いて分配し、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc (1 : 0 ~ 1 : 1) で精製すると、中間体 55 が淡黄色固体として得られた (850 mg、69%)。

1H NMR (300MHz, $DMSO-d_6$) δ : 10.88 (br s, 1H), 7.27-7.40 (m, 2H), 6.90-7.02 (m, 1H), 6.43 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.31 (s, 12H).

MS (ES⁺) 258.2 (100%、[M + H]⁺).

【0143】

中間体 56

5 - メトキシ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インドール

【化 71】



中間体 56

10

20

30

40

50

ジオキサソ(30 mL)中の4-ブロモ-5-メトキシ-1H-インドール(900 mg、3.98 mmol)、ビスピナコラトジボロン(5 g、19.9 mmol、5当量)、KOAc(1.95 g、19.9 mmol、5当量)の懸濁液に、PdCl₂dppf(291 mg、0.40 mmol、0.1当量)をAr(g)下で添加した。反応混合物を最大90 で一晩加熱した。次に、それにビスピナコラトジボロン(1 g、4 mmol、1当量)、KOAc(0.4 g、4 mmol、1当量)およびPdCl₂dppf(145 mg、0.20 mmol、0.05当量)を再充填し、最大90 でさらに一晩加熱した。次に、それを室温に冷却し、水(40 mL)を用いて分配し、EtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってヘキサン/EtOAc(1:0~1:1)で精製すると、中間体56が淡黄色固体として得られた(425 mg、39%)。

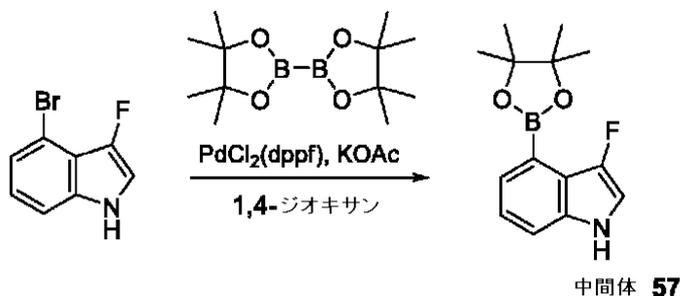
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 10.86 (br s, 1H), 7.39 (dd, J=8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J=2.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.32 (s, 12H).

【0144】

中間体57

3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

【化72】



4-ブロモ-3-フルオロ-1H-インドール(950 mg、4.45 mmol、1.0当量)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.24 g、1.1当量)、酢酸カリウム(1.31 g、3.0当量)およびPdCl₂(dppf)(162 mg、0.05当量)の混合物に、1,4-ジオキサソ(28.5 mL)を添加した。得られた懸濁液を、アルゴンを散布することによって脱気し、85 で20時間加熱した。反応混合物を、EtOAc(200 mL)、水(100 mL)およびブライン(100 mL)に分配した。水相をEtOAc(2×50 mL)で再抽出し、合わせた有機物をブライン(50 mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、溶媒を真空中で除去して暗色固体を得、それをシリカによるフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサン/CH₂Cl₂(1:0~1:4)で精製して、中間体57を薄緑色固体として得た(458 mg、39%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 10.65-11.10 (m, 1H), 7.46 (ddd, J=8.1, 2.7, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J=7.0, 0.9 Hz, 1H), 7.32 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.2, 7.1 Hz, 1H), 1.21-1.40 (m, 12H)

【0145】

中間体58

3-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール

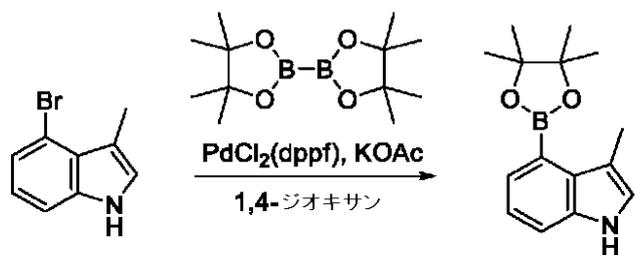
10

20

30

40

【化73】



中間体 58

4 - ブロモ - 3 - メチル - 1 H - インドール (9 7 2 m g 、 4 . 6 3 m m o l 、 1 . 0 10
 当量) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 2 9 g 、 1 . 1 当量) 、 酢酸カリウム (1 .
 3 6 g 、 3 . 0 当量) および P d C l ₂ (d p p f) (1 0 2 m g 、 0 . 0 3 当量) の混
 合物に、 1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) を添加した。得られた懸濁液を真空パー
 ジすることによって脱気し、 8 0 で 2 2 時間加熱した。反応混合物を、 E t O A c (5 0 m L
) 、 水 (2 5 m L) およびブライン (2 5 m l) に分配した。水相を E t O A c (2 × 1
 5 m L) で再抽出し、合わせた有機物をブライン (1 5 m L) で洗浄し、 M g S O ₄ で乾
 燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、溶媒を真空中で除去して褐色固体を得、それを
 シリカによるフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサン / C H ₂ C l ₂ (1 : 0 ~
 1 : 1) で精製して、中間体 5 8 を白色固体として得た (3 2 5 m g 、 2 7 %) 。

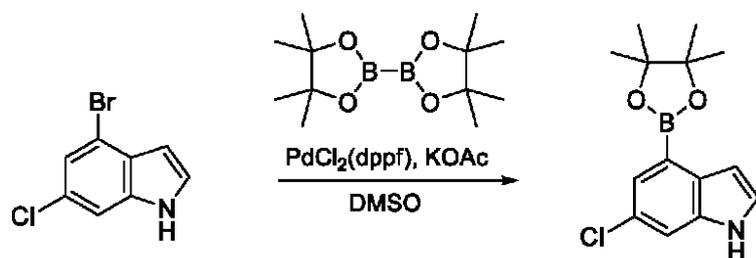
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 10.79 (br s, 1H), 7.43 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H) 20
), 7.30 (dd, J=7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.03 (dd, J=8.0,
 7.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.33 (s, 12H)

【0146】

中間体 5 9

6 - クロロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2
 - イル) - 1 H - インドール

【化74】



中間体 59

4 - ブロモ - 6 - クロロ - 1 H - インドール (9 1 7 m g 、 3 . 9 8 m m o l 、 1 . 0
 当量) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 1 1 g 、 1 . 1 当量) 、 酢酸カリウム (1 .
 1 7 g 、 3 . 0 当量) および P d C l ₂ (d p p f) (8 7 m g 、 0 . 0 3 当量) の混
 合物に、 D M S O (2 7 . 5 m L) を添加した。得られた懸濁液を真空パー
 ジすることによって脱気し、 7 0 で 2 2 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物を E t O
 A c (1 5 0 m L) 、 水 (7 5 m L) およびブライン (7 5 m l) に分配した。水相を E
 t O A c (5 0 m L) で再抽出し、合わせた有機物を、水 (2 5 m L) およびブライン (2
 5 m L) の混合物で洗浄した後、ブライン (5 0 m L) で洗浄し、 M g S O ₄ で乾燥さ
 せた。乾燥剤を濾過によって除去し、溶媒を真空中で除去して暗色固体を得、それをシリ
 カによるフラッシュクロマトグラフィーによってヘキサン / C H ₂ C l ₂ (1 : 0 ~ 1 :
 1) で精製して、中間体 5 9 を白色固体として得た (2 9 1 m g 、 2 6 %) 。

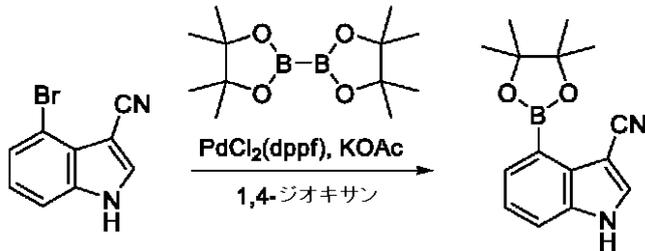
¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ : 11.24 (br s, 1H), 7.55 (dd, J=2.0, 0.8 Hz, 1H) 40
), 7.37-7.47 (m, 1H), 7.30 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.73 (ddd, J=3.0, 2.0,
 0.8 Hz, 1H), 1.33 (s, 12H).

【 0 1 4 7 】

中間体 6 0

4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1
H - インドール - 3 - カルボニトリル

【化 7 5】



中間体 60

10

4 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - カルボニトリル (9 0 5 m g 、 4 . 0 9 m m o l
、 1 . 0 当量) 、 ビス (ピナコラト) ジボロン (1 . 1 4 g 、 1 . 1 当量) 、 酢酸カリウ
ム (1 . 2 1 g 、 3 . 0 当量) および P d C l ₂ (d p p f) (3 0 0 m g 、 0 . 1 当量
) の混合物に、 1 , 4 - ジオキササン (3 0 m L) を添加した。得られた懸濁液を真空パー
ジすることによって脱気し、 9 0 で 1 9 時間加熱した。反応混合物を、 E t O A c (1
0 0 m L) 、 水 (3 0 m L) およびブライン (3 0 m l) に分配した。水相を E t O A c
(3 × 2 5 m L) で再抽出し、合わせた有機物を M g S O ₄ で乾燥させた。乾燥剤を濾過
によって除去し、溶媒を真空中で除去して粘性の褐色油状物を得、それをシリカによるフ
ラッシュクロマトグラフィーによって C H ₂ C l ₂ / E t O A c (1 : 0 ~ 9 : 1) で精
製して、オレンジ色の固体 (6 1 6 m g) を得た。材料を E t O A c (2 4 m L) に溶解
させ、活性炭 (1 8 0 m g) で 8 5 において 4 時間処理した後、濾過し、溶媒を真空中
で除去して、中間体 6 0 を淡オレンジ色の固体として得た (5 5 5 m g 、 5 0 %) 。

20

¹H NMR (DMSO - d₆) δ : 12.22 (br s, 1H), 8.28 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.6
4 (dd, J=8.1, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.26 (dd,
J=8.2, 7.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 12H).

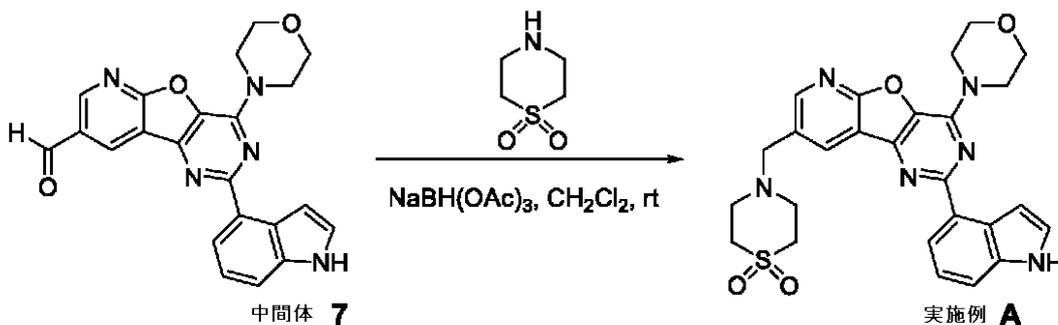
30

【 0 1 4 8 】

(実施例 A)

4 - { [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オ
キサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (1 3
) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 1 1 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁶ - チオモ
ルホリン - 1 , 1 - ジオン

【化 7 6】



中間体 7

実施例 A

40

無水 C H ₂ C l ₂ (7 m L) 中の M P - T M T で P d を除去した中間体 7 (3 0 m g 、
0 . 0 7 5 m m o l 、 1 当量) およびチオモルホリン 1 , 1 - ジオキシド (2 0 m g 、 0
 . 1 5 m m o l 、 2 当量) の懸濁液に、 N a B H (O A c) ₃ (3 2 m g 、 0 . 1 5 m m
 o l 、 2 当量) を添加した。反応混合物を、一晩室温で撹拌した。次に、それを 1 N の N

50

a O H (1 0 m L) を用いて分配し、C H ₂ C l ₂ (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (1 0 m L) で洗浄し、次にM g S O ₄ で乾燥させ、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってC H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 0 ~ 4 9 : 1、溶出剤 2 0 0 m L 当たり M e O H 中 7 M の N H ₃ 3 滴で変性した) で精製すると、実施例 A が白色固体として得られた (2 3 m g、5 9 %)。

¹H NMR (300MHz, C D C l ₃) _H: 8.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.24 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J=2.8 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.23-4.30 (m, 4H), 3.91-3.98 (m, 4H), 3.87 (s, 2H), 3.03-3.15 (m, 8H).

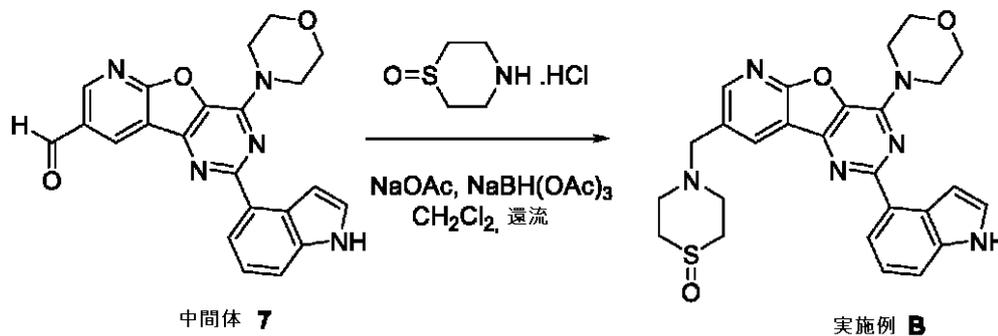
M S (E S ⁺) 5 1 8 . 9 (1 0 0 %、[M + H] ⁺)。

【 0 1 4 9 】

(実施例 B)

4 - { [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (1 3) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 1 1 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【 化 7 7 】



中間体 7 (1 7 . 8 6 g、4 4 . 7 m m o l)、1 - オキシドチオモルホリン塩酸塩 (1 0 . 5 g、6 7 . 1 m m o l、1 . 5 当量) および N a O A c (5 . 8 7 g、7 1 . 5 m m o l、1 . 6 当量) を、無水 C H ₂ C l ₂ (4 5 0 m L) に A r (g) 下で懸濁させた。次に、反応混合物を 6 時間還流させ、次に室温に冷却し、N a B H (O A c) ₃ (1 6 . 1 g、7 6 m m o l、1 . 7 当量) を 1 5 分間にわたってゆっくり添加した。混合物を室温で 1 8 時間静置した。次に、混合物に 1 - オキシドチオモルホリン塩酸塩 (1 0 . 5 g、6 7 . 1 m m o l、1 . 5 当量)、N a O A c (5 . 8 7 g、7 1 . 5 m m o l、1 . 6 当量) および N a B H (O A c) ₃ (1 6 . 1 g、7 6 m m o l、1 . 7 当量) を再充填した。6 時間攪拌した後、混合物を H ₂ O (3 0 0 m L) でクエンチし、C H ₂ C l ₂ (2 × 3 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を 5 0 % ブライン (5 0 m L) で洗浄し、次に M g S O ₄ で乾燥させ、真空中で溶媒を除去した。P d の除去は、C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 1、1 0 0 m L) 中、M P - T M T 樹脂 (1 8 g、0 . 6 8 m m o l / g) を使用して 1 8 時間にわたって行った。翌日、樹脂を濾別し、C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 1、2 0 m L) で洗浄し、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって E t O A c / M e O H (1 : 0 ~ 4 : 1) で精製した後、C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 0 ~ 9 : 1) で精製すると、実施例 B が濁った白色の固体として得られた (1 3 . 0 g、5 8 %)。

¹H NMR (300MHz, D M S O - d ₆) _H: 11.27 (br s, 1H), 8.62 (d, J=3.2 Hz, 2H), 8.18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.44-7.59 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.13 (d, J=4.7 Hz, 4H), 3.84-3.93 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 2.84-3.03 (m, 4H), 2.64-2.83 (m, 4H).

10

20

30

40

50

MS (ES⁺) 503.0 (100%, [M+H]⁺).

メシル酸塩は、当技術分野で公知の従来化学を使用して、例えば化合物Bをメタンスルホン酸で処理することによって調製することができる。

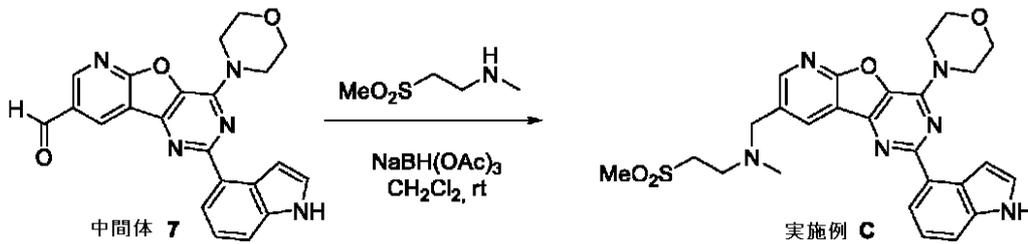
【0150】

(実施例C)

{ [4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル} (2-メタンスルホニルエチル)メチルアミン

【化78】

10



MP-TMTでPdを除去した中間体7 (125 mg、0.31 mmol) および 2-(メチルアミノ)-1-(メチルスルホニル)エタン (116 μ L、0.93 mmol、3当量)を、CH₂Cl₂ (16 mL) に室温で懸濁させた。混合物を15分間攪拌し、次にNaBH(OAc)₃ (131 mg、0.62 mmol、2当量)を添加した。得られた懸濁液を、一晚室温で攪拌した。次に、反応混合物を、0.5 NのNaOH (8 mL)を用いて分配し、CH₂Cl₂ (2 × 10 mL)で抽出した。合わせた有機物を50%ブライン (5 mL)で洗浄し、次にMgSO₄で乾燥させ、真空中で溶媒を除去した。残留物をDMSO (2 mL)に溶解させ、基本的な分取LCMSによって精製して、実施例Cを白色固体として得た (67.3 mg、41%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.29 (br s, 1H), 8.60-8.62 (m, 1H), 8.59 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.08-4.17 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.42 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.87 (t, J=6.9 Hz, 2H), 2.22 (s, 3H).

30

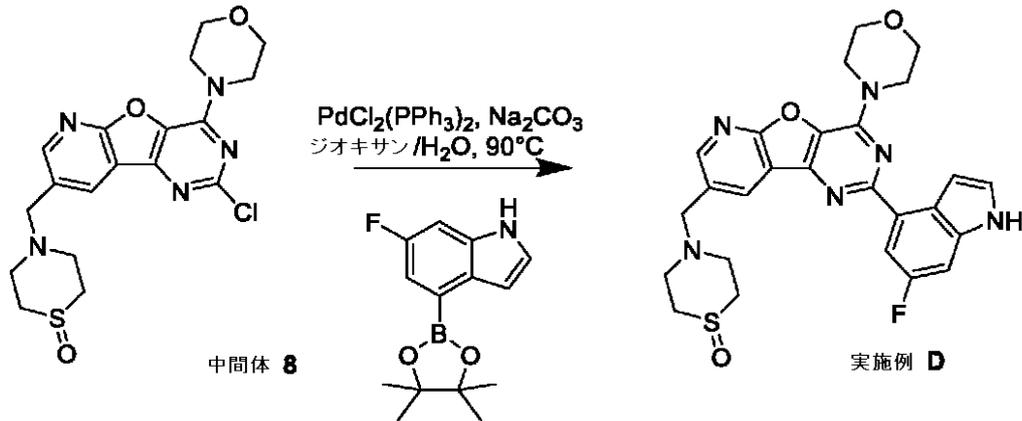
MS (ES⁺) 521.1 (100%, [M+H]⁺).

【0151】

(実施例D)

4-{ [4-(6-フルオロ-1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル} - 1⁴-チオモルホリン-1-オン

【化 7 9】



10

中間体 8 (65 mg、0.15 mmol、1 当量) に、ジオキサン (1.3 mL) / 水 (0.4 mL) 中の 6 - フルオロ - 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール (80 mg、0.31 mmol、2 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (22 mg、0.031 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (33 mg、0.31 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を、完了するまで 95 で 2 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、ブライン (20 mL) を用いて分配し、CH₂Cl₂ (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。残留物を CH₂Cl₂ / MeOH (4 : 1、10 mL) に溶解させ、MP - TMT 樹脂 (約 140 mg、1.1 mmol / g、5 当量) と共に一晩回転させた。濾過したら、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 4 : 1) で精製すると、実施例 D が淡黄色固体として得られた (26 mg、33%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.35 (br s, 1H), 8.65 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=11.6, 2.4 Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 2H), 7.34 (dd, J=9.3, 1.8Hz, 1H), 4.05-4.21 (m, 4H), 3.77-3.92 (m, 6H), 2.84-3.05 (m, 4H), 2.66-2.84 (m, 4H)。

MS (ES⁺) 521.0 (100%、[M + H]⁺)。

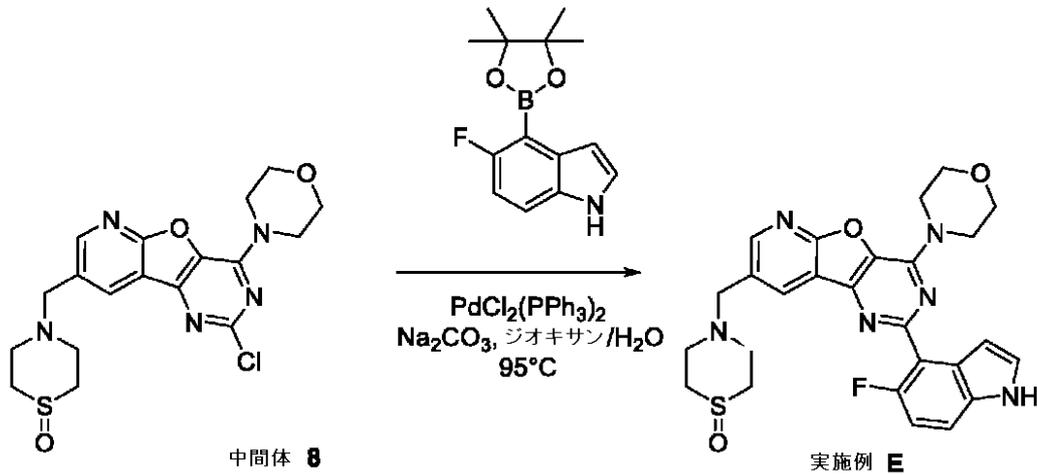
30

【 0 1 5 2】

(実施例 E)

4 - { [4 - (5 - フルオロ - 1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化 8 0】



10

中間体 8 (73 mg、0.173 mmol、1 当量) に、ジオキサン (8 mL) / 水 (2 mL) 中の 5 - フルオロ - 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール (136 mg、0.52 mmol、3 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24 mg、0.035 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (37 mg、0.35 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を 95 で一晩加熱した。次に、混合物に、5 - フルオロ - 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール (136 mg、0.52 mmol、3 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24 mg、0.035 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (37 mg、0.35 mmol、2 当量) を再充填し、次に 90 で一晩再加熱した。次に、それを室温に冷却し、水 (15 mL) を用いて分配し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。残留物を CH_2Cl_2 / MeOH (1 : 1、10 mL) に溶解させ、MP - TMT 樹脂 (約 350 mg、1.1 mmol / g、5 当量) と共に一晩巡回させた。濾過したら、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 4 : 1) で精製すると、実施例 E が白色固体として得られた (32.7 mg、67%)。

20

30

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 11.29 (br. s., 1H), 8.62 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.43-7.52 (m, 2H), 6.97-7.09 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 4.02-4.14 (m, 4H), 3.76-3.88 (m, 6H), 2.83-3.01 (m, 4H), 2.65-2.82 (m, 4H).

MS (ES⁺) 521.2 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

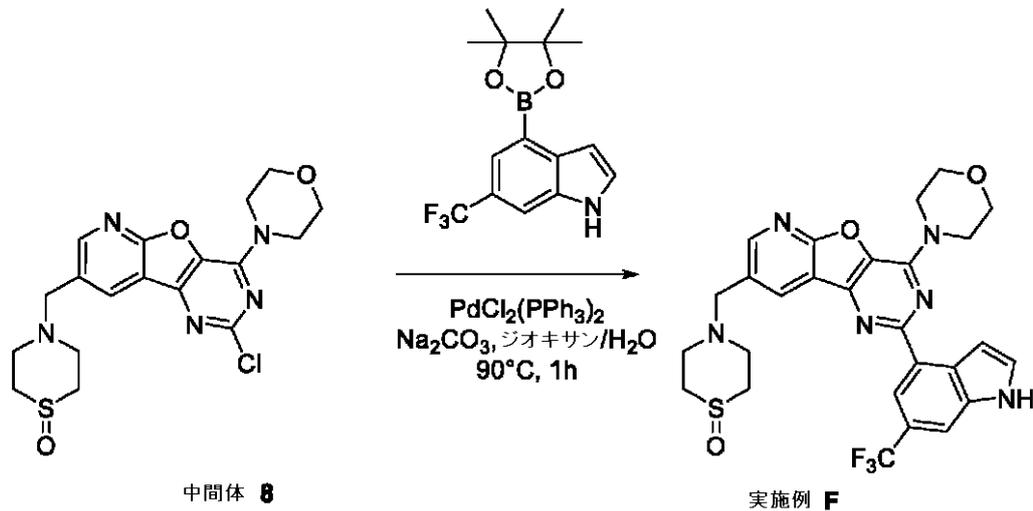
【0153】

(実施例 F)

4 - { [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - [6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2 (7), 3, 5, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

40

【化 8 1】



10

中間体 8 (75 mg、0.178 mmol、1 当量) に、ジオキサソラン (3 mL) / 水 (0.7 mL) 中の 4 - (テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール (111 mg、0.36 mmol、2 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (25 mg、0.036 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (57 mg、0.53 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を、完了するまで 90 で 1 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、水 (15 mL) を用いて分配し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。残留物を CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 1、10 mL) に溶解させ、MP - TMT 樹脂 (約 250 mg、1.1 mmol / g、5 当量) と共に一晩回転させた。濾過したら、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 4 : 1) で精製すると、実施例 F が白色固体として得られた (73.6 mg、72%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.74 (br s, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.63 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.85-7.91 (m, 1H), 7.76 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.57-7.64 (m, 1H), 4.08-4.20 (m, 4H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 2.84-3.03 (m, 4H), 2.67-2.81 (m, 4H). MS (ES⁺) 570.9 (100%、[M]⁺)。

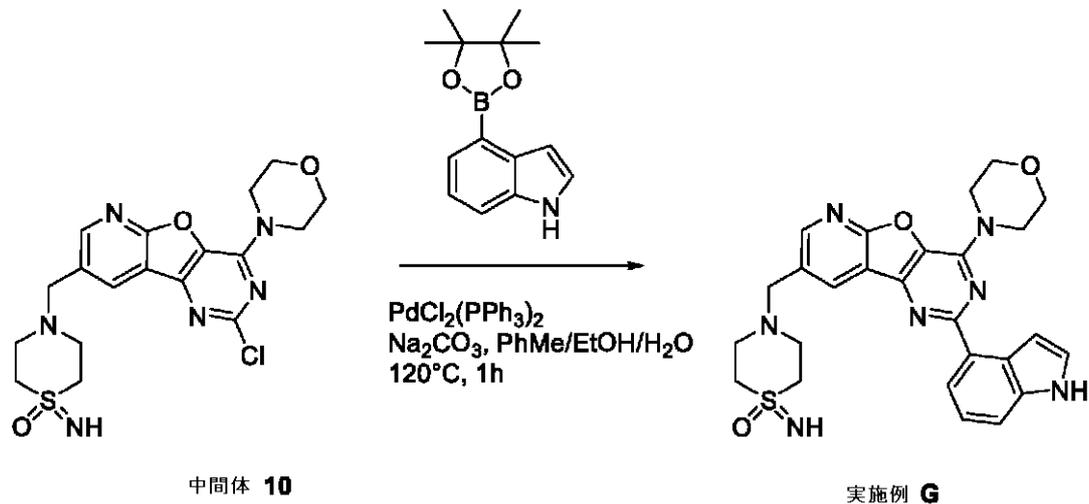
30

【 0 1 5 4】

(実施例 G)

1 - イミノ - 4 - { [4 - (1H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2, 4, 6, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁶ - チオモルホリン - 1 - オン

【化 8 2】



10

中間体 10 (0.044 g、0.1 mmol)、4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール (0.029 g、0.12 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0.007 g、0.01 mmol) および炭酸ナトリウム (0.032 g、0.3 mmol) を、マイクロ波バイアルに入れた。エタノール (1 mL)、トルエン (1.6 mL) および水 (0.5 mL) を添加し、反応混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下に置き、マイクロ波中で 120 °C において 1 時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を水 (20 mL) に注ぎ、 CH_2Cl_2 (20 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって 5% MeOH / CH_2Cl_2 で溶出して精製すると、実施例 G が収率 54% で得られた (0.028 g)。

20

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ : 11.27 (br s, 1H), 8.64 (dd, $J=8.29$, 2.07 Hz, 2H), 8.19 (d, $J=7.35$ Hz, 2H), 7.47-7.48 (m, 3H), 7.23 (t, $J=7.72$ Hz, 1H), 4.02-4.20 (m, 4H), 3.92 (s, 2H), 3.81-3.96 (m, 4H), 3.62 (br s, 1H), 2.82-3.06 (m, 8H)。

30

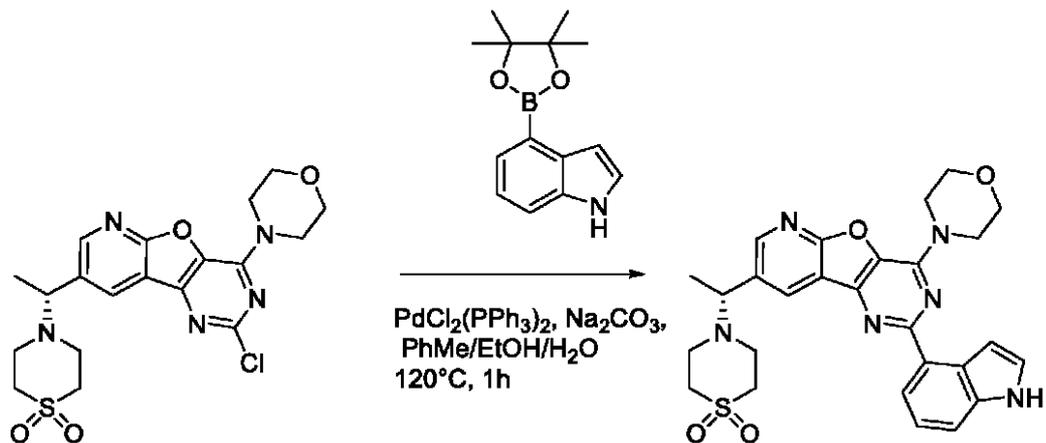
MS (ES⁺) 518.2 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0155】

(実施例 H)

4-[(1R) - 1 - [4 - (1H-インドール-4-イル) - 6 - (モルホリン-4-イル) - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (13), 2, 4, 6, 9, 11 - ヘキサエン - 12 - イル] エチル] - 1⁶ - チオモルホリン - 1, 1 - ジオン

【化 8 3】



中間体 14

実施例 H

中間体 14 (0.065 g、0.144 mmol)、4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(0.042 g、0.173 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.01 g、0.0144 mmol)および炭酸ナトリウム(0.045 g、0.432 mmol)を、マイクロ波バイアルに入れた。エタノール(1 ml)、トルエン(1.6 ml)および水(0.5 ml)を添加し、反応混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下に置き、マイクロ波中で120 °Cにおいて60分間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を水(20 ml)に注ぎ、CH₂Cl₂(20 ml)で2回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによってCH₂Cl₂/MeOH(1:0~19:1)で精製した後、EtOAcから結晶化させて、実施例Hを得た(0.032 g、42%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 11.28 (br s, 1H), 8.70 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.65 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.28 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.99-4.20 (m, 4H), 3.82-3.92 (m, 4H), 3.06-3.17 (m, 4H), 2.82-3.05 (m, 4H), 1.52 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

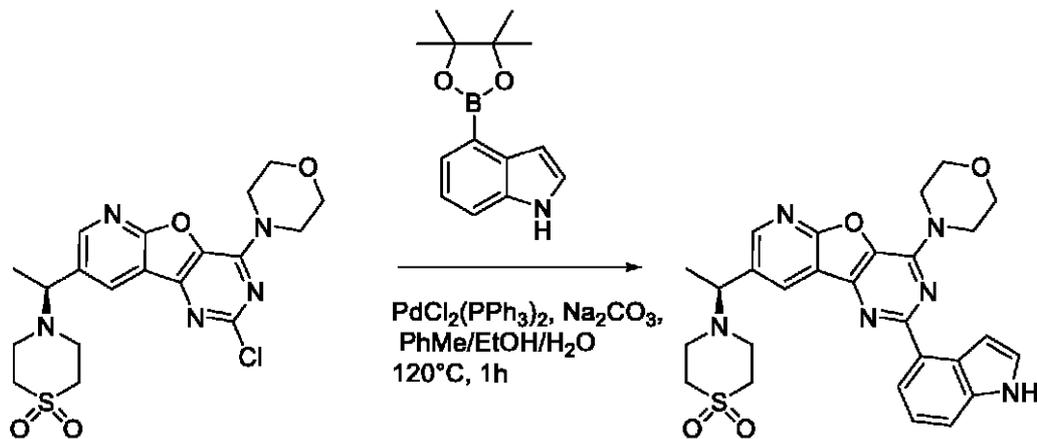
MS (ES⁺) 533.2 (100%、[M+H]⁺)。

【0156】

(実施例 I)

4-[(1S)-1-[4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]エチル]-1⁶-チオモルホリン-1,1-ジオン

【化 8 4】



中間体 18

実施例 I

中間体 18 (0.048 g、0.106 mmol)、4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール (0.049 g、0.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (0.007 g、0.01 mmol) および炭酸ナトリウム (0.032 g、0.3 mmol) を、マイクロ波バイアルに入れた。エタノール (1 ml)、トルエン (1.6 ml) および水 (0.5 ml) を添加し、反応混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下に置き、マイクロ波中で 120 °C において 1 時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を水 (20 ml) に注ぎ、CH₂Cl₂ (20 ml) で 2 回抽出した。合わせた有機画分を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって CH₂Cl₂/MeOH (1:0~19:1) で精製した後、EtOAc から結晶化させて、実施例 I を得た (0.027 g、48%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 11.27 (br s, 1H), 8.68-8.72 (m, 1H), 8.65 (br d, J=1.9 Hz, 1H), 8.20 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.27 (q, J=6.8 Hz, 1H), 4.09-4.18 (m, 4H), 3.82-3.92 (m, 4H), 3.07-3.16 (m, 4H), 2.82-3.05 (m, 4H), 1.53 (d, J=6.8 Hz, 3H)。

MS (ES⁺) 533.2 (100%、[M+H]⁺)。

【0157】

(実施例 J)

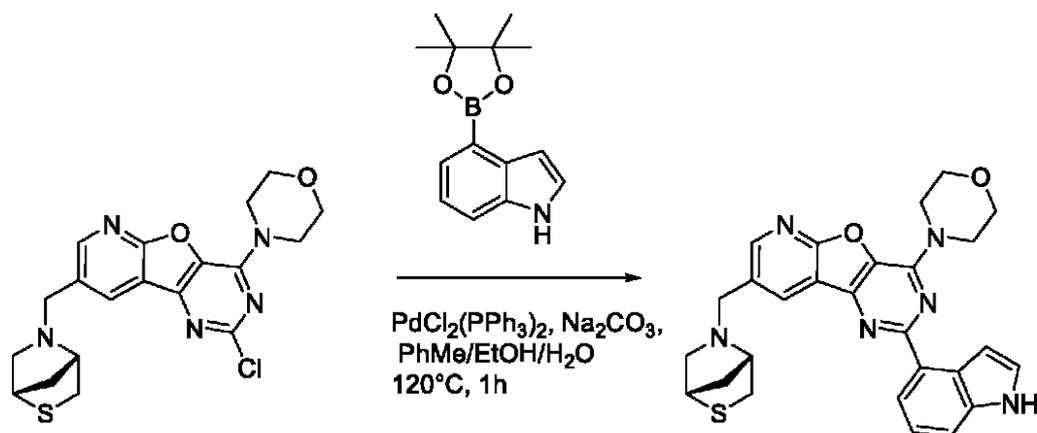
4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-1,2,4,5-テトラヒドロピリジン-3-イルメチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン

10

20

30

【化 8 5】



中間体 23

実施例 J

10

20

30

中間体 23 (0.042 g、0.1 mmol)、4-(テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(0.049 g、0.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(0.007 g、0.01 mmol)および炭酸ナトリウム(0.032 g、0.3 mmol)を、マイクロ波バイアルに入れた。エタノール(1 mL)、トルエン(1.6 mL)および水(0.5 mL)を添加し、反応混合物を脱気し、アルゴン雰囲気下に置き、マイクロ波中で120 °Cにおいて1時間加熱した。室温に冷却したら、反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(20 mL)で2回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによってEtOAcで溶出して精製した後、EtOHから結晶化させて、実施例Jを得た(0.037 g、74%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 11.27 (br s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.18 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.46-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.13 (br d, J=4.3 Hz, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.87 (br s, 4H), 3.78 (br s, 1H), 3.52 (br s, 1H), 3.13 (br d, J=9.4 Hz, 2H), 2.74-2.89 (m, 2H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.72 (br d, J=10.2 Hz, 1H).

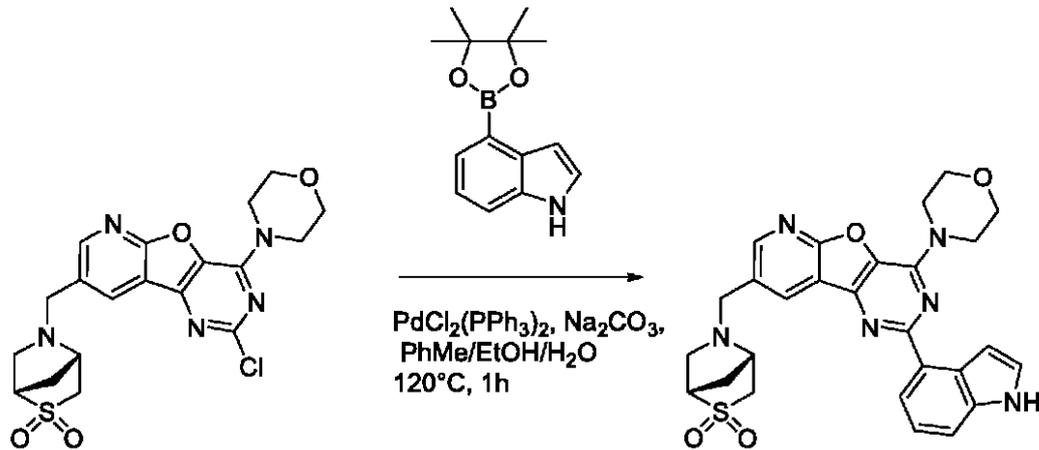
MS (ES⁺) 499.1 (100%、[M+H]⁺)。

【0158】

(実施例K)

(1S, 4S)-5-{[4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13), 2, 4, 6, 9, 11-ヘキサエン-12-イル]メチル}-2⁶-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 2-ジオン

【化 8 6】

中間体 **26**実施例 **K**

中間体 26 (0.045 g、0.1 mmol)、4-(テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(0.049 g、0.2 mmol)、P
dCl₂(PPh₃)₂(0.007 g、0.01 mmol)および炭酸ナトリウム(0
.032 g、0.3 mmol)を、マイクロ波バイアルに入れた。エタノール(1 mL)
、トルエン(1.6 mLおよび水(0.5 mL)を添加し、反応混合物を脱気し、アルゴン
雰囲気下に置き、マイクロ波中で120 °Cにおいて1時間加熱した。室温に冷却したら
、反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(20 mL)で2回抽出した。合わ
せた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した。
フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって5% MeOH/CH₂Cl₂で溶出
し、さらなるカラムによって10% MeOH/EtOAcで溶出して精製した後、EtO
Acから再結晶化させて、実施例 Kを収率60%で得た(0.032 g)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 11.27 (br s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.19
(d, J=7.5 Hz, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.13 (m,
4H), 4.03 (s, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.78 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.17
(m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.35 (m, 2H)。

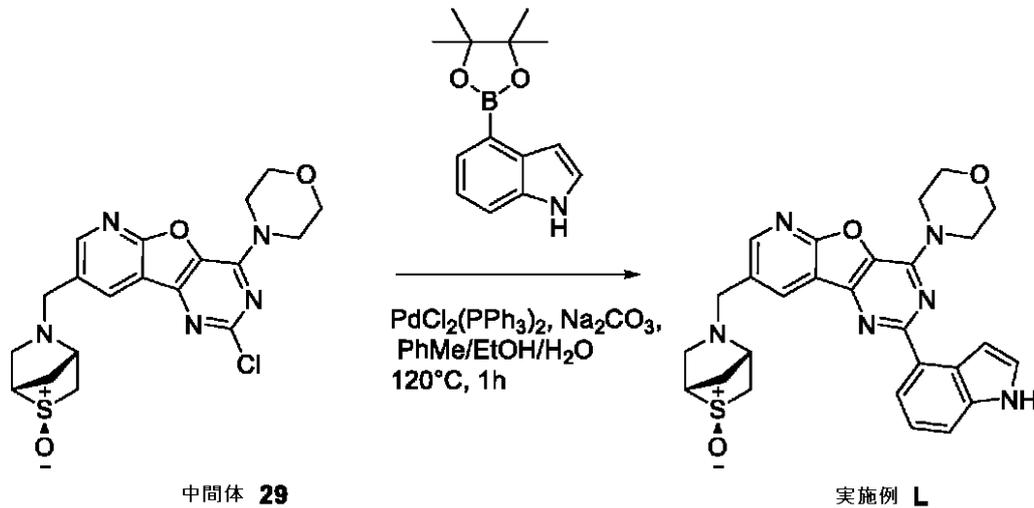
MS (ES⁺) 530.2 (100%、[M+H]⁺)。

【0159】

(実施例 L)

(1S, 2R, 4S)-5-{[4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0².7]
トリデカ-1(13),2,4,6,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル}-2-チア-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イウム-2-オレート

【化 8 7】



10

中間体 29 (0.043 g、0.1 mmol)、4-(テトラメチル-1,3,2-ジ
 オキサボロラン-2-イル)-1H-インドール(0.049 g、0.2 mmol)、P
 dCl₂(PPh₃)₂(0.007 g、0.01 mmol)および炭酸ナトリウム(0
 .032 g、0.3 mmol)を、マイクロ波バイアルに入れた。エタノール(1 mL)
 、トルエン(1.6 mL)および水(0.5 mL)を添加し、反応混合物を脱気し、アル
 ゴン雰囲気下に置き、マイクロ波中で120 °Cにおいて1時間加熱した。室温に冷却した
 ら、反応混合物を水(20 mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(20 mL)で2回抽出した。合
 わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、溶媒を蒸発によって真空中で除去した
 。フラッシュシリカカラムクロマトグラフィーによって5% MeOH/CH₂Cl₂で溶
 出し、さらなるカラムによって20% MeOH/EtOAcで溶出した後、さらなるカ
 ラムによって10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出して精製すると、実施例 L が収率85%
 で得られた(0.044 g)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) H: 11.27 (br s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 8.
 18 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.
 13 (br s, 4H), 3.60 - 3.90 (m, 9 H), 3.00 (br dd, J=11.9, 5.3 Hz,
 1H), 2.26 (br s, 2H), 2.15 (br d, J=13.56 Hz, 1H), 1.75 (br d, J
 =11.87 Hz, 1H)。

30

MS (ES⁺) 515.1 (100%、[M+H]⁺)。

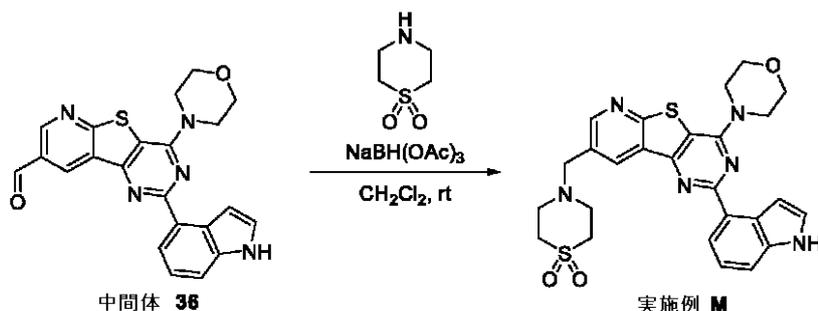
【0160】

(実施例 M)

4-{[4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-チ
 ア-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13)
 ,2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル}-1⁶-チオモル
 ホリン-1,1-ジオン

40

【化 8 8】



10

CH₂Cl₂ / MeOH (4 : 1、300 mL) 中の中間体 36 (500 mg) および MP-TMT 樹脂 (1.77 g、1.20 mmol) の懸濁液を、室温で一晩巡回させて、パラジウム汚染物質を除去した。次に、溶液を濾過し、樹脂を CH₂Cl₂ / MeOH (4 : 1、100 mL) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、310 mg の中間体 36 を得た。無水 CH₂Cl₂ (24 mL) 中、ある分量の中間体 36 (100 mg、0.242 mmol、1.0 当量) に、チオモルホリン 1,1-ジオキシド (98.0 mg、0.725 mmol、3.0 当量) を添加した後、NaBH(OAc)₃ (106 mg、0.483 mmol、2.0 当量) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、次に CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、1 M の NaOH 水溶液 (10 mL) でクエンチした。得られた混合物を CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 0 ~ 49 : 1) を使用して精製すると、実施例 M が白色固体として得られた (31.8 mg、25%)。

20

¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ : 11.33 (br. s, 1H), 8.82-8.89 (m, 1H), 8.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.50-7.62 (m, 3H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.01-4.14 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.80-3.92 (m, 4H), 3.10-3.21 (m, 4H), 2.93-3.05 (m, 4H)。

MS (ES⁺) 535.0 (100%、[M+H]⁺)、557.0 (15%、[M+Na]⁺)。

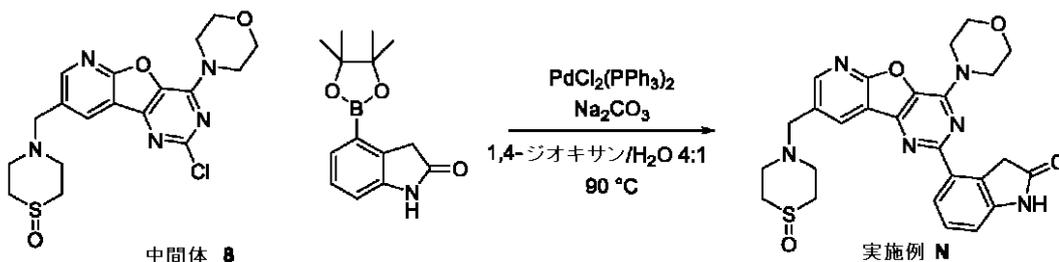
30

【0161】

(実施例 N)

4-[6-(モルホリン-4-イル)-12-[(1-オキソ-1⁴-チオモルホリン-4-イル)メチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-4-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン

【化 8 9】



40

中間体 8 (117 mg、0.278 mmol、1.0 当量)、(2-オキソインドリン-4-イル)ボロン酸ピナコールエステル (152 mg、0.556 mmol、2.0 当量)、炭酸ナトリウム (58.9 mg、0.556 mmol、2.0 当量) および PdCl₂(PPh₃)₂ (39.0 mg、0.0556 mmol、20 mol%) を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (1.1 mL) および H₂O (0.3 mL)

50

を添加した。懸濁液を、マイクロ波反応器中で90 °Cにおいて1時間攪拌し、次に室温に冷却した。追加の分量のPdCl₂(PPh₃)₂(19.5 mg、0.0278 mmol、10 mol%)を添加し、反応混合物を、マイクロ波中で90 °Cにおいてさらに1時間加熱した。冷却したら、混合物をCH₂Cl₂(20 mL)で希釈し、H₂O(20 mL)で洗浄した。水層を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってCH₂Cl₂/MeOH(1:0~9:1)で精製した。生成物をCH₂Cl₂/MeOH(4:1、15 mL)に再溶解させ、予め洗浄したMP-TMT樹脂(200 mg、0.220 mmol、Pdに対して3当量)と共に室温で17時間回転させた。溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂/MeOH(4:1、100 mL)で洗浄して、実施例Nを濁った白色の固体として得た(79.7 mg、55%)。

10

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 10.49 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H), 8.02 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.04-4.18 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.73-3.93 (m, 6H), 2.85-3.06 (m, 4H), 2.66-2.84 (m, 4H).

MS (ES⁺) 519.2 (100%、[M+H]⁺)、541.2 (12%、[M+Na]⁺)。

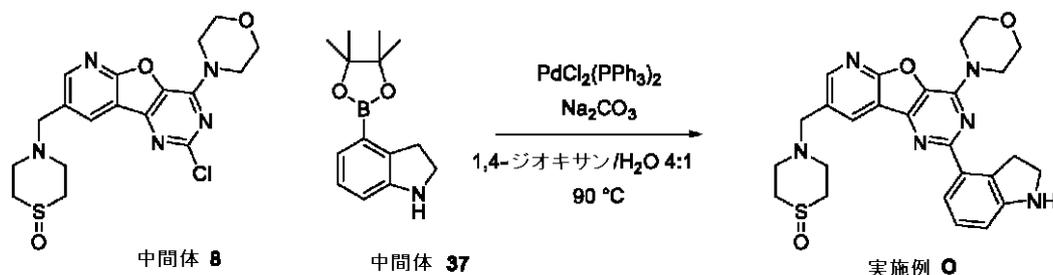
【0162】

(実施例O)

4-{[4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル}-1,4-チオモルホリン-1-オン

20

【化90】



30

中間体8(71.2 mg、0.169 mmol、1.0当量)、中間体37(82.9 mg、0.338 mmol、2.0当量)、炭酸ナトリウム(35.8 mg、0.338 mmol、2.0当量)およびPdCl₂(PPh₃)₂(23.7 mg、0.0338 mmol、20 mol%)を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン(0.7 mL)およびH₂O(0.2 mL)を添加した。懸濁液を、マイクロ波反応器中で90 °Cにおいて2時間攪拌し、次に90 °Cで熱的に18時間攪拌した。冷却したら、混合物をH₂O(20 mL)に注ぎ、CH₂Cl₂(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過した後、MeOH(20 mL)およびMP-TMT樹脂(200 mg、0.220 mmol、Pdに対して6当量)を添加し、混合物を室温で4時間回転させた。溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂/MeOH(4:1、100 mL)で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってEtOAc/MeOH(1:0~6:1)で精製して、実施例Oを黄色固体として得た(53.5 mg、63%)。

40

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.60 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.62 (br s, 1H), 4.02-4.14 (m, 4H), 3.72-3.91 (m, 6H), 3.43-3.54 (m, 4H), 2.67-2.98 (m, 8H).

MS (ES⁺) 253.2 (100%、[M+2H]²⁺)、505.2 (45%、[M

50

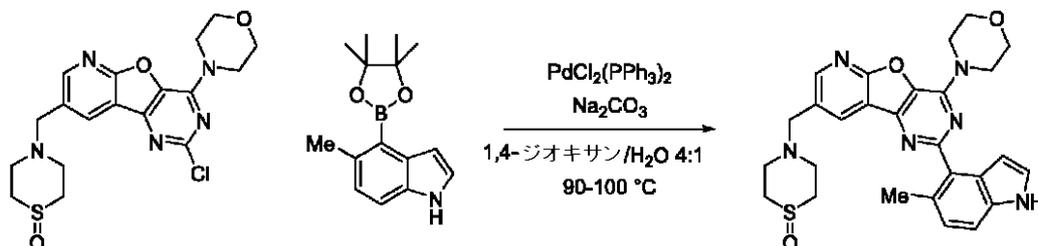
+ H]⁺)、527.2 (7%、[M+Na]⁺)。

【0163】

(実施例P)

4 - { [4 - (5 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 1 0 , 1 2 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化91】



中間体 8

中間体 38

実施例 P

中間体 8 (6 3 . 8 m g 、 0 . 1 5 1 m m o l 、 1 . 0 当量) 、 中間体 3 8 (7 7 . 8 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l 、 2 . 0 当量) 、 炭酸ナトリウム (3 2 . 0 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l 、 2 . 0 当量) および P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (2 1 . 2 m g 、 0 . 0 3 0 2 m m o l 、 2 0 m o l %) を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (0 . 6 m L) および H ₂ O (0 . 2 m L) を添加した。懸濁液を 9 0 で 2 1 時間攪拌し、次に室温に冷却した。追加の分量の P d C l ₂ (P P h ₃) ₂ (1 0 . 6 m g 、 0 . 0 1 5 1 m m o l 、 1 0 m o l %) を添加し、反応を 1 0 0 で 6 時間攪拌した。冷却したら、混合物を C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) で希釈し、H ₂ O (2 0 m L) に注ぎ、C H ₂ C l ₂ (2 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって E t O A c / M e O H (1 : 0 ~ 7 : 1) で精製した。生成物を C H ₂ C l ₂ / M e O H (4 : 1 、 1 0 m L) に再溶解させ、予め洗浄した M P - T M T 樹脂 (2 0 0 m g 、 0 . 2 2 0 m m o l 、 P d に対して 5 当量) と共に室温で 1 6 時間回転させた。溶液を濾過し、樹脂を C H ₂ C l ₂ / M e O H (4 : 1 、 1 0 0 m L) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 0 ~ 1 6 : 1) で 2 回目の精製を行って、実施例 P を白色固体として得た (2 4 . 1 m g 、 3 1 %) 。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) μ : 11.02 (br s, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.52 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.36-6.43 (m, 1H), 4.05 (d, J=4.5 Hz, 4H), 3.82 (br s, 6H), 2.82-3.00 (m, 4H), 2.65-2.81 (m, 4H), 2.44 (s, 3H)。

M S (E S ⁺) 2 5 9 . 1 (1 0 0 % 、 [M + 2 H] ²⁺) 、 5 1 7 . 0 (5 5 % 、 [M + H] ⁺) 、 5 3 9 . 0 (7 % 、 [M + N a] ⁺) 。

【0164】

(実施例Q)

4 - { [4 - (7 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (1 3) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 1 1 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

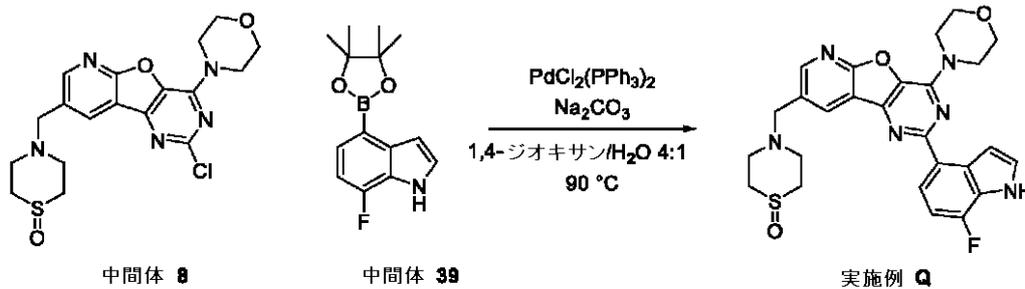
10

20

30

40

【化92】



中間体 8 (69.6 mg、0.165 mmol、1.0 当量)、中間体 39 (86.2 mg、0.330 mmol、2.0 当量)、炭酸ナトリウム (35.0 mg、0.330 mmol、2.0 当量) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (23.2 mg、0.0330 mmol、20 mol%) を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (0.7 mL) および H_2O (0.2 mL) を添加した。懸濁液を 90 で 18 時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空中で濃縮した。残留物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1、30 mL) に再溶解させ、MP-TMT 樹脂 (400 mg、0.440 mmol、Pd に対して 13 当量) と共に室温で 2 時間巡回させた。溶液を濾過し、樹脂を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1、100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0 ~ 12:1)、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}/\text{MeOH}$ (1:0:0 ~ 4:5:1) で 2 回精製して、実施例 Q をクリ

ーム色固体として得た (66.0 mg、77%)。
 ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) δ : 11.78 (br. s., 1H), 8.56-8.67 (m, 2H), 8.17 (dd, $J=8.4, 5.0$ Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 1H), 7.55 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H), 4.07-4.20 (m, 4H), 3.76-3.94 (m, 6H), 2.84-3.04 (m, 4H), 2.67-2.83 (m, 4H)。

^{19}F NMR (282MHz, DMSO-d_6) δ : -131.07 - -130.99 (m, 1F)。

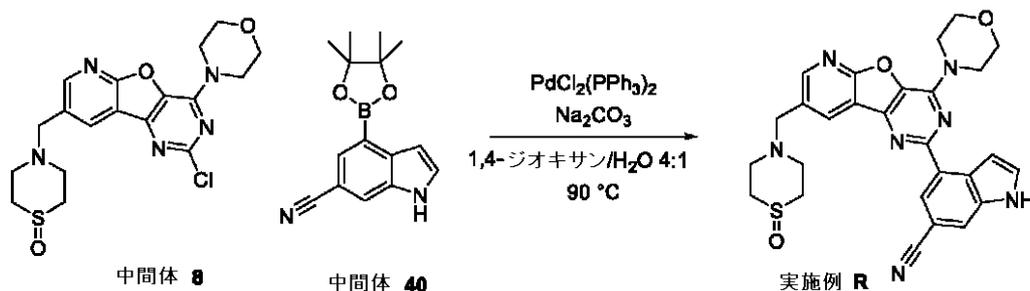
MS (ES⁺) 520.9 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)、542.9 (10%、 $[\text{M} + \text{Na}]^+$)。

【0165】

(実施例 R)

4-[6-(モルホリン-4-イル)-12-[(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)メチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボニトリル

【化93】



中間体 8 (67.8 mg、0.161 mmol、1.0 当量)、中間体 40 (86.1 mg、0.321 mmol、2.0 当量)、炭酸ナトリウム (34.0 mg、0.321 mmol、2.0 当量) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (22.5 mg、0.0321 mmol、20 mol%) を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (0.6 mL) および H_2O (0.2 mL) を添加した。懸濁液を 90 で 16 時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0 ~ 4:1) を使用して精製した。生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (

4 : 1、10 mL) に再溶解させ、MP-TMT樹脂 (200 mg、0.220 mmol、Pd に対して7当量) と共に室温で一晩回転させた。溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂/MeOH (4 : 1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってCH₂Cl₂/MeOH (1 : 0 ~ 13 : 1) で2回目の精製を行って、実施例 R を白色固体として得た (7.15 mg、8%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.88 (br. s., 1H), 8.69 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=1.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.58-7.71 (m, 1H), 4.07-4.23 (m, 4H), 3.78-3.97 (m, 6H), 2.86-3.03 (m, 4H), 2.67-2.82 (m, 4H).

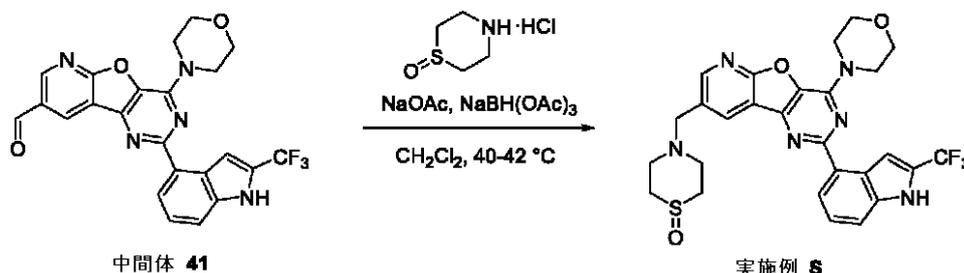
MS (ES⁺) 264.5 (100%、[M+2H]²⁺)、528.0 (80%、[M+H]⁺)。 10

【0166】

(実施例 S)

4 - { [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - [2 - (トリフルオロメチル) - 1H - インドール - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1 (9), 2, 4, 6, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化94】



無水CH₂Cl₂ (3 mL) 中の中間体 41 (68.4 mg、0.146 mmol、1.0当量) の懸濁液に、1-オキシドチオモルホリン塩酸塩 (45.6 mg、0.293 mmol、2.0当量) および酢酸ナトリウム (24.0 mg、0.293 mmol、2.0当量) を添加し、得られた懸濁液を42 で6時間攪拌した。室温に冷却した後、NaBH(OAc)₃ (62.1 mg、0.293 mmol、2.0当量) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。追加の分量の酢酸ナトリウム (12.0 mg、0.147 mmol、1.0当量)、1-オキシドチオモルホリン塩酸塩 (22.8 mg、0.147 mmol、1.0当量) およびNaBH(OAc)₃ (31.1 mg、0.147 mmol、1.0当量) を添加し、反応物を40 で18時間攪拌した。室温に冷却したら、反応を、1MのNaOH水溶液 (5 mL) でクエンチし、次にH₂O (15 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってEtOAc/MeOH (1 : 0 ~ 13 : 1) を使用して精製した。生成物をCH₂Cl₂/MeOH (4 : 1、10 mL) に再溶解させ、MP-TMT樹脂 (157 mg、0.173 mmol) と共に室温で一晩回転させた。溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂/MeOH (4 : 1、100 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってCH₂Cl₂/MeOH (1 : 0 ~ 12 : 1) で2回目の精製を行って、実施例 S を白色固体として得た (37.6 mg、45%)。 30

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 12.47 (s, 1H), 8.54-8.67 (m, 2H), 8.28 (dd, J=7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 1H), 4.08-4.19 (m, 4H), 3.81-3.92 (m, 6H), 2.86-3.02 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 4H).

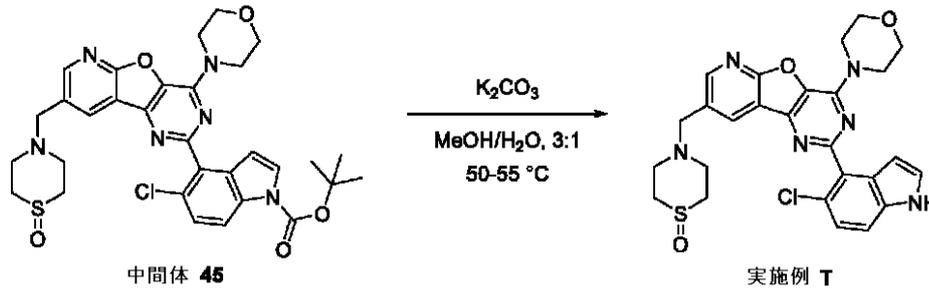
¹⁹F NMR (282MHz, DMSO-d₆) δ : -58.8 (s, 3F).

MS (ES⁺) 571.0 (100%、[M+H]⁺)。 40

【0167】

(実施例 T)

4 - { [4 - (5 - クロロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 1 0 , 1 2 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン
【化 9 5】



MeOH (2 . 4 mL) および H₂O (0 . 8 mL) の混合物中の中間体 45 (172 mg、0 . 270 mmol、1 . 0 当量) および炭酸カリウム (112 mg、0 . 810 mmol、3 . 0 当量) の懸濁液を、50 で 4 時間 攪拌 した。室温に冷却した後、追加の MeOH (1 mL) および炭酸カリウム (37 . 3 mg、0 . 270 mmol、1 . 0 当量) を添加し、反応物を 55 で 1 時間 攪拌 した。混合物を真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 0 ~ 19 : 1) を使用して精製すると、実施例 T が白色固体として得られた (87 . 8 mg、61 %)。

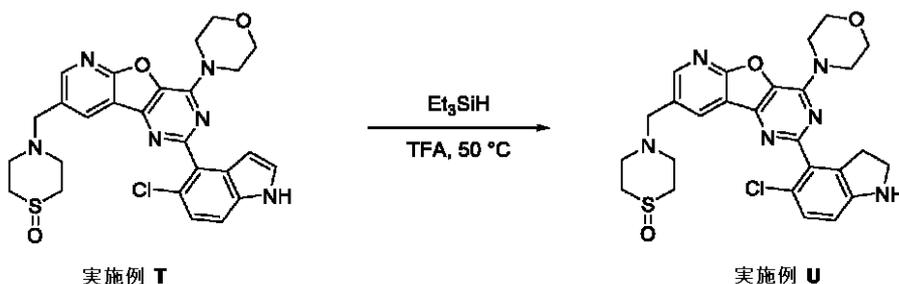
¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.36 (br. s., 1H), 8.63 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.41 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.32 (br s, 1H), 3.97-4.14 (m, 4H), 3.74-3.89 (m, 6H), 2.83-3.00 (m, 4H), 2.64-2.80 (m, 4H).

MS (ES⁺) 269 . 1 (100 %、[M + 2 H]²⁺)、537 . 2 (100 %、[M + H]⁺)。

【0168】

(実施例 U)

4 - { [4 - (5 - クロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 1 0 , 1 2 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン
【化 9 6】



トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中の実施例 T (29 . 8 mg、0 . 0555 mmol、1 . 0 当量) の溶液を含有するマイクロ波バイアルに、トリエチルシラン (35 . 5 μ L、0 . 222 mmol、4 . 0 当量) を添加し、反応物を 50 で 30 分間 攪拌 した。室温に冷却したら、混合物を H₂O (1 mL) で希釈し、1 M の NaOH 水溶液 (20 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 \times 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって CH₂C

1₂ / MeOH (1 : 0 ~ 19 : 1) を使用し、次に EtOAc / CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 0 : 0 ~ 5 : 4 : 1) を使用して 2 回精製すると、実施例 U が濁った白色の固体として得られた (16.0 mg、53%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.53 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.97-4.11 (m, 4H), 3.81 (d, J=4.1 Hz, 6H), 3.43 (t, J=8.4 Hz, 2H), 2.81-2.99 (m, 6H), 2.64-2.79 (m, 4H).

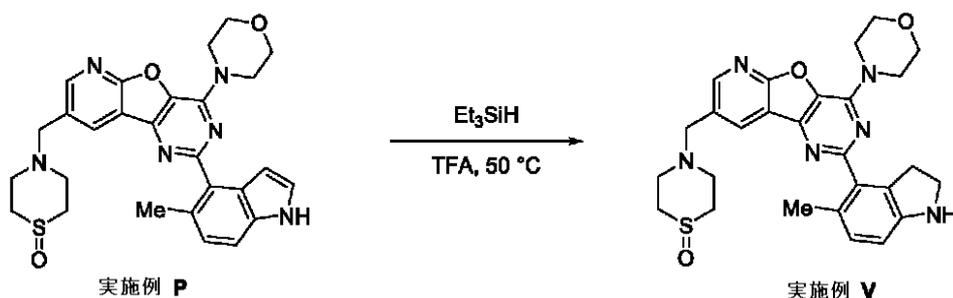
MS (ES⁺) 270.2 (100%, [M+2H]²⁺), 539.2 (30%, [M+H]⁺), 561.2 (10%, [M+Na]⁺).

【0169】

(実施例 V)

4 - { [4 - (5 - メチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化97】



トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中の実施例 P (32.5 mg、0.0629 mmol、1.0 当量) の溶液を含有するマイクロ波バイアルに、トリエチルシラン (40.2 μL、0.252 mmol、4.0 当量) を添加し、反応物を 50 で 2 時間撹拌した。室温に冷却したら、1 M の NaOH 水溶液 (2 mL) を添加し、その後、混合物を追加の 1 M の NaOH 水溶液 (20 mL) に注ぎ、CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって EtOAc / CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 0 : 0 ~ 6 : 4 : 1) を使用して精製すると、実施例 V が濁った白色の固体として得られた (24.1 mg、74%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ: 8.61 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.48 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.37 (br s, 1H), 4.02 (d, J=4.5 Hz, 4H), 3.81 (d, J=3.8 Hz, 6H), 3.33-3.43 (m, 2H), 2.79-3.01 (m, 6H), 2.61-2.79 (m, 4H), 2.17 (s, 3H).

MS (ES⁺) 260.2 (50%, [M+2H]²⁺), 519.2 (100%, [M+H]⁺).

【0170】

(実施例 W)

4 - [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 12 - [(1 - オキサ - 1⁴ - チオモルホリン - 4 - イル) メチル] - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0² , 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 10 , 12 - ヘキサエン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 5 - カルボニトリル

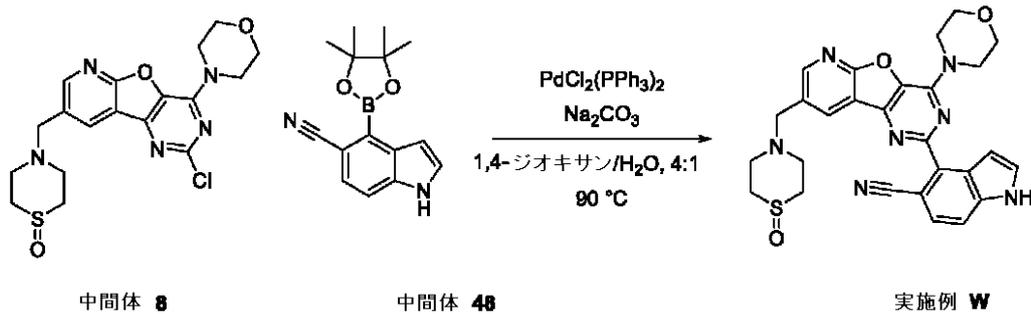
10

20

30

40

【化98】



中間体 8 (71.8 mg、0.170 mmol、1.0 当量)、中間体 48 (98.1 mg、0.340 mmol、2.0 当量)、炭酸ナトリウム (36.0 mg、0.340 mmol、2.0 当量) および PdCl₂(PPh₃)₂ (23.9 mg、0.0340 mmol、20 mol%) を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン (0.7 mL) および H₂O (0.2 mL) を添加した。懸濁液を 90 で 16 時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空中で濃縮した。生成物を CH₂Cl₂/MeOH (1:1、20 mL) に再溶解させ、MP-TMT 樹脂 (200 mg、0.220 mmol、Pd に対して 6 当量) と共に室温で 4 時間巡回させた後、溶液を濾過し、樹脂を CH₂Cl₂/MeOH (4:1、50 mL) で洗浄した。濾液を真空中で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc/MeOH (1:0~4:1) を使用して 1 回精製し、次に CH₂Cl₂/MeOH (1:0~9:1) を使用して精製した。生成物を、CH₂Cl₂/MeOH (4:1、15 mL) 中、MP-TMT 樹脂 (120 mg、0.132 mmol、Pd に対して 4 当量) と共に 2 回目の巡回を室温で一晩行った。溶液を濾過し、樹脂を CH₂Cl₂/MeOH (4:1、50 mL) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮して、実施例 W を濁った白色の固体として得た (62.2 mg、69%)。

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.78 (br. s., 1H), 8.50-8.78 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.55-7.60 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 4H), 3.77-4.06 (m, 6H), 2.63-3.08 (m, 8H).

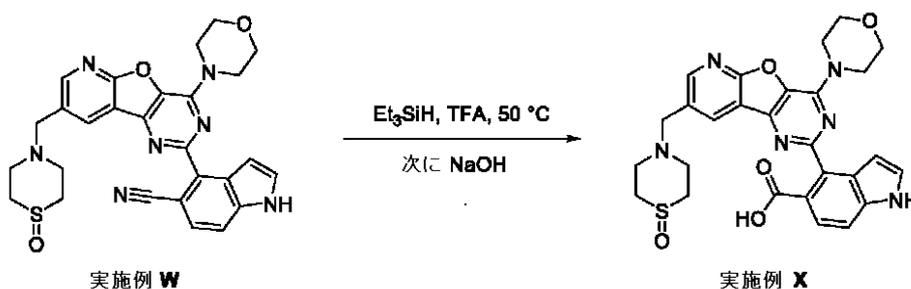
MS (ES⁺) 264.7 (60%、[M+2H]²⁺)、528.2 (100%、[M+H]⁺)。 30

【0171】

(実施例 X)

4-[6-(モルホリン-4-イル)-12-[(1-オキソ-1⁴-チオモルホリン-4-イル)メチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-4-イル]-1H-インドール-5-カルボン酸

【化99】



トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中の実施例 W (29.7 mg、0.0563 mmol、1.0 当量) の溶液を含有するマイクロ波バイアルに、トリエチルシラン (18.0 μ L、0.113 mmol、2.0 当量) を添加し、反応物を 50 で 1.5 時間攪拌した。室 50

温に冷却したら、追加のトリエチルシラン（18.0 μL、0.113 mmol、2.0当量）を添加し、反応混合物を50℃で16時間撹拌した。40℃までわずかに冷却した後、1MのNaOH水溶液（3 mL）を添加し、その後、混合物を追加の1MのNaOH水溶液（20 mL）に注ぎ、CH₂Cl₂（3 × 20 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。LCMS分析によって、水相中に実施例Xが存在することが示され、それを次に真空中で濃縮し、有機抽出物と再び組み合わせた。逆相シリカゲルクロマトグラフィーによってH₂O/MeCN（1:0~4:1）を使用して精製すると、実施例Xが濁った白色の固体として得られた（6.52 mg、21%）。

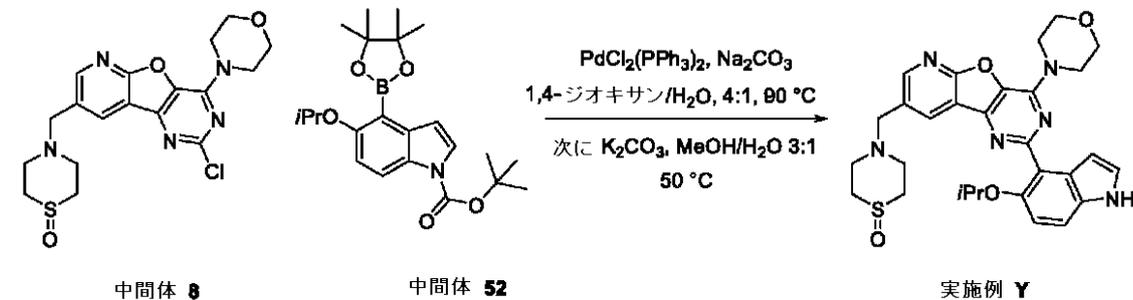
¹H NMR (300MHz, D₂O) δ: 8.32 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.17 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.56-7.69 (m, 2H), 7.29-7.46 (m, 2H), 4.03-4.14 (m, 4H), 3.89-3.98 (m, 4H), 2.99 (s, 2H), 2.55-2.76 (m, 6H), 2.30-2.48 (m, 2H). MS (ES⁺) 274.2 (60%, [M+2H]²⁺), 547.1 (100%, [M+H]⁺).

【0172】

（実施例Y）

4 - { [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - [5 - (プロパン - 2 - イルオキシ) - 1 H - インドール - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 1 0 , 1 2 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化100】



中間体8（52.7 mg、0.125 mmol、1.0当量）、中間体52（50 mg、0.125 mmol、1.0当量）、炭酸ナトリウム（13.2 mg、0.125 mmol、1.0当量）およびPdCl₂(PPh₃)₂（17.5 mg、0.0249 mmol、20 mol%）を含有するマイクロ波バイアルに、1,4-ジオキサン（0.5 mL）およびH₂O（0.1 mL）を添加した。懸濁液を90℃で16時間撹拌し、次に室温に冷却し、中間体52（50 mg、0.125 mmol、1.0当量）、炭酸ナトリウム（13.2 mg、0.125 mmol、1.0当量）およびPdCl₂(PPh₃)₂（8.7 mg、0.0125 mmol、10 mol%）を再充填した。90℃でさらに6.5時間撹拌した後、反応混合物を室温に冷却し、H₂O（5 mL）を添加し、得られた混合物をCH₂Cl₂（3 × 5 mL）で抽出し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってCH₂Cl₂/MeOH（1:0~24:1）を使用して精製した。次に、生成物をMeOH（15 mL）およびH₂O（5 mL）に溶解させた。炭酸カリウム（51.8 mg、0.375 mmol、3.0当量）を添加し、反応混合物を50℃で16時間撹拌し、次に室温に冷却し、真空中で濃縮した。残留物をCH₂Cl₂（15 mL）に再溶解させ、H₂O（10 mL）を添加し、混合物をCH₂Cl₂（2 × 15 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（30 mL）で洗浄し、真空中で濃縮して、体積15 mLにし、MP-TMT樹脂（200 mg、0.220 mmol、Pdに対して9当量）と共に室温で3時間巡回させた。溶液を濾過し、樹脂をCH₂Cl₂/MeOH（4:1、50 mL）で洗浄し、濾液を真空中で濃縮し

た。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0~24:1) を使用して精製すると、実施例 Y が黄色固体として得られた (28.6 mg、41%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) μ : 11.02 (br s, 1H), 8.61 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.24-6.39 (m, 1H), 4.31 (spt, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.96-4.13 (m, 4H), 3.67-3.91 (m, 6H), 2.81-3.02 (m, 4H), 2.61-2.79 (m, 4H), 1.13 (d, $J=6.2$ Hz, 6H).

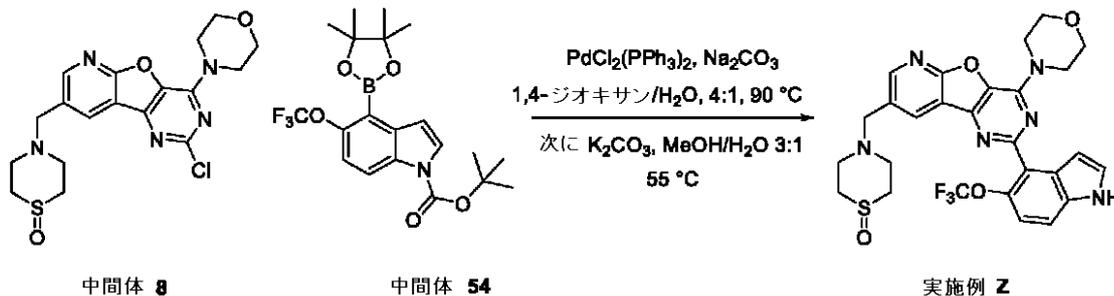
MS (ES⁺) 281.2 (100%, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$), 561.2 (80%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

【0173】

(実施例 Z)

4 - { [6 - (モルホリン - 4 - イル) - 4 - [5 - (トリフルオロメトキシ) - 1H - インドール - 4 - イル] - 8 - オキサ - 3, 5, 10 - トリアザトリシクロ [7.4.0.0^{2,7}] トリデカ - 1(9), 2, 4, 6, 10, 12 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化101】



中間体 8

中間体 54

実施例 Z

中間体 8 (29.6 mg、0.0702 mmol、1.0 当量)、炭酸ナトリウム (7.4 mg、0.0702 mmol、1.0 当量) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (9.8 mg、0.0140 mmol、20 mol%) を含有するマイクロ波バイアルに、中間体 54 (30.0 mg、0.0702 mmol、1.0 当量) の 1,4 - ジオキサン (0.4 mL) 溶液を添加した後、 H_2O (0.1 mL) を添加した。懸濁液を 90 で 2.5 時間攪拌し、次に室温に冷却し、真空中で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって EtOAc/MeOH (1:0~6:1) を使用して精製した。生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (10 mL) に溶解させ、MP - TMT 樹脂 (100 mg、0.110 mmol、Pd に対して 8 当量) と共に室温で 18 時間回転させた。溶液を濾過し、樹脂を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (4:1、50 mL) で洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。生成物 (24.7 mg、0.0359 mmol、1.0 当量) を MeOH (4.5 mL) および H_2O (1.5 mL) に溶解させ、次に炭酸カリウム (15.0 mg、0.108 mmol、3.0 当量) を添加し、反応混合物を 55 で 2 時間攪拌した。室温に冷却した後、溶液を真空中で濃縮し、 CH_2Cl_2 (10 mL) に再溶解させた。 H_2O (10 mL) を添加し、混合物を CH_2Cl_2 (2 x 15 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (1:0~13:1) を使用して精製すると、実施例 Z が白色固体として得られた (16.1 mg、39%)。

^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6) μ : 11.46 (br s, 1H), 8.63 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J=8.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J=8.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J=2.0$ Hz, 1H), 3.96-4.16 (m, 4H), 3.72-3.87 (m, 6H), 2.82-3.00 (m, 4H), 2.64-2.79 (m, 4H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO-d_6) ν : -55.56 (s, 3F).

MS (ES⁺) 294.2 (100%, $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+}$), 587.1 (70%, $[\text{M} + \text{H}]^+$).

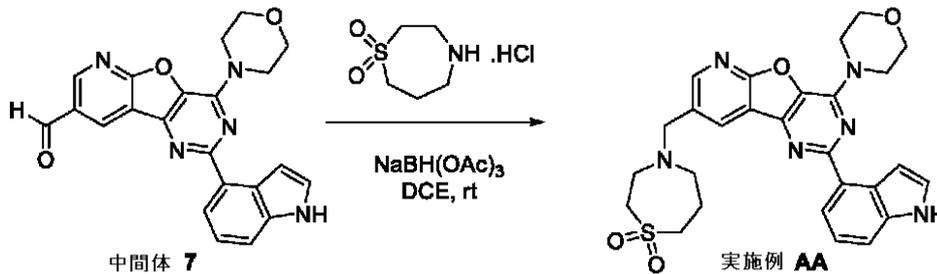
+ H]⁺)。

【0174】

(実施例 A A)

4 - { [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1 ⁶ , 4 - チアゼパン - 1 , 1 - ジオン

【化102】



10

無水 D C E (4 m L) 中の中間体 7 (25 m g 、 0 . 06 m m o l) に、1 , 4 - チアゼパン - 1 , 1 - ジオン塩酸塩 (46 m g 、 0 . 25 m m o l 、 4 当量) および N a O A c (20 . 5 m g 、 0 . 25 m m o l 、 4 当量) を A r (g) 下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に N a B H (O A c) ₃ (25 m g 、 0 . 12 m m o l 、 2 当量) を添加し、反応混合物を室温で7時間にわたってさらに攪拌した。次に、それを飽和 N a ₂ C O ₃ 溶液 (1 m L) でクエンチし、室温で一晩攪拌した。層を、相分離機を使用して分離し、有機物を、C H ₂ C l ₂ / M e O H (1 : 1 、 10 m L) 中、M P - T M T を用いて2時間にわたって P d を除去した。濾過した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 L C M S によって精製して、実施例 A A を白色固体として得た (1 . 58 m g 、 5 %) 。

20

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) _H: 11.28 (br s, 1H), 8.66 (s, 2H), 8.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.46-7.58 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.83-3.90 (m, 4H), 3.23-3.31 (m, 4H), 2.94-3.01 (m, 2H), 2.89 (t, J=6.2 Hz, 2H), 1.91-1.99 (m, 2H) .

30

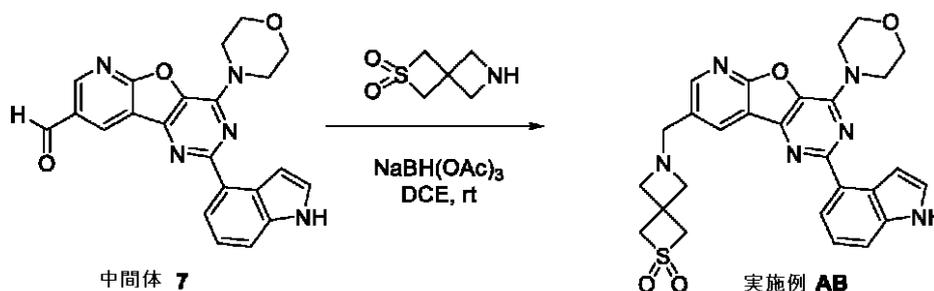
M S (E S ⁺) 533 . 5 (100 % 、 [M + H] ⁺) 。

【0175】

(実施例 A B)

6 - { [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , ⁷] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 2 ⁶ - チア - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 , 2 - ジオン

【化103】



40

無水 D C E (4 m L) 中の中間体 7 (25 m g 、 0 . 06 m m o l) に、2 - チア - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタン - 2 , 2 - ジオン (19 m g 、 0 . 12 m m o l 、 2 当量) を A r (g) 下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に N a B H (O

50

Ac)₃ (25 mg、0.12 mmol、2 当量) を添加し、反応混合物を室温で7 時間にわたってさらに攪拌した。次に、それを飽和 Na₂CO₃ 溶液 (1 mL) でクエンチし、室温で一晩攪拌した。層を、相分離機を使用して分離し、有機物を、CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 1、10 mL) 中、MP-TMT を用いて2 時間にわたってPd を除去した。濾過した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 LCMS によって精製して、実施例 AB を白色固体として得た (1.49 mg、5%)。

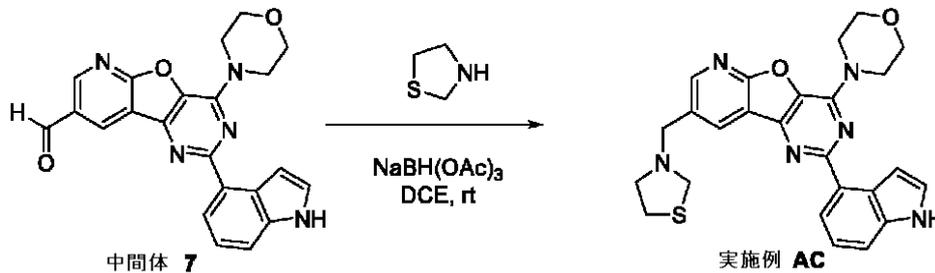
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 11.28 (br s, 1H), 8.52-8.60 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.10-4.17 (m, 4H), 3.78-3.91 (m, 6H), 3.44 (m, 4H).
MS (ES⁺) 531.5 (100%, [M+H]⁺)。 10

【0176】

(実施例 AC)

4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-12-[(1,3-チアゾリジン-3-イル)メチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン

【化104】



無水 DCE (4 mL) 中の中間体 7 (25 mg、0.06 mmol) に、1,3-チアゾリジン (22 mg、0.24 mmol、4 当量) を Ar(g) 下で添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (25 mg、0.12 mmol、2 当量) を添加し、反応混合物を室温で7 時間にわたってさらに攪拌した。次に、それを飽和 Na₂CO₃ 溶液 (1 mL) でクエンチし、室温で一晩攪拌した。層を、相分離機を使用して分離し、有機物を、CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 1、10 mL) 中、MP-TMT を用いて2 時間にわたってPd を除去した。濾過した後、溶媒を真空中で除去し、残留物を分取 LCMS によって精製して、実施例 AC を白色固体として得た (4.69 mg、17%)。 30

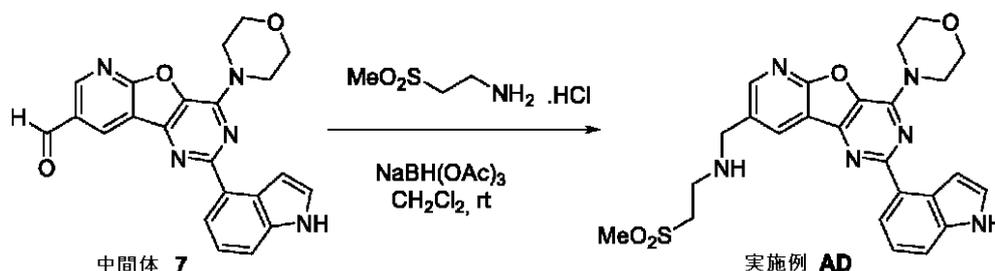
MS (ES⁺) 473.2 (100%, [M+H]⁺)。

【0177】

(実施例 AD)

{[4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル}(2-メタンスルホニルエチル)アミン 40

【化105】



CH₂Cl₂ (2 mL) および MeOH (2 mL) 中の MP-TMT で Pd を除去した中間体 7 (30 mg、0.075 mmol) の懸濁液に、室温で 2-メタンスルホニルエタン-1-アミン (23 μ L、0.23 mmol、3 当量)、Et₃N (35 μ L、0.25 mmol、3.3 当量) および Ti(OiPr)₄ (44 μ L、0.15 mmol、2 当量) を Ar(g) 下で添加した。反応混合物を最大 50 °C で一晩加熱した。0 °C に冷却し、NaBH(OAc)₃ (32 mg、0.15 mmol、2 当量) を添加し、反応混合物を室温に温めた。次に、それを 1 N の NaOH (3 mL) で洗浄した。層を、相分離機を使用して分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 5 mL) で抽出し、有機物を真空中で濃縮した。残留物を分取 LCMS によって精製すると、実施例 AD が白色固体として得られた (9 mg、24%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) μ : 11.29 (br s, 1H), 8.57-8.74 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43-7.62 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.06-4.22 (m, 5H), 3.97 (br s, 2H), 3.80-3.90 (m, 4H), 3.25-3.31 (m, 1H), 3.16 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.95 (t, J=6.6 Hz, 2H).

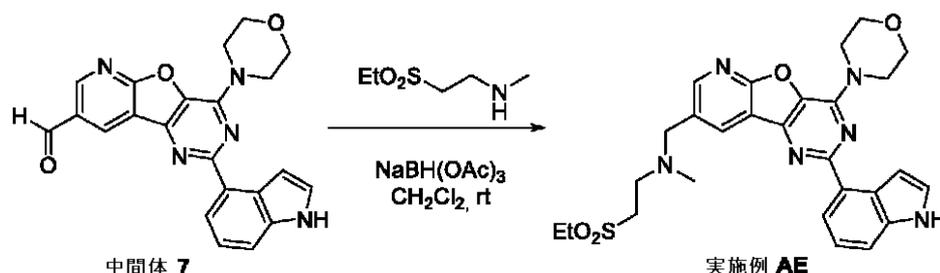
MS (ES⁺) 507.1 (100%、[M+H]⁺)。

【0178】

(実施例 AE)

[2-(エタンスルホニル)エチル]({[4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-12-イル]メチル})メチルアミン

【化106】



CH₂Cl₂ (4 mL) 中の MP-TMT で Pd を除去した中間体 7 (30 mg、0.075 mmol) の懸濁液に、室温で [2-(エタンスルホニル)エチル] (メチル) アミン (32 μ L、0.23 mmol、3 当量) および NaBH(OAc)₃ (49 mg、0.23 mmol、3 当量) を Ar(g) 下で添加した。混合物を、一晩室温で攪拌した。次に、混合物を 0.5 N の NaOH (2 mL) で洗浄した。層を、相分離機を使用して分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 × 5 mL) で抽出し、有機物を真空中で濃縮した。残留物を分取 LCMS によって精製すると、実施例 AE が白色固体として得られた (21.5 mg、54%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) μ : 11.29 (br s, 1H), 8.49-8.70 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43-7.61 (m, 3H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.13 (m, 4H), 3.81-3.95 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.39 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.17 (q, J=7.5 Hz, 2H), 2.87 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.5 Hz, 3H).

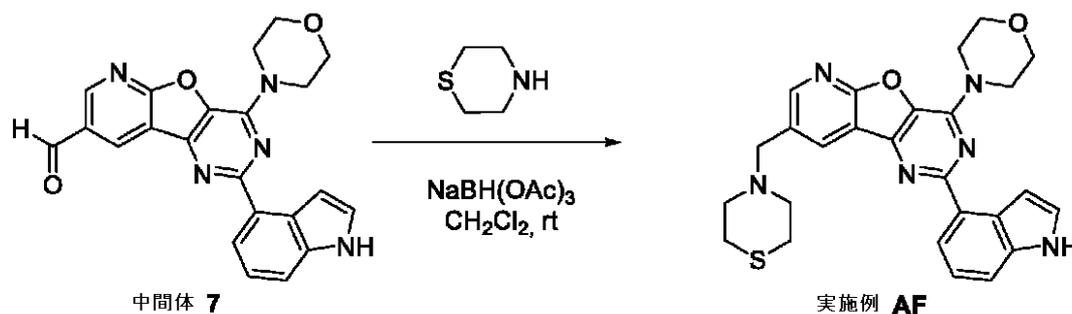
MS (ES⁺) 534.9 (100%、[M+H]⁺)。

【0179】

(実施例 AF)

4-(1H-インドール-4-イル)-6-(モルホリン-4-イル)-12-[(チオモルホリン-4-イル)メチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン

【化107】



10

CH₂Cl₂ (4 mL) 中の MP-TMT で Pd を除去した 中間体 7 (30 mg、0.075 mmol) の懸濁液に、室温において Ar (g) 下で チオモルホリン (23 μ L、0.23 mmol、3 当量) を添加し、NaBH(OAc)₃ (49 mg、0.23 mmol、3 当量) を添加した。混合物を、一晩室温で撹拌した。次に、混合物を 0.5 N の NaOH (2 mL) で洗浄した。層を、相分離機を使用して分離し、水層を CH₂Cl₂ (2 \times 5 mL) で抽出し、有機物を真空中で濃縮した。残留物を分取 LCMS によって精製すると、実施例 AF が白色固体として得られた (5.1 mg、14%)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 11.30 (br s, 1H), 8.53-8.64 (m, 2H), 8.18 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.46-7.60 (m, 3H), 7.23 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.07-4.20 (m, 4H), 3.82-3.92 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 2.59-2.77 (m, 8H). MS (ES⁺) 486.9 (100%, [M+H]⁺).

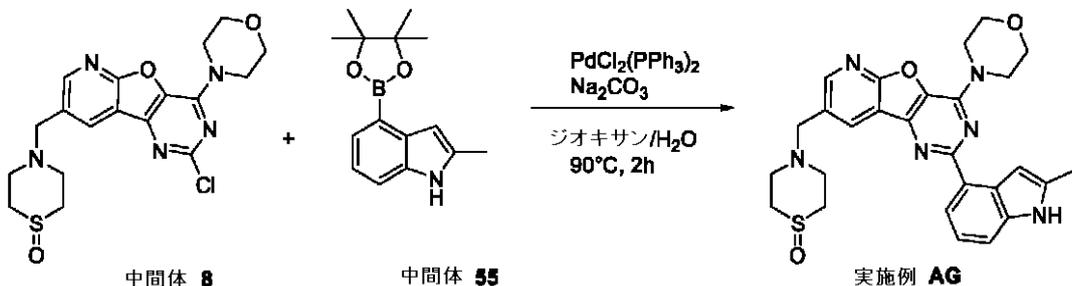
20

【0180】

(実施例 AG)

4 - { [4 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化108】



30

中間体 8 (77 mg、0.18 mmol、1 当量) に、ジオキサン (4 mL) / 水 (1 mL) 中の 中間体 55 (94 mg、0.36 mmol、2 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (26 mg、0.037 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (58 mg、0.55 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を、完了するまでマイクロ波中で 90 において 2 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、水 (15 mL) を用いて分配し、EtOAc (3 \times 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。残留物を CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 1、10 mL) に溶解させ、MP-TMT 樹脂 (約 250 mg、1.1 mmol / g、5 当量) と共に一晩回転させた。濾過したら、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 4 : 1) で精製すると、実施例 AG が淡黄色固体として得られた (72 mg、76%)。

40

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 11.08 (s, 1H), 8.57-8.66 (m, 2H), 8.11 (dd, J=7.5, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.

50

12 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.07-4.19 (m, 4H), 3.80-3.92 (m, 6H), 2.85-3.04 (m, 4H), 2.66-2.83 (m, 4H), 2.47-2.48 (m, 3H).

MS (ES⁺) 517.2 (100%, [M+H]⁺).

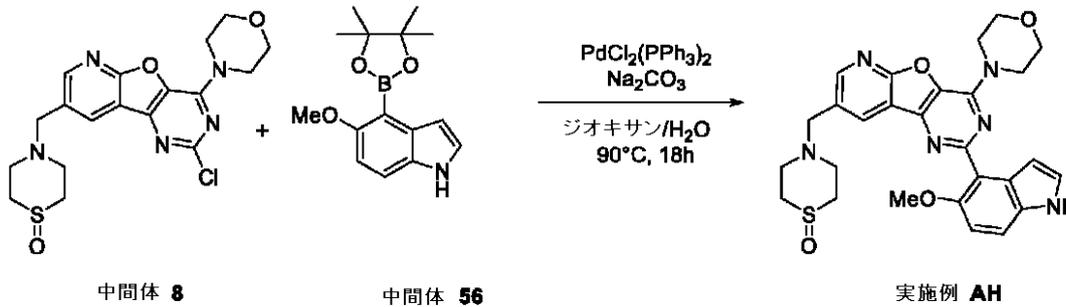
【0181】

(実施例 AH)

4 - { [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化109】

10



中間体 8 (75 mg、0.18 mmol、1 当量) に、ジオキサン (3 mL) / 水 (0.7 mL) 中の中間体 56 (97 mg、0.36 mmol、2 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (25 mg、0.036 mmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (57 mg、0.53 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を、完了するまで 90 で 18 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、水 (15 mL) を用いて分配し、EtOAc (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。残留物を CH₂Cl₂ / MeOH (1 : 1、10 mL) に溶解させ、MP-TMT 樹脂 (約 250 mg、1.1 mmol / g、5 当量) と共に一晩巡回させた。濾過したら、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc / MeOH (1 : 0 ~ 4 : 1) で精製すると、生成物 AH が淡褐色固体として得られた (72 mg、76%)。

20

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆)
 δ : 11.00 (br s, 1H), 8.61 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.51 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.23-6.29 (m, 1H), 3.98-4.09 (m, 4H), 3.78-3.85 (m, 6H), 3.77 (s, 3H), 2.81-3.01 (m, 4H), 2.62-2.80 (m, 4H).

30

MS (ES⁺) 533.2 (100%, [M+H]⁺).

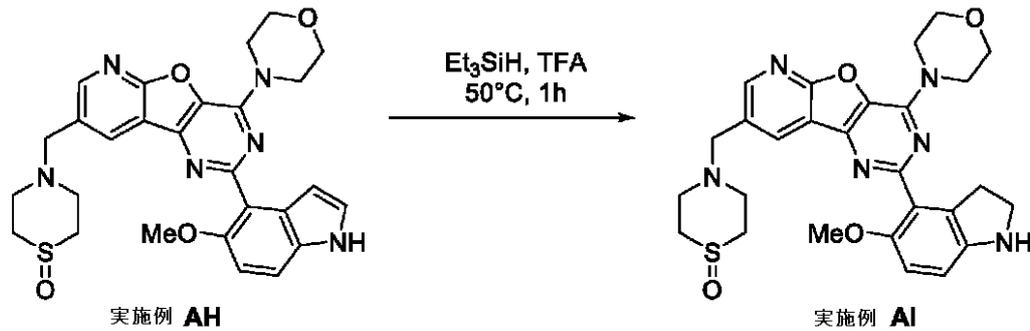
【0182】

(実施例 AI)

4 - { [4 - (5 - メトキシ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

40

【化 1 1 0】



10

TFA (1 mL) 中の実施例 AH (20.3 mg、0.038 mmol、1 当量) の溶液に、 Et_3SiH (24 μL 、0.15 mmol、4 当量) を 0 において Ar (g) 下で添加した。次に、反応混合物を最大 50 で 1 時間加熱した。冷却したら、1 N の NaOH (5 mL) でクエンチし、次に H_2O (5 mL) および EtOAc (3 × 5 mL) に分配した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で溶媒を除去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって $\text{EtOAc} / \text{MeOH}$ (1 : 0 ~ 4 : 1)、次に $\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH}$ (1 : 0 ~ 4 : 1 + MeOH 中 NH_3) で精製すると、実施例 AI が淡黄色固体として得られた (13.5 mg、66%)。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ : 8.60 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 6.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.23 (br s, 1H), 3.95-4.07 (m, 4H), 3.73-3.85 (m, 6H), 3.61 (s, 3H), 3.33-3.40 (m, 2H), 2.82-3.01 (m, 4H), 2.64-2.82 (m, 6H).

20

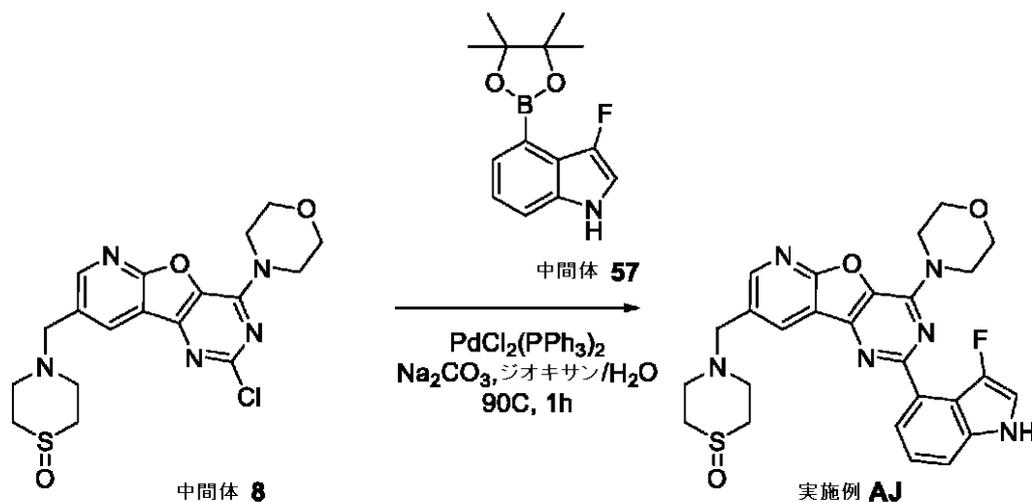
MS (ES^+) 535.2 (100%、 $[\text{M} + \text{H}]^+$)。

【0 1 8 3】

(実施例 AJ)

4 - { [4 - (3 - フルオロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² , 7] トリデカ - 1 (1 3) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 1 1 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化 1 1 1】



40

中間体 8 (73 mg、0.17 mmol、1 当量) に、中間体 57 (90 mg、0.35 mmol、2 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24 mg、35 μmol 、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (37 mg、0.35 mmol、2 当量) を添加した後、1, 4 - ジオキサソラン - 水 (4 : 1、1.7 mL) を添加した。反応混合物を、95 で 2 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、 CH_2Cl_2 (20 mL) および塩化ナトリウム水溶液 (12.5% w/w、20 mL) に分配した。水相を CH_2Cl_2 (3 × 5 mL)

50

で再抽出し、合わせた有機物を $MgSO_4$ で乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、濾液から、MP-TMT樹脂（約156mg、1.1mmol/g、1当量）で一晩にわたってPdを除去した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を真空中で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってEtOAc/MeOH（1:0~5:1）で精製して、実施例AJを淡黄色から灰色の固体として得た（50mg、56%）。

1H NMR (300MHz, DMSO- d_6) δ : 11.07 (br s, 1H), 8.61 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.56 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=7.3, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J=8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, J=2.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.05-4.17 (m, 4H), 3.83 (br. s., 6H), 2.66-3.01 (m, 8H). ^{19}F NMR (282MHz, DMSO- d_6) δ : -163.3 (m, 1H).

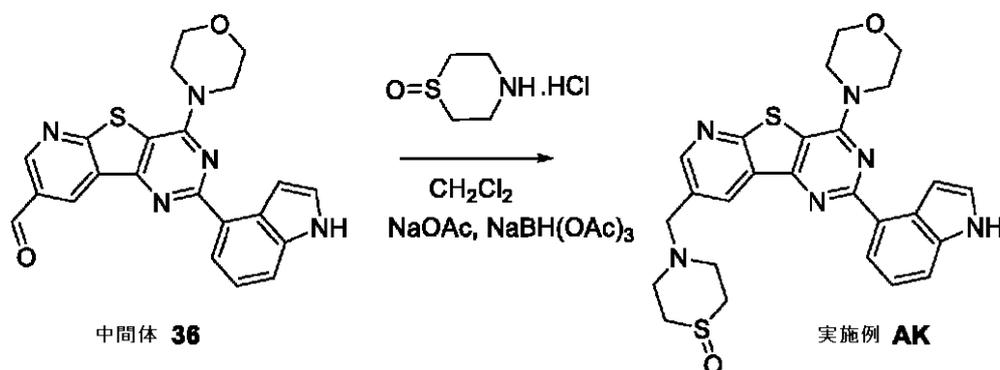
MS (ES⁺) 521.0 (100%, [M+H]⁺).

【0184】

（実施例AK）

4 - { [4 - (1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - チア - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (9) , 2 , 4 , 6 , 10 , 12 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

【化112】



CH₂Cl₂（10mL）中の中間体36（100mg、0.24mmol、1.0当量）の懸濁液に、チオモルホリン-1-オキシド塩酸塩（112mg、0.72mmol、3.0当量）および酢酸ナトリウム（59mg、0.72mmol、3.0当量）を添加した。反応混合物を2時間加熱還流させ、室温に冷却し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（102mg、0.72mmol、2.0当量）を一度に添加した。室温で16時間経過した後、反応混合物を、水（10mL）およびCH₂Cl₂（15mL）に分配した。水相をCH₂Cl₂（2×15mL）で再抽出し、合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物（157mg）を、フラッシュクロマトグラフィーによってEtOAc/MeOH（1:0~4:1）で精製して、実施例AKを淡黄色固体として得た（91mg、73%）。

1H NMR (DMSO- d_6) δ : 11.32 (br s, 1H), 8.83 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.71 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.43-7.66 (m, 3H), 7.26 (t, J=7.7 Hz, 1H), 3.97-4.13 (m, 4H), 3.79-3.93 (m, 6H), 2.94 (五重線, J=10.3 Hz, 4H), 2.66-2.83 (m, 4H).

MS (ES⁺) 519.0 [M+H]⁺.

【0185】

（実施例AL）

4 - { [4 - (3 - メチル - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 10 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (13) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 11 - ヘキサエン - 12 - イル] メチル } - 1 ⁴ - チオモルホリン - 1 - オン

10

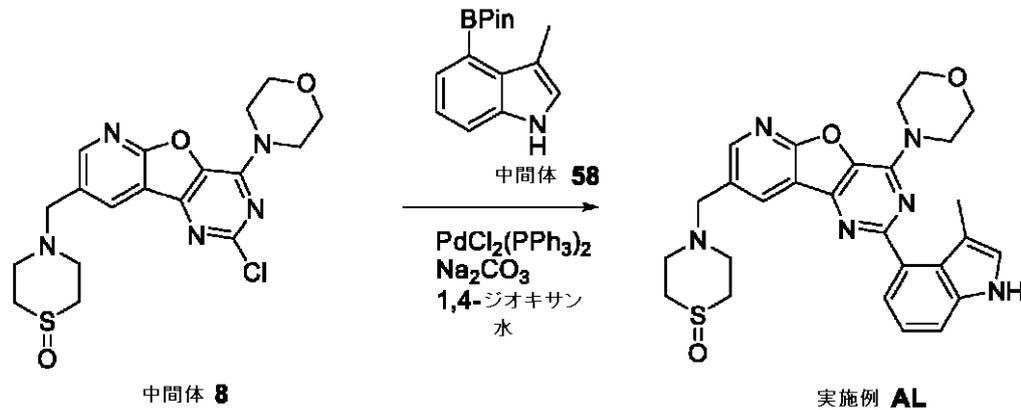
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

中間体 8 (66 mg、0.16 mmol、1.0 当量) に、中間体 58 (80 mg、0.31 mmol、2 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (22 mg、31 μmol、0.2 当量) および炭酸ナトリウム (33 mg、0.31 mmol、2 当量) を添加した後、1,4-ジオキサン-水 (4:1、1.6 mL) を添加した。反応混合物を、95 で 4 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、CH₂Cl₂ (20 mL) および塩化ナトリウム水溶液 (12.5% w/w、20 mL) に分配した。水相を CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) で再抽出し、合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、濾液から、MP-TMT 樹脂 (約 141 mg、1.1 mmol/g、1 当量) で 5 時間にわたって Pd を除去した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc/MeOH (1:0~4:1) で精製して、実施例 AL を濁った白色の固体として得た (53 mg、66%)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 10.94 (br s, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.54 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J=7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 4.00-4.12 (m, 4H), 3.72-3.90 (m, 6H), 2.83-3.02 (m, 4H), 2.61-2.82 (m, 4H), 2.02 (d, J=0.9 Hz, 3H)。MS (ES⁺) 517.0 [M+H]⁺。

20

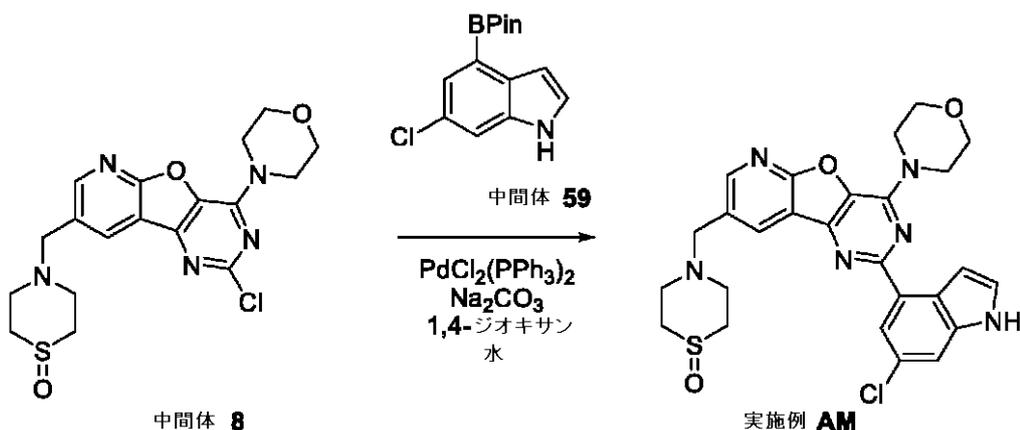
30

【0186】

(実施例 AM)

4 - { [4 - (6 - クロロ - 1 H - インドール - 4 - イル) - 6 - (モルホリン - 4 - イル) - 8 - オキサ - 3 , 5 , 1 0 - トリアザトリシクロ [7 . 4 . 0 . 0 ² . 7] トリデカ - 1 (1 3) , 2 (7) , 3 , 5 , 9 , 1 1 - ヘキサエン - 1 2 - イル] メチル } - 1 4 - チオモルホリン - 1 - オン

【化 1 1 4】



40

中間体 8 (53 mg、0.13 mmol、1.0 当量) に、中間体 59 (70 mg、0.25 mmol、2 当量)、PdCl₂(PPh₃)₂ (18 mg、25 μmol、0.2 当量) を添加した後、1,4-ジオキサン-水 (4:1、1.6 mL) を添加した。反応混合物を、95 で 4 時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、CH₂Cl₂ (20 mL) および塩化ナトリウム水溶液 (12.5% w/w、20 mL) に分配した。水相を CH₂Cl₂ (3 × 5 mL) で再抽出し、合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、濾液から、MP-TMT 樹脂 (約 141 mg、1.1 mmol/g、1 当量) で 5 時間にわたって Pd を除去した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって EtOAc/MeOH (1:0~4:1) で精製して、実施例 AM を濁った白色の固体として得た (53 mg、66%)。

50

2当量)および炭酸ナトリウム(27mg、0.25mmol、2当量)を添加した後、1,4-ジオキサン-水(4:1、1.25mL)を添加した。反応混合物を、95で4.6時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、CH₂Cl₂(20mL)および塩化ナトリウム水溶液(12.5%w/w、20mL)に分配した。水相をCH₂Cl₂(3×5mL)で再抽出し、合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、濾液から、MP-TMT樹脂(約115mg、1.1mmol/g、1当量)で一晩にわたってPdを除去した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってEtOAc/MeOH(1:0~4:1)で精製して、実施例AMを薄褐色固体として得た(5mg、8%)。

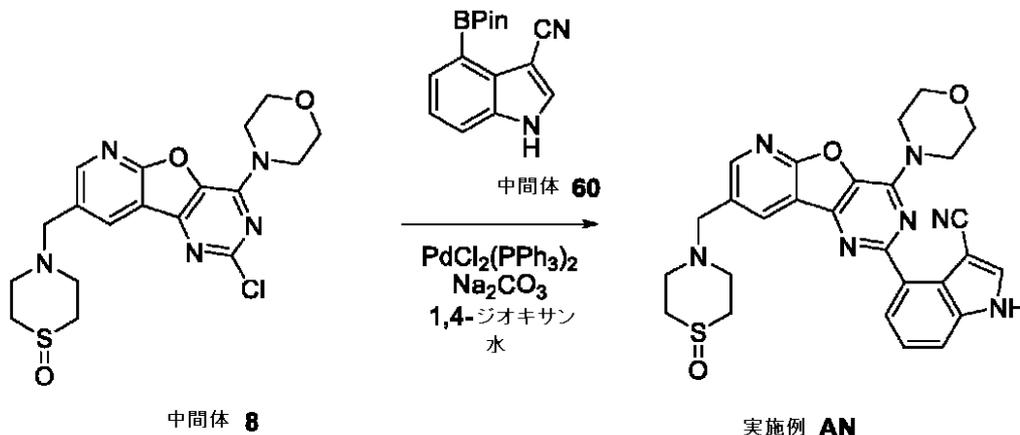
¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 11.42 (br s, 1H), 8.66 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.62 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.14 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.47-7.61 (m, 3H), 4.08-4.20 (m, 4H), 3.85-3.94 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 2.84-3.02 (m, 4H), 2.65-2.84 (m, 4H).

MS (ES⁺) 536.9 [M+H]⁺.

【0187】

(実施例AN)

4-[6-(モルホリン-4-イル)-12-[(1-オキソ-1,4-チオモルホリン-4-イル)メチル]-8-オキサ-3,5,10-トリアザトリシクロ[7.4.0.0^{2,7}]トリデカ-1(13),2(7),3,5,9,11-ヘキサエン-4-イル]-1H-インドール-3-カルボニトリル
【化115】



中間体8(79mg、0.19mmol、1.0当量)に、中間体60(100mg、0.37mmol、2当量)、PdCl₂(PPh₃)₂(26mg、37μmol、0.2当量)および炭酸ナトリウム(40mg、0.37mmol、2当量)を添加した後、1,4-ジオキサン-水(4:1、1.9mL)を添加した。反応混合物を、95で2.5時間加熱した。次に、それを室温に冷却し、CH₂Cl₂(20mL)および塩化ナトリウム水溶液(12.5%w/w、20mL)に分配した。水相をCH₂Cl₂(3×5mL)で再抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、濾液から、MP-TMT樹脂(約170mg、1.1mmol/g、1当量)で一晩にわたってPdを除去した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによってEtOAc/MeOH(1:0~4:1)で精製して、実施例ANを薄褐色固形として得た(10mg、10%)。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 12.39 (br s, 1H), 8.68 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.61 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=7.3, 0.9 Hz, 1H), 7.67 (dd, J=8.1, 0.9 Hz, 1H), 7.41 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.05-4.20 (m, 4H), 3.75-3.93 (m, 6H), 2.65-3.03 (m, 8H).

MS (ES⁺) 528.0 [M+H]⁺.

【0188】

生物学的データ

Proqinase GmbHにおいて非放射測定ADP-GloTMアッセイ(Promega、Madison、WI、USA)を使用して K_i を決定するか、またはReaction Biology CorpにおいてHTRF生化学アッセイを使用して IC_{50} を決定することによって、クラスIのPI3Kアイソフォームに対する生化学的活性を確認した。

【表1-1】

化合物	K_i PI3K (nM)			
	p110 α	p110 β	p110 δ	p110 γ
A	***	*	*	****
B	**	*	*	***
C	*	*	*	***
D	****	*	*	****
E	***	*	*	***
F	****	****	****	****
G	**	*	*	***
H	**	*	*	***
I	*	*	*	****
J	***	*	*	****
K	***	*	*	****
L	**	*	*	***
M	NT	NT	NT	NT
N	****	****	****	****
O	****	*	*	****
P	***	*	*	***
Q	****	***	*	****
R	****	****	****	****
S	NT	NT	NT	NT
T	***	*	*	****
U	****	***	*	****
V	****	***	*	****
W	*	*	*	****
X	****	****	****	****

10

20

30

40

【表 1 - 2】

Y	**	*	*	***
Z	*	*	*	**
AG	**	*	*	***
AH	***	*	*	****
AI	****	***	*	****
AJ	****	***	*	****
AK	****	***	***	****
AL	****	****	***	****
AM	****	****	***	****
AN	****	****	****	****

凡例:

**** > 10uM

*** ≤ 10uM > 1uM

** ≤ 1uM > 500nM

* ≤ 500nM

NT: 試験せず

【表 2】

実施例	PI3K IC ₅₀ (nM)			
	p110α	p110β	p110δ	p110γ
AA	*	*	*	**
AB	*	*	*	**
AC	*	*	*	*
AD	*	*	*	*
AE	*	*	*	*
AF	*	*	*	**

凡例:

**** > 10uM

*** ≤ 10uM > 1uM

** ≤ 1uM > 500nM

* ≤ 500nM

【0189】

げっ歯類の薬物動態比較データ

本発明の化合物は、高いバイオアベイラビリティおよび/または低いクリアランスなどの改善された薬物動態パラメーターを有することが示されている（以下、マウスのデータ）。

【0190】

（実施例 B）

以下のプロトコールを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す。

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = B a l b / c ；
- ・18匹の雄性マウスを、各群が9匹のマウスを含む、グループ1 (3 mg / kg ; i . v .)、グループ2 (10 mg / kg ; p . o .) の2群に分割した；
- ・血液試料 (およそ60 μ L) を、試料が、投与前、0 . 08時間後、0 . 25時間後、0 . 5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、8時間後および24時間後 (i . v .)、ならびに投与前、0 . 25時間後、0 . 5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後および24時間後 (p . o .) に得られるように、軽いイソフルラン麻酔剤の下で眼窩後神経叢 (retro orbital plexus) から収集した；
- ・血液試料を、抗凝固剤としてK2EDTAを含有している、ラベルを付したマイクロ遠心管に、各時点、1組3匹のマウスから収集した；
- ・血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生物分析まで - 70 未満で保存した；
- ・すべての試料を、アセトニトリル (A C N) を使用するタンパク質沈殿による分析のために処理し、L C / M S / M S方法の目的のためにフィット (fit) を用いて分析した (L L O Q : 2 . 02 ng / mL) ；
- ・薬物動態パラメーターを、P h o e n i x W i n N o n l i n (バージョン6 . 3) の非コンパートメント分析ツールを使用して算出した。

10

20

【 0 1 9 1 】

製剤：

グループ1の動物に、5% N M P、5% S o l u t o l H Sおよび90%の20% H P C D中の実施例Bの溶液製剤を、尾静脈を介して用量3 mg / kgで静脈内投与した。

グループ2の動物に、5% N M P、5% S o l u t o l H Sおよび90%の20% H P C D中の実施例Bの経口溶液製剤を、用量10 mg / kgで投与した。

用量：P . O . では10 mg / kgおよびI . V . では3 mg / kg

血漿 P K の概要：

【 表 3 】

30

パラメーター - IV, 3mg/kg	値-メシル酸塩
$t_{1/2}$ (hr)	3.44
C_{max} (ng/mL)	5324.39
AUC_{last} (hr*ng/mL)	2802.91
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	2942.15
クリアランス (mL/hr/Kg)	1019.4
Vss (L/Kg)	1.44

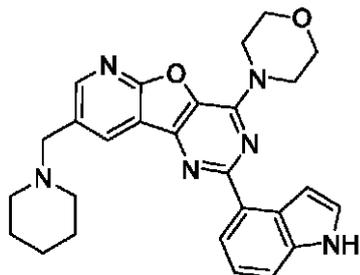
40

パラメーター - PO, 10mg/kg	値-メシル酸塩
T_{max} (hr)	0.5
C_{max} (ng/mL)	3825.72
AUC_{last} (hr*ng/mL)	7691.30
AUC_{inf} (hr* ng/mL)	7697.29
バイオアベイラビリティ	82%

【 0 1 9 2 】

実施例Bの血漿 P K を、硫黄部分を含まない化合物：

【化 1 1 6】



と対照比較した。

10

実施例 B のプロトコールに実質的に類似の以下のプロトコールを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す。

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = C D 1；
- ・1 経路当たり各時点で $n = 3$ の雄性マウス；
- ・8 つの時点（5 分、10 分、0.5 時間、1 時間、3 時間、6 時間、8 時間および 24 時間）において末端採血；
- ・血漿収集、生物分析および薬物動態パラメーターの記録。

製剤：10% DMSO、90% 生理食塩水

用量：P.O. では 10 mg / kg および I.V. では 5 mg / kg

20

血漿 PK の概要：

【表 4】

パラメーター - IV, 5mg/kg	値 - メシル酸塩
$t_{1/2}$ (hr)	1.6
T_{max} (hr)	0.08
C_{max} (ng/mL)	1618
AUC_{last} (hr*ng/mL)	1245
AUC_{all} (hr*ng/mL)	1245
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	1261
クリアランス (mL/hr/Kg)	3966
V_d (mL/Kg)	4601

30

パラメーター - PO, 10mg/kg	値 - メシル酸塩
$t_{1/2}$ (hr)	1.9
T_{max} (hr)	1.0
C_{max} (ng/mL)	212
AUC_{last} (hr*ng/mL)	657
AUC_{all} (hr*ng/mL)	657
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	700
バイオアベイラビリティ	27.8%

40

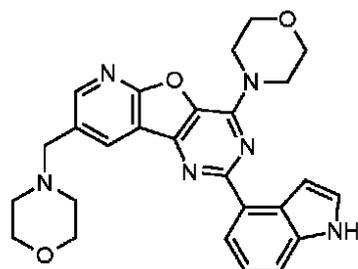
【0 1 9 3】

また、実施例 B の血漿 PK を、末端硫黄原子が酸素によって置き換えられた化合物（国

50

際公開第2011/021038号の化合物K)と対照比較した。

【化117】



以下のプロトコルを使用して、経口バイオアベイラビリティおよびクリアランスを決定し、その結果を以下に示す。

- ・種 = 雄性マウス；
- ・株 = B a l b / c ；
- ・18匹の雄性マウスを、各群が9匹のマウスを含む、グループ1 (3mg/kg ; I . V .)、グループ2 (10mg/kg ; P . O .) の2群に分割した；
- ・血液試料 (およそ60μL) を、試料が、投与前、0.08時間後、0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、8時間後および24時間後 (I . V .)、ならびに投与前、0.25時間後、0.5時間後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、8時間後および24時間後 (P . O .) に得られるように、軽いイソフルラン麻酔剤の下で眼窩後神経叢から収集した；
- ・血液試料を、抗凝固剤としてK2EDTAを含有している、ラベルを付したマイクロ遠心管に、各時点、1組3匹のマウスから収集した；
- ・血漿試料を、全血の遠心分離によって分離し、生物分析まで-70℃未満で保存した；
- ・すべての試料を、アセトニトリル (ACN) を使用するタンパク質沈殿による分析のために処理し、LC/MS/MS方法の目的のためにフィットを用いて分析した (LLOQ : 2.02ng/mL) ；
- ・薬物動態パラメーターを、Phoenix WinNonlin (バージョン6.3) の非コンパートメント分析ツールを使用して算出した。

【0194】

製剤：

グループ1の動物に、5% NMP、5% solutol HS-15および90%の生理食塩水中の化合物Kの溶液製剤を、尾静脈を介して用量3mg/kgで静脈内投与した。

グループ2の動物に、5% NMP、5% solutol HS-15および90%の生理食塩水中の化合物Kの経口溶液製剤を、用量10mg/kgで投与した。

用量：P . O . では10mg/kgおよびI . V . では3mg/kg。

血漿PKの概要：

【表5-1】

パラメーター - IV, 3mg/kg	値
$t_{1/2}$ (hr)	1.33
C_{max} (ng/mL)	2984.57
AUC_{last} (hr*ng.mL)	2654.15
AUC_{inf} (hr*ng/mL)	2685.87
クリアランス (mL/hr/Kg)	1117.2
V_{ss} (L/Kg)	1.81

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

パラメーター - PO, 10mg/kg	値
T _{max} (hr)	0.25
C _{max} (ng/mL)	1719.95
AUC _{last} (hr*ng/mL)	4891.95
AUC _{inf} (hr* ng/mL)	5139.78
F	55%

10

【 0 1 9 5 】

概要

【表 6】

化合物	経口バイオアベイラビリティ (F)	クリアランス (mL/hr/kg)
実施例B	82%	1019.4
硫黄を含まない 実施例B(比較)	28%	3966
国際公開第2011/021038号 の実施例K(比較)	50%	1117.2

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2016/052581

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D491/147 C07D495/14 A61P35/00 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2015/121657 A1 (KARUS THERAPEUTICS LTD [GB]) 20 August 2015 (2015-08-20) page 4, lines 18-25; claim 10 -----	1,20
Y	WO 2011/021038 A1 (KARUS THERAPEUTICS LTD [GB]; SHUTTLEWORTH STEPHEN JOSEPH [GB]; CECIL A) 24 February 2011 (2011-02-24) cited in the application the whole document -----	1-66
Y	SCHRÖDER E ET AL: "Arzneimittelchemie passage", ARZNEIMITTELCHEMIE GRUNDLAGEN NERVEN, MUSKELN UND GEWEBE, XX, XX, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 30-33, XP002186820, table 8 ----- -/--	1-66
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
13 October 2016		24/10/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Seelmann, Marielle

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2016/052581

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/121257 A1 (MERCK & CO INC [US]; DEBENHAM JOHN S [US]; MADSEN-DUGGAN CHRISTINA B []) 9 October 2008 (2008-10-09) page 46, lines 8-26; examples 49-50 -----	1-66
Y	WO 2014/210354 A1 (GENENTECH INC [US]) 31 December 2014 (2014-12-31) page 1, line 9; examples 1,9, 89, 110-111, 125, 138 -----	1-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/GB2016/052581

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2015121657 A1	20-08-2015	AU 2015216702 A1	01-09-2016
		CA 2939045 A1	20-08-2015
		SG 11201606576U A	29-09-2016
		WO 2015121657 A1	20-08-2015

WO 2011021038 A1	24-02-2011	AU 2010286168 A1	08-03-2012
		CA 2771594 A1	24-02-2011
		CN 102498115 A	13-06-2012
		EP 2467387 A1	27-06-2012
		ES 2534326 T3	21-04-2015
		JP 5746172 B2	08-07-2015
		JP 2013502404 A	24-01-2013
		NZ 597983 A	30-05-2014
		US 2012178737 A1	12-07-2012
		US 2016108057 A1	21-04-2016
		WO 2011021038 A1	24-02-2011
		ZA 201200910 B	29-05-2013

WO 2008121257 A1	09-10-2008	EP 2139332 A1	06-01-2010
		US 2010063032 A1	11-03-2010
		WO 2008121257 A1	09-10-2008

WO 2014210354 A1	31-12-2014	EP 3052494 A1	10-08-2016
		US 2016257682 A1	08-09-2016
		WO 2014210354 A1	31-12-2014

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
	A 6 1 K 31/5377	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(74) 代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72) 発明者 シャトルワース, スティーブン ジョセフ

イギリス国 オーエックス11 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72) 発明者 シルバ, フランク アレクサンドル

イギリス国 オーエックス11 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72) 発明者 セシル, アレクサンダー リチャード リアム

イギリス国 オーエックス11 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72) 発明者 アレクサンダー, リッキー ピーター

イギリス国 オーエックス11 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72) 発明者 ガットランド, アリス エリザベス

イギリス国 オーエックス11 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

(72) 発明者 フィネモア, ダニエル ジョン

イギリス国 オーエックス11 0 エスジー オックスフォードシャー, ハーウェル キャンパス, ライブラリー アベニュー, ジェネシス ビルディング, カルス セラピューティクス リミテッド 気付

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB08 CC07 DD07 EE03 FF05 GG04 HH04

4C072 MM06 MM08 UU01

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 CB26 CB27 GA07 GA10 GA12 MA01

MA04 NA14 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11 ZB15 ZB26 ZB27