

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-502602

(P2025-502602A)

(43)公表日 令和7年1月28日(2025.1.28)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 471/22 (2006.01)	C 0 7 D 471/22	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	4 H 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全179頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-529739(P2024-529739)	(71)出願人	522064867
(86)(22)出願日	令和4年12月21日(2022.12.21)		インシリコ メディシン アイピー リミ
(85)翻訳文提出日	令和6年7月19日(2024.7.19)		テッド
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/140669		中華人民共和国 ホンコン, セントラル
(87)国際公開番号	WO2023/116761		, コノート プレイス 8, スリー エ
(87)国際公開日	令和5年6月29日(2023.6.29)		クスチェンジ スクエア, 26階
(31)優先権主張番号	202111583828.0	(74)代理人	110003797
(32)優先日	令和3年12月22日(2021.12.22)		弁理士法人清原国際特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(72)発明者	ルー, ホンフー
(31)優先権主張番号	202210098381.6		中華人民共和国 201203 シャンハ
(32)優先日	令和4年1月27日(2022.1.27)		イ ブードン ニュー・ディストリクト
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		ジンク・ロード 2889 チャンタイ・
(31)優先権主張番号	202210562007.7	(72)発明者	ブラザ タワー シー スイート 901
	最終頁に続く		ベン, ジンジン
			中華人民共和国 201203 シャンハ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピリミジン複素環式化合物、その調製方法及び医薬用途

(57)【要約】

ピリミジン複素環式化合物、その調製方法及び医薬用途。具体的には、式(A)で示される構造を有するピリミジン複素環式化合物又はその薬学的に許容される塩。各基の定義は明細書に定義した通りである。前記化合物を含む医薬組成物、及び前記化合物の細胞増殖性疾患（癌など）等の治療における用途。

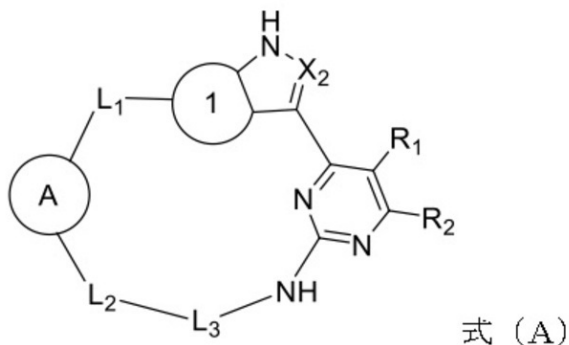
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (A) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩。

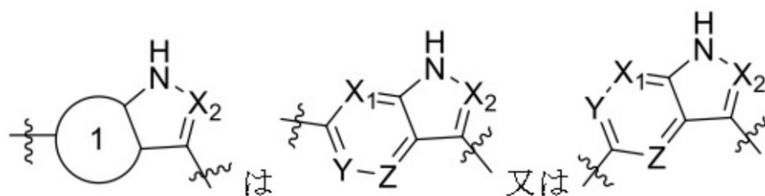
【化 1】



10

(ただし、

【化 2】



20

であり、

環 A は、無し、又は環 A は、3～14員炭素環、3～14員複素環、5～12員ヘテロアリール基、C₅～12アリール基からなる群から選択され、環 A は、非置換であるか、又は S₁ 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 つの基で置換されており、前記 3～14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、前記 5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、

30

L₃ は、無し、C₁～6アルキレン基、C₂～6アルケニレン基又は環 B であり、前記 C₁～6アルキレン基の 1、2、3、4 又は 5 個の水素原子はそれぞれ独立して R¹³ で置換されてもよく、前記 C₂～6アルケニレン基の 1、2、3、4 又は 5 個の水素原子はそれぞれ独立して R¹³ で置換されてもよく、

環 B は、3～14員炭素環、3～14員複素環、5～12員ヘテロアリール基、C₅～12アリール基からなる群から選択され、環 B は、非置換であるか、又は S₁ 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、前記 3～14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、前記 5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、

40

L₁ は、無し、C₁～6アルキレン基、C₂～6アルケニレン基、-O-、-NR¹⁰-、-C=N-、C₅～12アリール基、5～12員ヘテロアリール基、-C(O)-、-C(O)-NR¹⁰- 又は -NR¹⁰-C(O)- であり、前記 C₁～6アルキレン基の 1、2、3、4 又は 5 個の水素原子はそれぞれ独立して R¹³ で置換されてもよく、前記 C₂～6アルケニレン基の 1、2、3、4 又は 5 個の水素原子はそれぞれ独立して R¹³ で置換されてもよく、前記 5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2、3 又は 4 個のヘテロ原子を有し、前記 C₅～12アリール基、5～12員ヘテロアリール基は、それぞれ独立して非置換であるか、又は S₁ 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、

50

L₂は、

- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m1} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m1} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - (3～7員炭素環)_{m4} - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - (3～7員炭素環)_{m4} - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - (3～7員複素環)_{m4} - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - (3～7員複素環)_{m4} - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - N R¹⁰ - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - N R¹⁰ - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - N R¹⁰ C (O) - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - N R¹⁰ C (O) - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - C (O) N R¹⁰ - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - C (O) N R¹⁰ - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - O - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - O - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - O C (O) - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - O C (O) - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - C (O) O - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - C (O) O - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (O)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - (CH=CH)_{m7} - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -、
- (N R¹¹)_{m2} - (C R¹³ R¹⁴)_{m5} - (CH=CH)_{m7} - (C R¹³ R¹⁴)_{m6} - (N R¹²)_{m3} -からなる群から選択され、

R¹⁰は、それぞれ独立して、水素、C₁-6アルキル基、重水素化C₁-6アルキル基、-3～7員炭素環基、-C(O)-C₁-6アルキル基、-C(O)-C₁-4アルキル-C₁-6アルコキシ基、-C(O)-3～7員炭素環基、-C₁-4アルキル-ヒドロキシ基、-C₁-4アルキル-シアノ基、-C₁-4アルキル-C₁-6アルコキシ基、-C₁-4アルキル-NHC(O)-C₁-6アルキル基、-C₁-4アルキル-NHC(O)-C₁-4アルキル-C₁-6アルコキシ基、-C₁-4アルキル-NHC(O)-3～7員炭素環基又は-C₁-4アルキル-NRR'であり、

3～7員複素環基は、それぞれ独立して、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2又は3個のヘテロ原子を有し、前記3～7員炭素環は、それぞれ独立して非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、

3～7員炭素環基は、それぞれ独立して非置換であるか、又はS1群から選択される1

10

20

30

40

50

、2、3、4又は5個の基で置換されており、

R^{11} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基又は重水素化 C_{1-6} アルキル基であり、

R^{12} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基又は重水素化 C_{1-6} アルキル基であり、

R^{13} は、それぞれ独立して、水素、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 $-3\sim 7$ 員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-ヒドロキシ基又は $-C_{0-6}$ アルキレン-シアノ基であり、

R^{14} は、それぞれ独立して、水素、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 $-3\sim 7$ 員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-ヒドロキシ基又は $-C_{0-6}$ アルキレン-シアノ基であり、

m_1 は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5又は6であり、

m_2 は、それぞれ独立して、0又は1であり、

m_3 は、それぞれ独立して、0又は1であり、

m_4 は、それぞれ独立して、1又は2であり、

m_5 は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5又は6であり、

m_6 は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5又は6であり、

m_7 は、それぞれ独立して、1又は2であり、

R_1 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又は3～14員炭素環基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、3～14員炭素環基は、独立して非置換であるか、又はオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、

R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又は3～14員炭素環基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、3～14員炭素環基は、独立して非置換であるか、又はオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、

X_2 は、N又はC(R_3)であり、

X_1 は、N又はC(R_4)であり、

Yは、N又はC(R_4)であり、

Zは、N又はC(R_3)であり、

R_3 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル基であり、

R_4 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-C_{2-4}$ アルケニレン-フェニル基、 $-C_{2-4}$ アルキニレン-フェニル基、 $-S(O)-OH$ 、 $-S(O)_2-OH$ 、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3～14員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3～14員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-5～12員ヘテロアリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- C_5-12 アリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-3\sim 14$ 員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-5\sim 12$ 員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アル

キル基、 $-O-C_0-6$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-O-C_0-6$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-O-C_0-6$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-O-C_0-6$ アルキレン- C_{5-12} アリール基、 $-S(O)-C_1-6$ アルキル基であり、前記 C_1-6 アルキル基、 C_0-6 アルキレン基、 C_2-4 アルケニレン基、3~14員炭素環基、3~14員複素環基、5~12員ヘテロアリール基、 C_{5-12} アリール基は、独立して、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、前記3~14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記5~12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

前記S1群の基は、オキソ(=O)、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_1-6 アルキル基、 $-O-C_1-6$ アルキル基、 $-C_1-6$ アルキレン- $O-C_1-6$ アルキル基、 $-O-C_1-6$ アルキレン- $O-C_1-6$ アルキル基、 $-C_0-6$ アルキレン- NRR' 、 $-C_0-6$ アルキレン- $C(O)OH$ 、 $-C_0-6$ アルキレン- $C(O)-C_1-6$ アルキル基、 $-C_0-6$ アルキレン- $C(O)-NRR'$ 、 $-C_0-6$ アルキレン- $NR-C(O)-C_1-6$ アルキル基、 $-C_0-6$ アルキレン- $S(O)_2-C_1-6$ アルキル基、 $-C_0-6$ アルキレン- $S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_0-6$ アルキレン- $NR-S(O)_2-C_1-6$ アルキル基、 $-C_0-6$ アルキレン- $NR-S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_0-6$ アルキレン- $P(O)O-(C_1-6$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_0-6$ アルキレン- $P(O)-(C_1-6$ アルキル基)($O-C_1-6$ アルキル基)、 $-C_0-6$ アルキレン- $P(O)-(C_1-6$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_0-6$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-C_0-6$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-C_0-6$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-C_0-6$ アルキレン- C_{5-12} アリール基、 $-C_0-6$ アルキレン- $C(O)-3~14$ 員複素環基、 $-C_0-6$ アルキレン- $C(O)-5~12$ 員ヘテロアリール基、 $-O-C_0-6$ アルキレン- $O-C_1-6$ アルキル基、 $-O-C_0-6$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-O-C_0-6$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-O-C_0-6$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-O-C_0-6$ アルキレン- C_{5-12} アリール基、 $-S(O)-C_1-6$ アルキル基を含み、

R、R'は、それぞれ独立して、水素、 C_1-6 アルキル基又は重水素化 C_1-6 アルキル基であり、又はR、R'は、それらに結合する窒素原子と共に3~14員複素環基又は5~12員ヘテロアリール基を構成してもよく、前記複素環基、ヘテロアリール基は、それぞれ独立して、既存の窒素原子に加えて、N、O、Sから選択される0、1又は2個のヘテロ原子を含み、

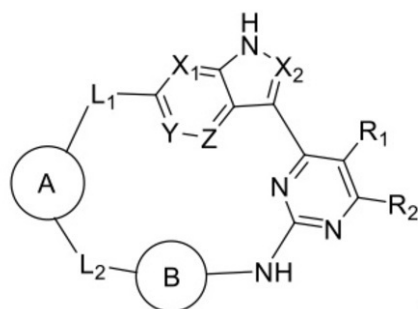
上記各基において、前記 C_0-6 アルキレン基の任意の同じ炭素原子上の2個の水素原子は、3~7員炭素環又は3~7員複素環スピロ環で同時に置換されてもよく、

上記各基において、前記 C_1-6 アルキレン基の任意の同じ炭素原子上の2個の水素原子は、3~7員炭素環又は3~7員複素環スピロ環で同時に置換されてもよい。))

【請求項2】

前記式(A)の化合物は式(I-A)の化合物であり、

【化3】



式(I-A)

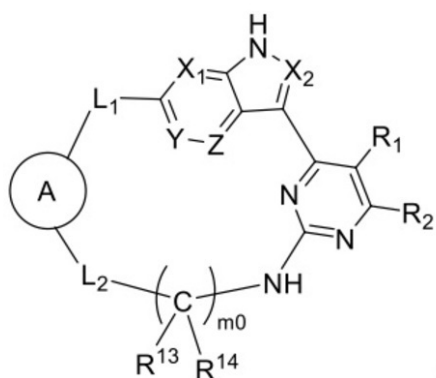
ただし、 X_1 、Y、Z、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環A、環Bはそれぞれ請求項

1 に定義される通りであり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (I-B) の化合物であり、

【化 4】



式 (I-B)

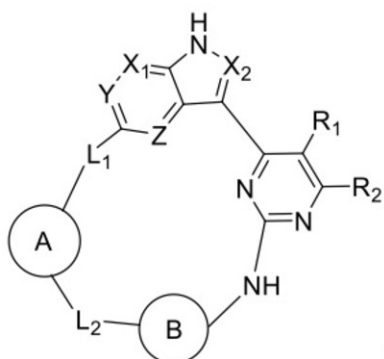
10

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (A1) の化合物であり、

【化 5】



式 (A1)

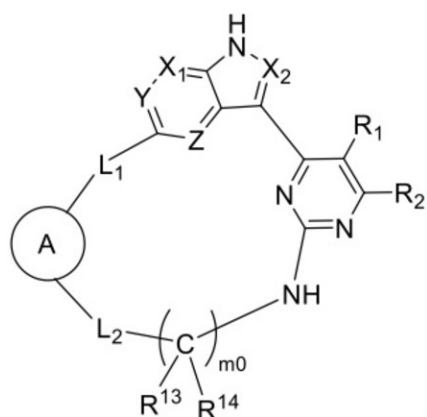
30

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (A2) の化合物であり、

【化 6】



式 (A2)

40

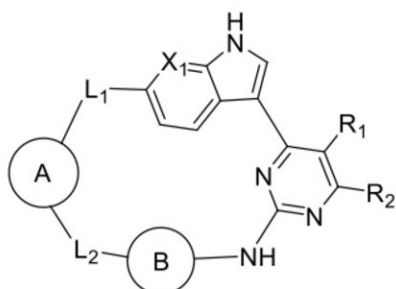
50

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 である、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記式 (A) の化合物は式 (II-A) の化合物であり、

【化 7】



式 (II-A)

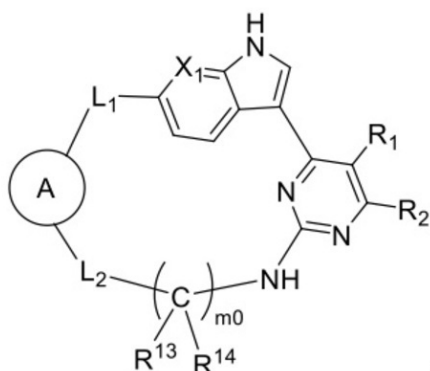
10

ただし、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B、 X_1 はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (II-B) の化合物であり、

【化 8】



式 (II-B)

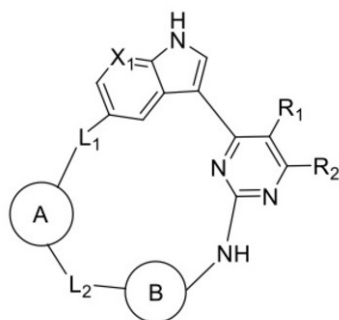
30

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (A3) の化合物であり、

【化 9】



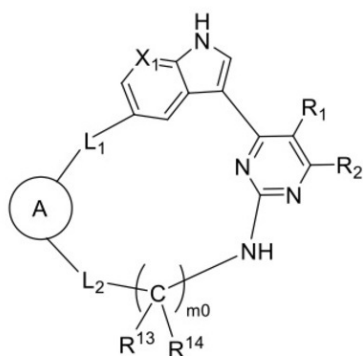
式 (A3)

40

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、

50

又は
前記式 (A) の化合物は式 (A 4) の化合物であり、
【化 1 0】



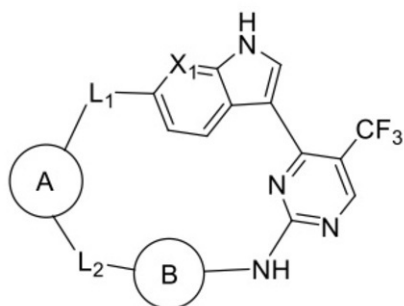
式 (A 4)

10

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

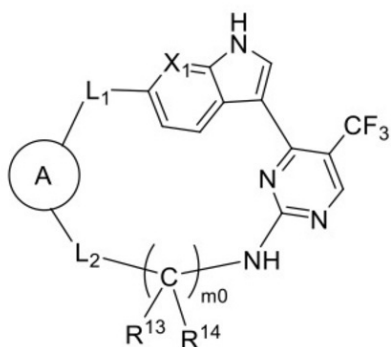
前記式 (A) の化合物は式 (I I I - A) の化合物であり、
【化 1 1】



式 (I I I - A)

30

ただし、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B、 X_1 はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、
又は
前記式 (A) の化合物は式 (I I I - B) の化合物であり、
【化 1 2】



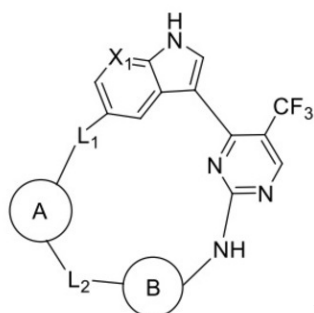
式 (I I I - B)

40

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、
又は
前記式 (A) の化合物は式 (A 5) の化合物であり、

50

【化 1 3】



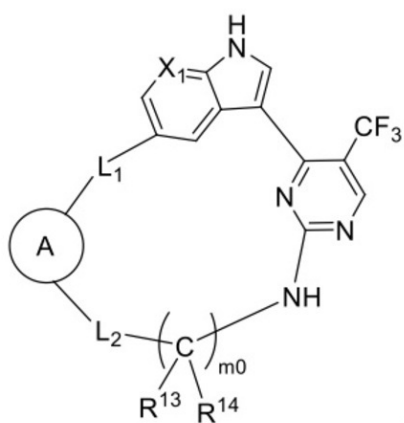
式 (A 5)

10

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、
又は

前記式 (A) の化合物は式 (A 6) の化合物であり、

【化 1 4】



式 (A 6)

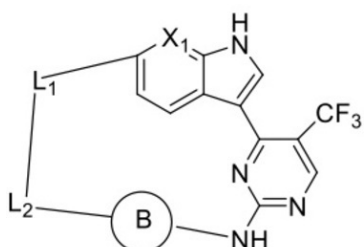
20

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

30

又は、前記式 (A) の化合物は式 (IV-a) の化合物であり、

【化 1 5】



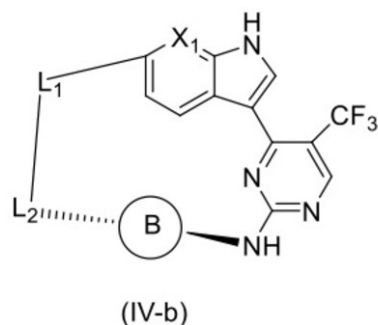
(IV-a)

40

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 B はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、
又は、前記式 (A) の化合物は式 (IV-b) の化合物であり、

50

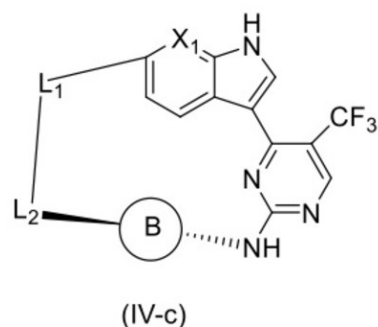
【化 1 6】



10

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 B はそれぞれ請求項 1 に定義される通りであり、

【化 1 7】



20

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 B はそれぞれ請求項 1 に定義される通りである、ことを特徴とする請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

環 A は、無し、又は環 A は、シクロブタン環、シクロペンチル環、シクロヘキサン環、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環、ピリジン環からなる群から選択され、環 A は、非置換であるか、又は S 1 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されている、ことを特徴とする請求項 1 ～ 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6】

環 B は、シクロブタン環、シクロペンチル環、シクロヘキサン環、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環からなる群から選択され、環 B は、非置換であるか、又は S 1 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されている、ことを特徴とする請求項 1 ～ 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X_1 は、N 又は C (R_4) であり、 R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 $-S(O)_2CH_3$ 又は $-P(O)(CH_3)_2$ である、ことを特徴とする請求項 1 ～ 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 8】

前記化合物は表 (I) から選択される、ことを特徴とする請求項 1 ～ 4 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 10】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩又は請求項 9 に記載の医薬組成物の、CDK7 関連疾患を予防及び／又は治療するための薬物の調製

50

における用途。

【請求項 1 1】

請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩又は請求項 9 に記載の医薬組成物の、CDK 7 阻害剤の調製における用途。

【請求項 1 2】

前記 CDK 7 関連疾患は、増殖性疾患（腫瘍又は癌など）、感染症、免疫疾患、自己免疫疾患及び炎症性疾患である、ことを特徴とする請求項 1 1 に記載の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

10

関連出願の相互参照

本発明は、出願日 2021 年 12 月 22 日の中国特許出願 CN 20211158382.8、出願日 2022 年 01 月 27 日の中国特許出願 CN 202210098381.6、出願日 2022 年 05 月 23 日の中国特許出願 CN 202210562007.7、出願日 2022 年 12 月 07 日の中国特許出願 CN 202211568373.X の優先権を主張している。本願は、上記の中国特許出願の一部又は全部を引用している。

【背景技術】

【0002】

本発明は医薬分野に属し、具体的にはピリミジン複素環式化合物、その調製方法及び医薬用途に関する。

20

【0003】

サイクリン依存性キナーゼ（CDK）／サイクリン複合体は、RNA ポリメラーゼ II 転写機構の保存的成分として同定される。現在、哺乳類 CDK が 20 種類が知られている。哺乳類 CDK の中で、CDK 7 は確実なキナーゼ活性を持っており、且つ CDK 7 だけが細胞周期の進行と転写を調節する 2 重の機能を持っている。そのサイトゾル内には、CDK 7 が、ヘテロ三量体複合体として存在し、且つ CDK 1 / 2 / 4 / 6 活性キナーゼ（CAK）として作用すると考えられている。それにより、CDK 7 による CDK 1 / 2 / 4 / 6 における保守残基のリン酸化は、CDK の完全な触媒活性と細胞周期の進行に必要である。細胞核においては、CDK 7 は RNA ポリメラーゼ II 転写因子複合体のキナーゼコアを形成し、遺伝子転写の開始に必要なステップである RNA ポリメラーゼ II の C-末端ドメイン（CTD）のリン酸化を担っている。CDK 7 の 2 つの機能（つまり CAK 及び CTD リン酸化）は、細胞増殖、細胞周期、及び転写の重要な面をサポートする。

30

【0004】

CDK 7 は全体的な転写調節因子として、多くの疾患や症候群の治療標的として機能することができる。CDK 7 は転写調節領域において複数の転写因子、補因子、クロマチン調節因子及び非コード RNA と相互作用して転写を調節することができる。これらの転写因子、補因子、クロマチン調節因子又は非コード RNA の突然変異は、癌、自己免疫疾患、神経障害、発達症候群、糖尿病、心血管疾患及び肥満症等の疾患を引き起こす可能性がある。これらの転写因子の一部は、RNA ポリメラーゼ II を介した転写開始と伸長を制御することができ、且つそれらの発現や機能が変化すると、攻撃的な腫瘍細胞（例えば、c-Myc による）又は特定の形態の自体免疫性（例えば、AIRE による）が発生する可能性がある。従って、CDK 7 キナーゼは、全体の転写プロセスを調節することによって腫瘍に関連する特定の転写因子の異常発現を促進し、及び重要な細胞周期キナーゼのリン酸化を調節することによって腫瘍の発展を促進することができる。さらに重要なことは、CDK 7 は、癌細胞における他のハウスキーピング遺伝子に比べて、発癌性転写因子の発現をより顕著に調節することである。CDK 7 の阻害は、特定の癌遺伝子とハウスキーピング遺伝子の転写に異なる影響を与えることができるため、治療ウィンドウを確保することができる。CDK 7 を介したリン酸化修飾を調節して転写調節と細胞周期調節を行うことにより、癌を含む異常増殖疾患の治療に使用できる。CDK 7 は、転写の全体的な調節因子として、炎症、HIV、EBV 等のウイルス複製、癌、及び心肥大等の疾患を治

40

50

療するための治療標的としても機能することができる。

【0005】

C D Kファミリーメンバーのキナーゼドメインの高い配列及び構造的類似性は、C D K 7選択的阻害剤の発見を妨げる。従って、選択的C D K 7阻害剤の開発は、臨床応用に対して重要な価値がある。

【発明の概要】

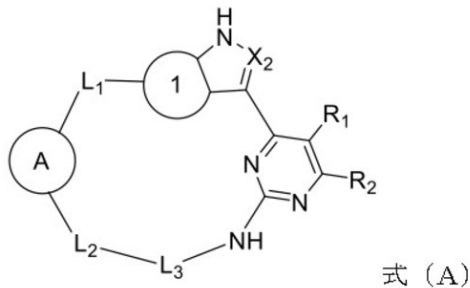
【0006】

本発明の第1態様は、式(A)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0007】

10

【化1】

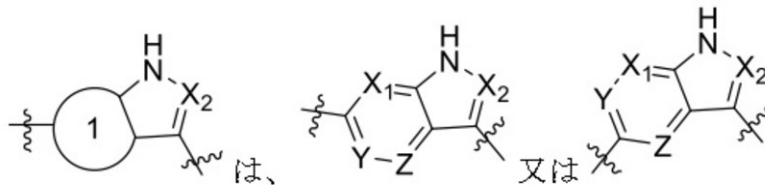


20

(ただし、

【0008】

【化2】



30

であり、

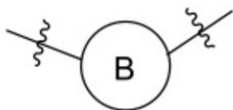
環Aは、無し、又は環Aは、3～14員炭素環、3～14員複素環、5～12員ヘテロアリール基、C₅₋₁₂アリール基からなる群から選択され、環Aは、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、前記3～14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

L₃は、無し、C₁₋₆アルキレン基、C₂₋₆アルケニレン基又は環B（構造が

【0009】

【化3】

40



である)であり、前記C₁₋₆アルキレン基の1、2、3、4又は5個の水素原子はそれぞれ独立してR¹³で置換されてもよく、前記C₂₋₆アルケニレン基の1、2、3、4又は5個の水素原子はそれぞれ独立してR¹³で置換されてもよく、

環Bは、3～14員炭素環、3～14員複素環、5～12員ヘテロアリール基、C₅₋₁₂アリール基からなる群から選択され、環Bは、非置換であるか、又はS1群から選択

50

される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、前記3～14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

L_1 は、無し、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 $-O-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-C=N-$ 、 C_{5-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)-NR^{10}-$ 又は $-NR^{10}-C(O)-$ であり、前記 C_{1-6} アルキレン基の1、2、3、4又は5個の水素原子はそれぞれ独立して R^{13} で置換されてもよく、前記 C_{2-6} アルケニレン基の1、2、3、4又は5個の水素原子はそれぞれ独立して R^{13} で置換されてもよく、前記5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記 C_{5-12} アリール基、5～12員ヘテロアリール基は、それぞれ独立して非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、

L_2 は、

$-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m1}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m1}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-(3\sim7\text{員炭素環})_{m4}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-(3\sim7\text{員炭素環})_{m4}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-(3\sim7\text{員複素環})_{m4}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-(3\sim7\text{員複素環})_{m4}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}C(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}C(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-OC(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-OC(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、
 $-(O)_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-(CH=CH)_{m7}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}-$ 、

10

20

30

40

50

$-(NR^{11})_{m2}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-(CH=CH)_{m7}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-(NR^{12})_{m3}$ - からなる群から選択され、

R^{10} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基、重水素化 C_{1-6} アルキル基、 $-3\sim 7$ 員炭素環基、 $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C(O)-C_{1-4}$ アルキル- C_{1-6} アルコキシ基、 $-C(O)-3\sim 7$ 員炭素環基、 $-C_{1-4}$ アルキル-ヒドロキシ基、 $-C_{1-4}$ アルキル-シアノ基、 $-C_{1-4}$ アルキル- C_{1-6} アルコキシ基、 $-C_{1-4}$ アルキル- $NHC(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-4}$ アルキル- $NHC(O)-C_{1-4}$ アルキル- C_{1-6} アルコキシ基、 $-C_{1-4}$ アルキル- $NHC(O)-3\sim 7$ 員炭素環基又は $-C_{1-4}$ アルキル- NRR' であり、

$3\sim 7$ 員複素環基は、それぞれ独立して、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を有し、前記 $3\sim 7$ 員炭素環は、それぞれ独立して非置換であるか、又は $S1$ 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、

$3\sim 7$ 員炭素環基は、それぞれ独立して非置換であるか、又は $S1$ 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、

R^{11} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基又は重水素化 C_{1-6} アルキル基であり、

R^{12} は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基又は重水素化 C_{1-6} アルキル基であり、

R^{13} は、それぞれ独立して、水素、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 $-3\sim 7$ 員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-ヒドロキシ基又は $-C_{0-6}$ アルキレン-シアノ基であり、

R^{14} は、それぞれ独立して、水素、シアノ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルコキシ基、 $-3\sim 7$ 員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-ヒドロキシ基又は $-C_{0-6}$ アルキレン-シアノ基であり、

$m1$ は、それぞれ独立して、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

$m2$ は、それぞれ独立して、0 又は 1 であり、

$m3$ は、それぞれ独立して、0 又は 1 であり、

$m4$ は、それぞれ独立して、1 又は 2 であり、

$m5$ は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

$m6$ は、それぞれ独立して、0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

$m7$ は、それぞれ独立して、1 又は 2 であり、

R_1 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又は $3\sim 14$ 員炭素環基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 $3\sim 14$ 員炭素環基は、独立して非置換であるか、又はオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、

R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又は $3\sim 14$ 員炭素環基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 $3\sim 14$ 員炭素環基は、独立して非置換であるか、又はオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基からなる群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、

X_2 は、N 又は $C(R_3)$ であり、

X_1 は、N 又は $C(R_4)$ であり、

Y は、N 又は $C(R_4)$ であり、

Z は、N 又は $C(R_3)$ であり、

各 R_3 は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基又はハロゲン化 C_{1-6} アルキル基であり、

各 R_4 は、独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-C_{2-4}$ アルケニレン-フェニル基、 $-C_{2-4}$ アルキニレン-フェニル基、 $-S(O)-OH$ 、 $-S(O)_2-OH$ 、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル基)、 C_{1-6} アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル基、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- C_5-12 アリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-3~14$ 員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-5~12$ 員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- C_5-12 アリール基、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 C_{0-6} アルキレン基、 C_{2-4} アルケニレン基、3~14員炭素環基、3~14員複素環基、5~12員ヘテロアリール基、 C_5-12 アリール基は、独立して、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、前記3~14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記5~12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、

前記S1群の基は、オキソ基、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- C_5-12 アリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-3~14$ 員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-5~12$ 員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員炭素環基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-3~14員複素環基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-5~12員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- C_5-12 アリール基、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル基を含み、

R、R'は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-6} アルキル基又は重水素化 C_{1-6} アルキル基であり、又はR、R'は、それらに結合する窒素原子と共に3~14員複素環基又は5~12員ヘテロアリール基を構成してもよく、前記複素環基、ヘテロアリール基は、それぞれ独立して、既存の窒素原子に加えて、N、O、Sから選択される0、1又は2個のヘテロ原子を含み、

上記各基において、前記 C_{0-6} アルキレン基の任意の同じ炭素原子上の2個の水素原子は、3~7員炭素環又は3~7員複素環スピロ環で同時に置換されてもよく、

上記各基において、前記 C_{1-6} アルキレン基の任意の同じ炭素原子上の2個の水素原子は、3~7員炭素環又は3~7員複素環スピロ環で同時に置換されてもよい。

[0010]

いくつかの実施形態では、 R_1 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基又は3～7員炭素環基であり、前記 C_{1-4} アルキル基、3～7員炭素環基は、独立して非置換であるか、又はオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基からなる群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されている。

【0011】

いくつかの実施形態では、 R_1 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基（メチル基など）、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基（トリフルオロメチル基など）、3～7員炭素環基又はハロゲン化3～7員炭素環基である。

【0012】

いくつかの実施形態では、 R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基又は3～7員炭素環基であり、前記 C_{1-4} アルキル基、3～7員炭素環基は、独立して非置換であるか、又はオキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン、 C_{1-3} アルキル基、ハロゲン化 C_{1-3} アルキル基からなる群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されている。

【0013】

いくつかの実施形態では、 R_2 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 C_{1-4} アルキル基（メチル基など）、ハロゲン化 C_{1-4} アルキル基（トリフルオロメチル基など）、3～7員炭素環基又はハロゲン化3～7員炭素環基である。

【0014】

いくつかの実施形態では、 X_1 はNである。

【0015】

いくつかの実施形態では、 X_1 はC(R_4)であり、 R_4 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、 $-C_{2-4}$ アルケニレン-フェニル基、 $-C_{2-4}$ アルキニレン-フェニル基、 $-S(O)-OH$ 、 $-S(O)_2-OH$ 、 $-S-(C_{1-6}$ アルキル基)又は R_8 であり、 R_8 は、 C_{1-6} アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{1-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3～14員炭素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-3～14員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン-5～12員ヘテロアリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- C_{5-12} アリール基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-3～14$ 員複素環基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-5～12$ 員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- $O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-3～14員炭素環基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-3～14員複素環基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン-5～12員ヘテロアリール基、 $-O-C_{0-6}$ アルキレン- C_{5-12} アリール基、 $-S(O)-C_{1-6}$ アルキル基であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 C_{0-6} アルキレン基、 C_{2-4} アルケニレン基、3～14員炭素環基、3～14員複素環基、5～12員ヘテロアリール基、 C_{5-12} アリール基は、独立して、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、前記3～14員複素環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、前記5～12員ヘテロアリール基は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2、3又は4個のヘテロ原子を有し、 R 、 R' 、S1群の基は上記で定義した通りである。

【0016】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 X_1 は $C(R_4)$ であり、 R_4 は、 $-C_{0-6}$ アルキレン- NRR' 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)OH$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $C(O)-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $NR-S(O)_2-NRR'$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)又は $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 C_{0-6} アルキレン基は、独立して、非置換であるか、又は S_1 群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、 R 、 R' 、 S_1 群の基は上記で定義した通りである。

10

【0017】

いくつかの実施形態では、 X_1 は $C(R_4)$ であり、 R_4 は、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)又は $-C_{0-6}$ アルキレン- $P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ であり、前記 C_{1-6} アルキル基、 C_{0-6} アルキレン基は、独立して、非置換であるか、又は S_1 群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、 S_1 群の基は上記で定義した通りである。

【0018】

いくつかの実施形態では、 X_1 は $C(R_4)$ であり、 R_4 は、 $-P(O)O-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ 、 $-P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基)($O-C_{1-6}$ アルキル基)又は $-P(O)-(C_{1-6}$ アルキル基) $_2$ であり、前記 C_{1-6} アルキル基は、独立して、非置換であるか、又は S_1 群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、 S_1 群の基は上記で定義した通りである。

20

【0019】

いくつかの実施形態では、 X_1 は $C(R_4)$ であり、 R_4 は、水素、ハロゲン又はシアノ基である。

【0020】

いくつかの実施形態では、 X_1 は $C(R_4)$ であり、 R_4 は、 $-P(O)O-(CH_3)_2$ 、 $-P(O)-(CH_3)(O-CH_3)$ 又は $-P(O)-(CH_3)_2$ である。

30

いくつかの実施形態では、 X_2 は $C(R_3)$ であり、 R_3 は水素である。

いくつかの実施形態では、 Y は $C(R_4)$ であり、 R_4 は水素である。

いくつかの実施形態では、 Z は $C(R_3)$ であり、 R_3 は水素である。

【0021】

本明細書で言及されるように、 C_{0-6} アルキレン基又は C_{0-6} アルキレン基における、同じ炭素原子上の2個の水素原子が、3～7員炭素環又は3～7員複素環スピロ環で同時に置換されることは、該炭素原子上の2個の水素原子が二価の置換基で置換された後、該二価の置換基が該炭素原子と共に3～7員炭素環又は3～7員複素環を形成することを意味する。例えば、 $-CH_2-$ の炭素原子上の2個の水素原子がシクロプロピルスピロ環で置換されることは、 $-CH_2-$ の炭素原子上の2個の水素原子が二価のエチル基（すなわち、エチリデン基）で置換された後、該エチリデン基が該炭素原子と共にシクロプロピル基を形成することを意味する。以下、同様である。

40

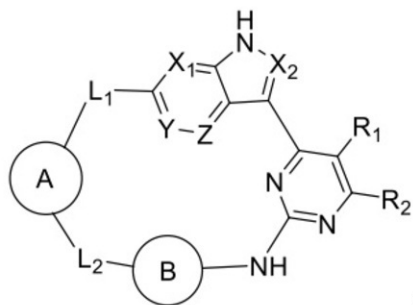
【0022】

いくつかの実施形態では、

前記式(A)の化合物は式(I-A)の化合物であり、

【0023】

【化 4】



式 (I-A)

10

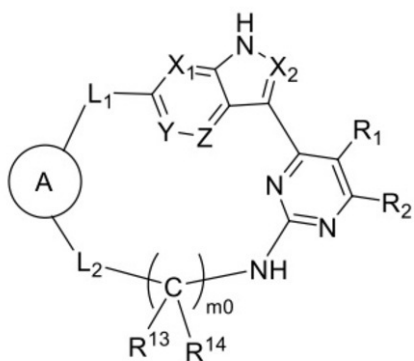
ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B は、それぞれ上記で定義した通りであり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (I-B) の化合物であり、

【0024】

【化 5】



式 (I-B)

20

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ上記で定義した通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

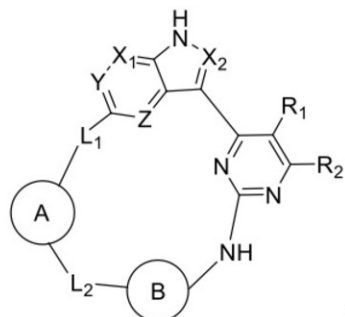
30

又は

前記式 (A) の化合物は式 (A1) の化合物であり、

【0025】

【化 6】



式 (A1)

40

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B は、それぞれ上記で定義した通りであり、

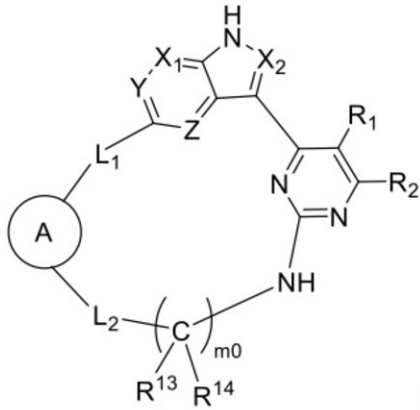
又は

前記式 (A) の化合物は式 (A2) の化合物であり、

【0026】

50

【化 7】



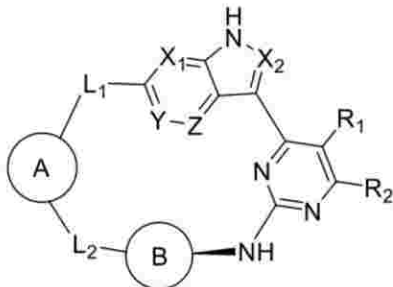
式 (A 2)

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ上記で定義した通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5又は6である。

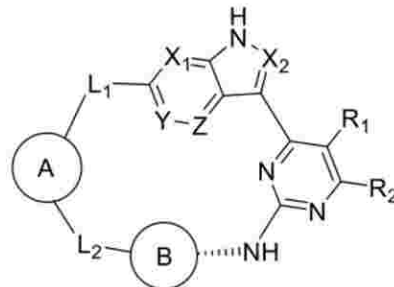
いくつかの実施形態では、前記式 (A) の化合物は、式 (I a) の化合物、式 (I b) の化合物、式 (I c) の化合物、式 (I d) の化合物、式 (I e) の化合物又は式 (I f) の化合物であり、

【0027】

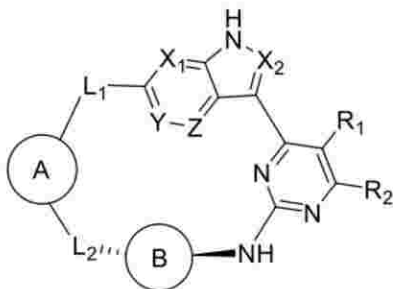
【化 8】



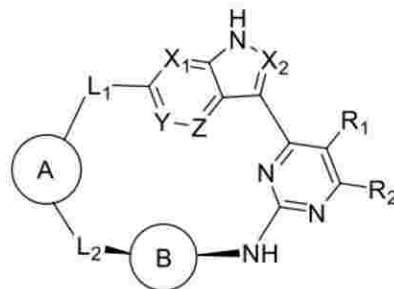
式 (I a)



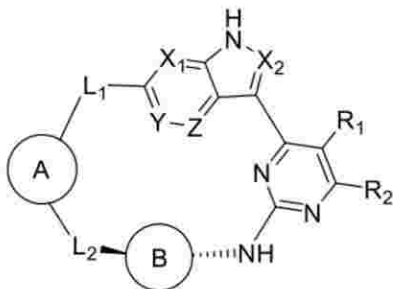
式 (I b)



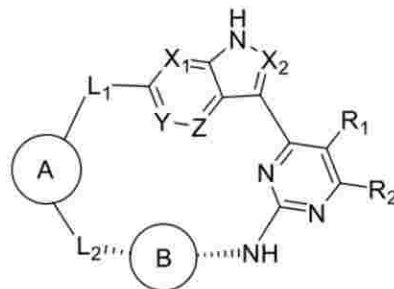
式 (I c)



式 (I d)



式 (I e)



式 (I f)

ただし、 X_1 、 Y 、 Z 、 X_2 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B は、それぞれ上記で定義した通りである。

いくつかの実施形態では、

10

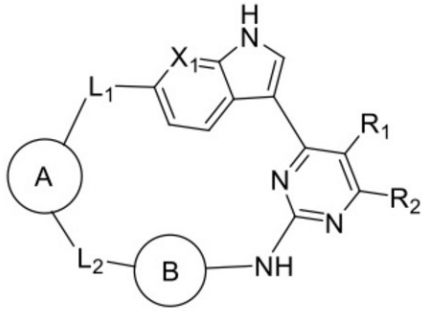
20

30

40

50

前記式 (A) の化合物は式 (II-A) の化合物であり、
 【0028】
 【化9】



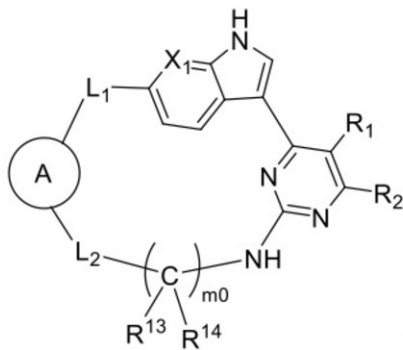
式 (II-A)

10

ただし、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B、 X_1 は、それぞれ上記で定義した通り
 であり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (II-B) の化合物であり、
 【0029】
 【化10】



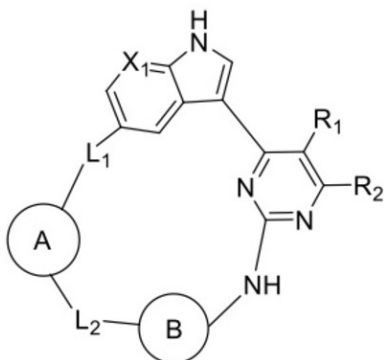
式 (II-B)

20

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ上記で定義
 した通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5又は6であり、

又は

前記式 (A) の化合物は式 (A3) の化合物であり、
 【0030】
 【化11】



式 (A3)

30

40

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B は、それぞれ上記で定義した通り
 であり、

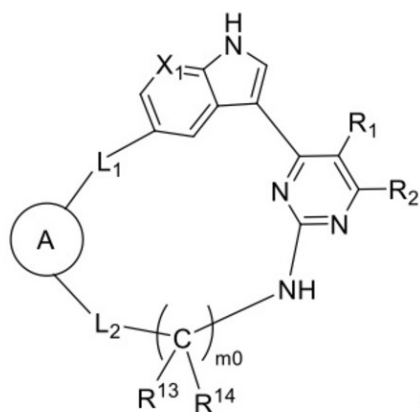
又は

50

前記式 (A) の化合物は式 (A 4) の化合物であり、

【0031】

【化12】



式 (A 4)

10

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ上記で定義した通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 である。

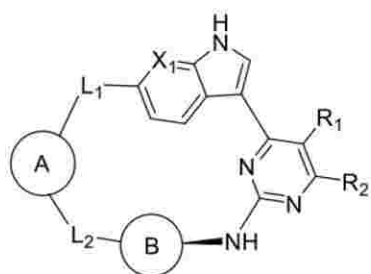
【0032】

いくつかの実施形態では、前記式 (A) の化合物は、式 (II a) の化合物、式 (II b) の化合物、式 (II c) の化合物、式 (II d) の化合物、式 (II e) の化合物又は式 (II f) の化合物であり、

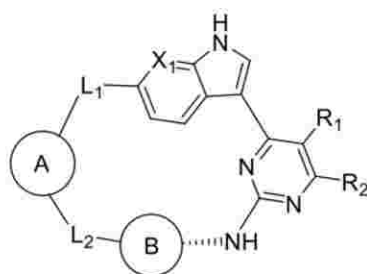
20

【0033】

【化13】

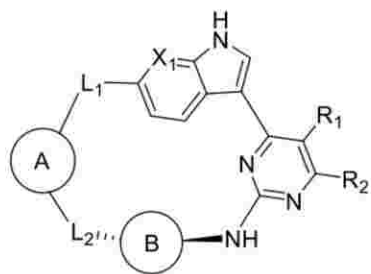


式 (II a)

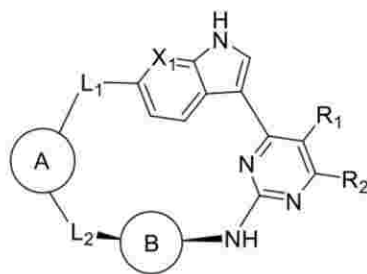


式 (II b)

30

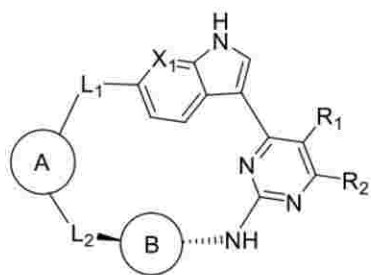


式 (II c)

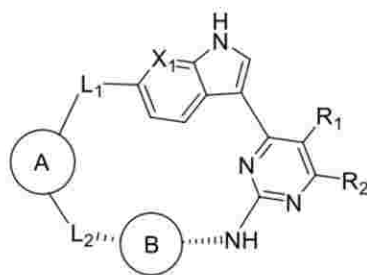


式 (II d)

40



式 (II e)



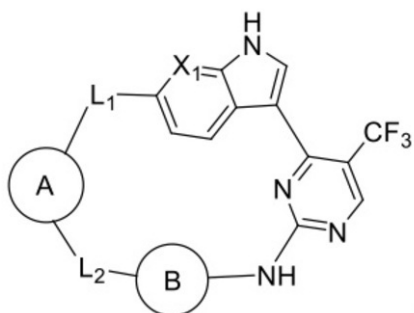
式 (II f)

ただし、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B は、それぞれ上記で定義した通りである。

いくつかの実施形態では、

50

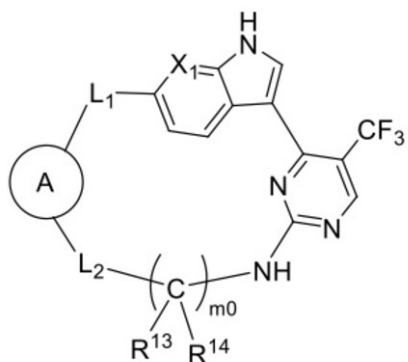
前記式 (A) の化合物は式 (III-A) の化合物であり、
 【0034】
 【化14】



式 (III-A)

10

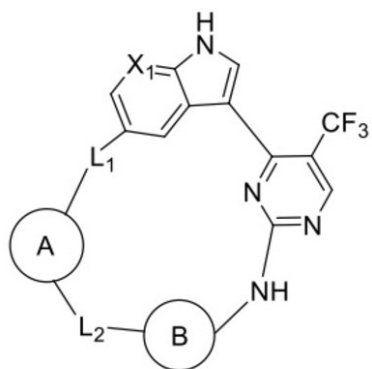
ただし、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B、 X_1 は、それぞれ上記で定義した通りであり、
 又は
 前記式 (A) の化合物は式 (III-B) の化合物であり、
 【0035】
 【化15】



式 (III-B)

20

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ上記で定義した通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 であり、
 又は
 前記式 (A) の化合物は式 (A5) の化合物であり、
 【0036】
 【化16】



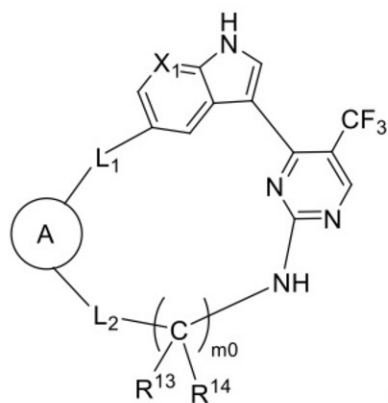
式 (A5)

40

ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B は、それぞれ上記で定義した通りであり、
 又は
 前記式 (A) の化合物は式 (A6) の化合物であり、
 【0037】

50

【化 1 7】



式 (A 6)

10

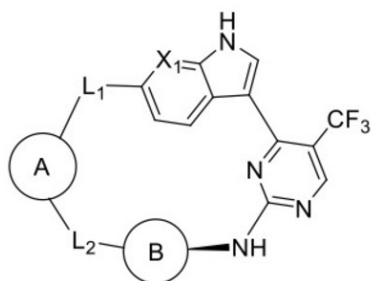
ただし、 X_1 、 L_1 、 L_2 、環 A、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ上記で定義した通りであり、 m_0 は、1、2、3、4、5 又は 6 である。

いくつかの実施形態では、前記式 (A) の化合物は、式 (III-1) の化合物又は式 (III-2) の化合物であり、

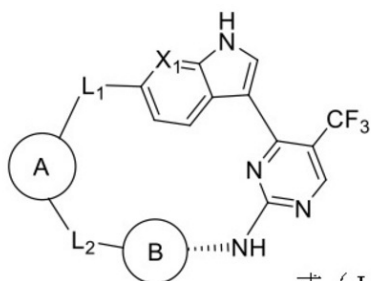
【0038】

【化 1 8】

20



式 (III-1)



式 (III-2)

30

ただし、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B、 X_1 は、それぞれ上記で定義した通りである。

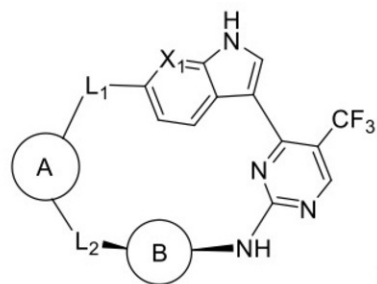
いくつかの実施形態では、前記式 (A) の化合物は、式 (III-a) の化合物、式 (III-b) の化合物、式 (III-c) の化合物又は式 (III-d) の化合物であり、

【0039】

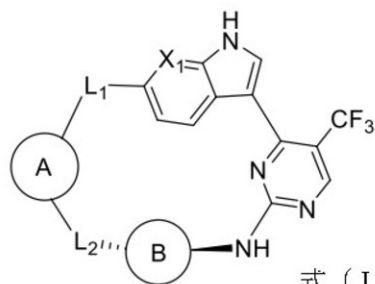
40

50

【化 1 9】

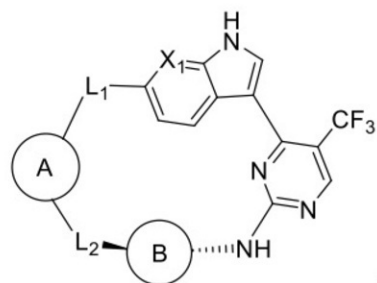


式 (I I I - a)

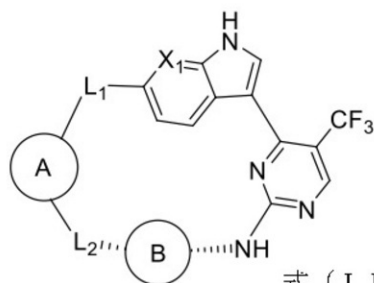


式 (I I I - b)

10



式 (I I I - c)



式 (I I I - d)

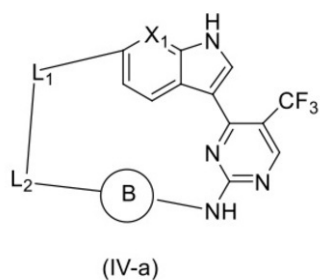
20

ただし、 L_1 、 L_2 、環 A、環 B、 X_1 は、それぞれ上記で定義した通りである。

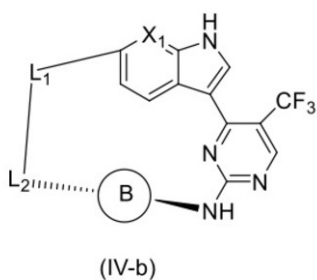
いくつかの実施形態では、前記式 (A) の化合物は、式 (I V - a) の化合物、式 (I V - b) の化合物又は式 (I V - c) の化合物であり、

【0040】

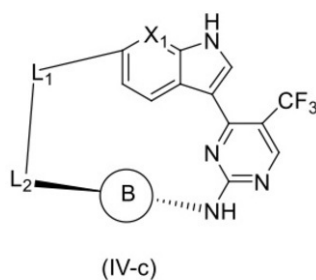
【化 2 0】



(IV-a)



(IV-b)



(IV-c)

30

ただし、 L_1 、 L_2 、環 B、 X_1 は、それぞれ上記で定義した通りである。

いくつかの実施形態では、環 A は、無し、又は環 A は、3～6員炭素環、3～6員複素環、5～6員ヘテロアリール基、フェニル基からなる群から選択され、前記環 A は、非置換であるか、又は OH、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲンから選択される 1、2 又は 3 個で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

40

【0041】

いくつかの実施形態では、環 A は、無し、又は環 A は、シクロブタン環、シクロペンチル環、シクロヘキサン環、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環からなる群から選択され、環 A は、非置換であるか、又は S 1 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0042】

いくつかの実施形態では、環 A は、無し、又は環 A は、シクロブタン環、シクロペンチル環、シクロヘキサン環、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピロール環、ピラ

50

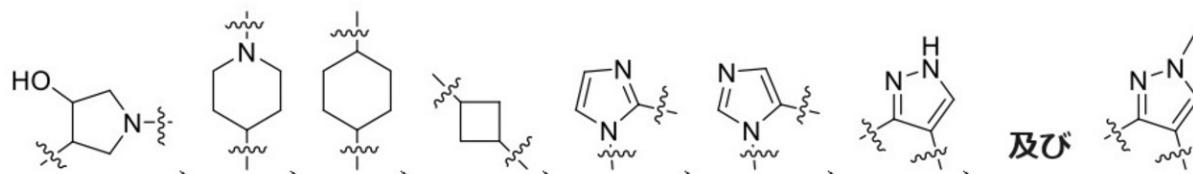
ゾール環、イミダゾール環からなる群から選択され、環 A は、非置換であるか、又は S 1 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、前記 S 群の基は、ヒドロキシ基、メチル基、ハロゲンを含み、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0043】

いくつかの実施形態では、環 A は、無し、又は環 A は、

【0044】

【化21】



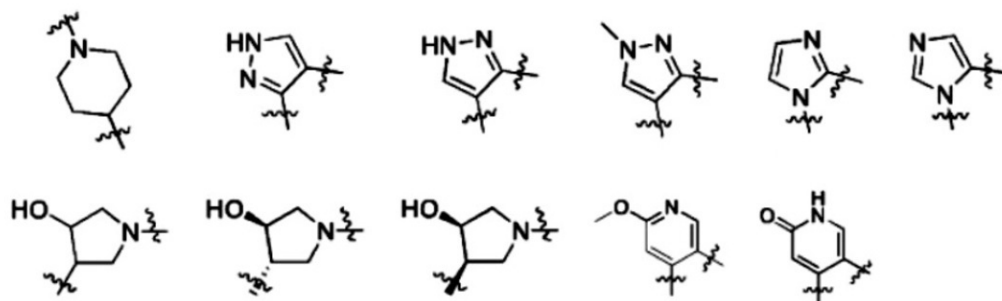
10

からなる群から選択され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

いくつかの実施形態では、環 A は、無し、又は環 A は、

【0045】

【化22】



20

からなる群から選択され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

いくつかの実施形態では、環 B は、3～6員炭素環、3～6員複素環からなる群から選択され、前記環 B は、非置換であるか、又は OH、C₁～6 アルキル基、ハロゲンから選択される 1、2 又は 3 個で置換され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0046】

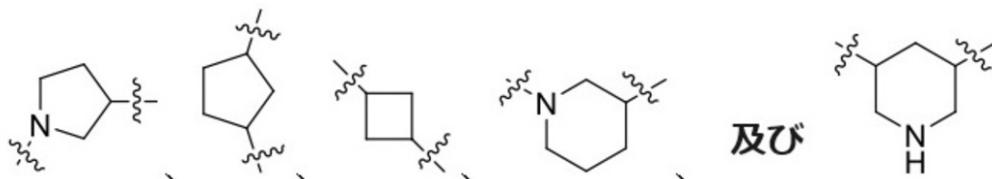
いくつかの実施形態では、環 B は、シクロブタン環、シクロペンチル環、シクロヘキサン環、ピペリジン環、ピペラジン環、テトラヒドロピロール環、ピラゾール環、イミダゾール環からなる群から選択され、環 B は、非置換であるか、又は S 1 群から選択される 1、2、3、4 又は 5 個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

30

いくつかの実施形態では、環 B は、

【0047】

【化23】



40

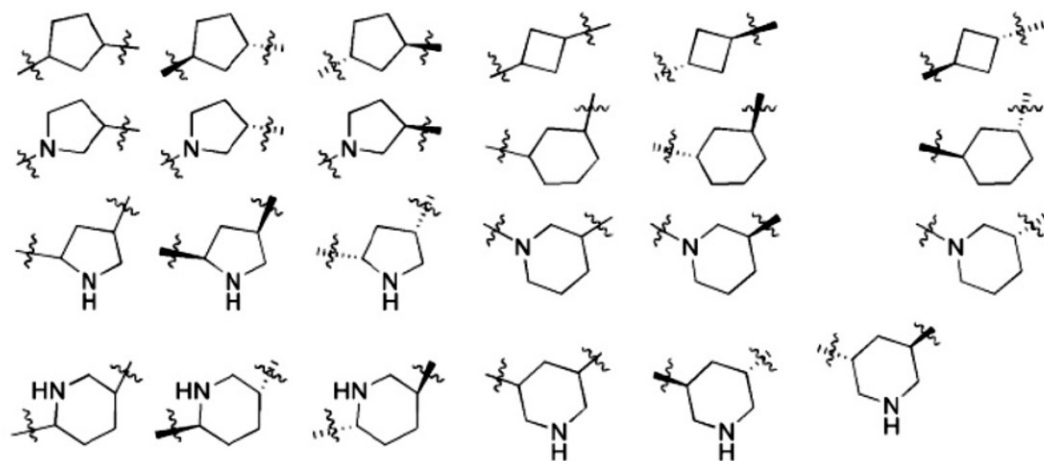
からなる群から選択され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

いくつかの実施形態では、環 B は、

50

【0048】

【化24】



10

からなる群から選択され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0049】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m1}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、各 R^{13} 、 R^{14} は、独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m1$ は、1、2、3、4、5又は6であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

20

【0050】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m1}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、各 R^{13} 、 R^{14} は、独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m1$ は、1、2、3、4、5又は6であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0051】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m1}-$ であり、 R^{11} は、水素又はメチル基であり、各 R^{13} 、 R^{14} は、独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m1$ は、1、2、3、4、5又は6であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

30

【0052】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m1}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、各 R^{13} 、 R^{14} は、独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m1$ は、1、2、3、4、5又は6であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m1}-$ であり、各 R^{13} 、 R^{14} は、独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m1$ は、1、2、3、4、5又は6であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

40

【0054】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-3\sim 7$ 員炭素環 $-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、前記3～7員炭素環は、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0055】

50

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-3\sim 7$ 員炭素環 $-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、前記3～7員炭素環は、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0056】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-3\sim 7$ 員炭素環 $-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、前記3～7員炭素環は、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されている。いくつかの実施形態では、前記3～7員炭素環は、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0057】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-3\sim 7$ 員複素環 $-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、前記3～7員複素環は、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0058】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-3\sim 7$ 員複素環 $-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、前記3～7員複素環は、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0059】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-3\sim 7$ 員複素環 $-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、前記3～7員複素環は、非置換であるか、又はS1群から選択される1、2、3、4又は5個の基で置換されており、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0060】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0061】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0062】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、

それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0063】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}C(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0064】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}C(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0065】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-NR^{10}C(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0066】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0067】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0068】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)NR^{10}-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 R^{10} は、水素又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0069】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0070】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0071】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0072】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-OC(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-OC(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0074】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-OC(O)-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0076】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

30

【0077】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-C(O)O-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-NR^{11}-(CR^{13}R^{14})_{m5}-CH=CH-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{11} 、 R^{12} は、独立して、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、 $m5$ は0、1、2、3又は4であり、 $m6$ は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0079】

いくつかの実施形態では、 L_2 は、 $-O-(CR^{13}R^{14})_{m5}-CH=CH-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、 R^{12} は、水素又はメチル基であり、 R^{13} 、 R^{14}

50

⁴は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、m₅は0、1、2、3又は4であり、m₆は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0080】

いくつかの実施形態では、L₂は、 $-(CR^{13}R^{14})_{m5}-CH=CH-(CR^{13}R^{14})_{m6}-NR^{12}-$ であり、R¹²は、水素又はメチル基であり、R¹³、R¹⁴は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン又はメチル基であり、m₅は0、1、2、3又は4であり、m₆は0、1、2、3又は4であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0081】

いくつかの実施形態では、前記S₁群の基は、オキソ基、ヒドロキシ基、シアノ基、ハロゲン、メチル基、エチル基、プロピル基を含み、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0082】

いくつかの実施形態では、前記3～7員炭素環は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0083】

いくつかの実施形態では、前記3～7員複素環は、アゼチジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロピロリル基、テトラヒドロフリル基、ピペリジニル基又はピペラジニル基であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0084】

いくつかの実施形態では、L₂は、

【0085】

10

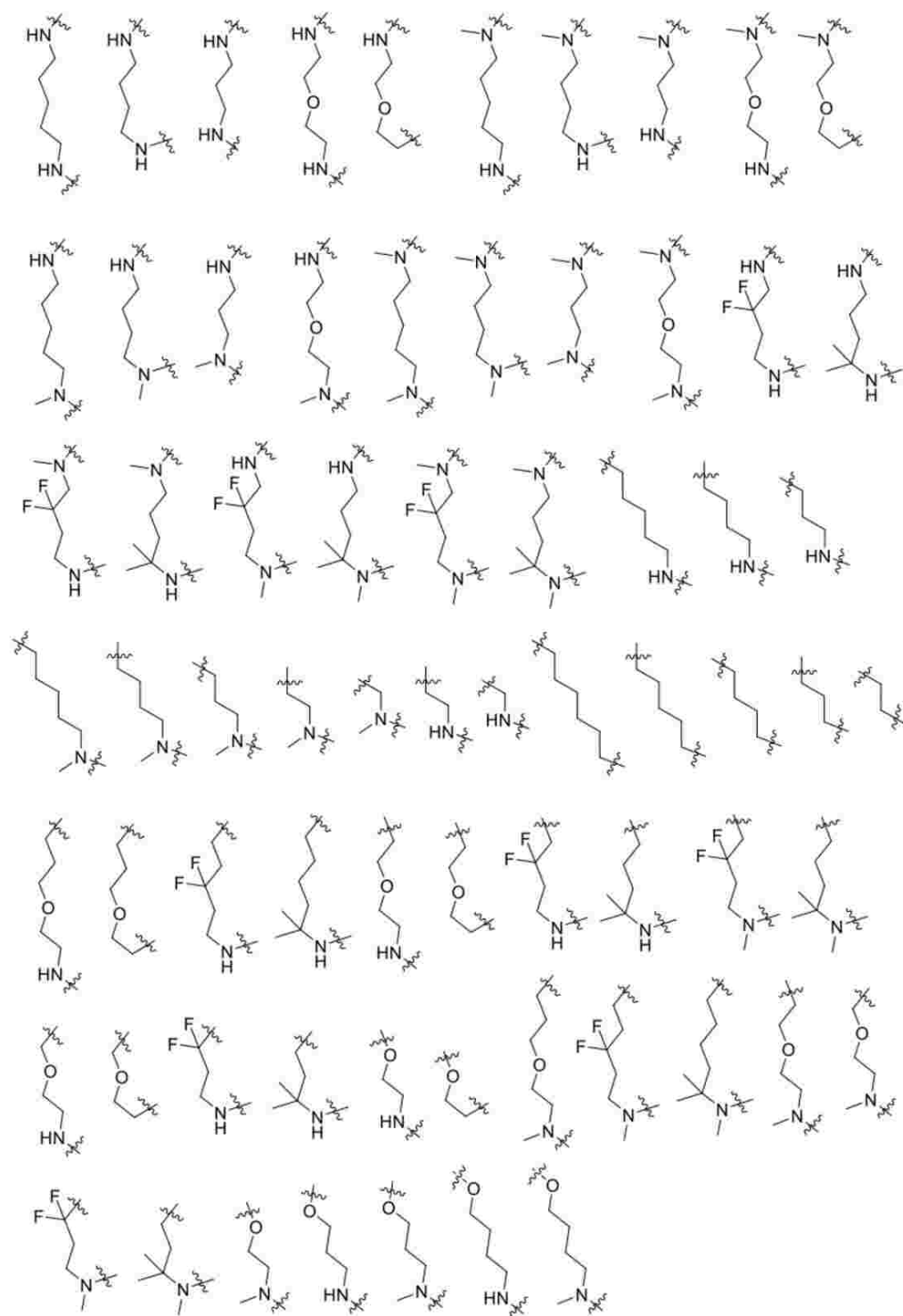
20

30

40

50

【化 2 5 - 1】



10

20

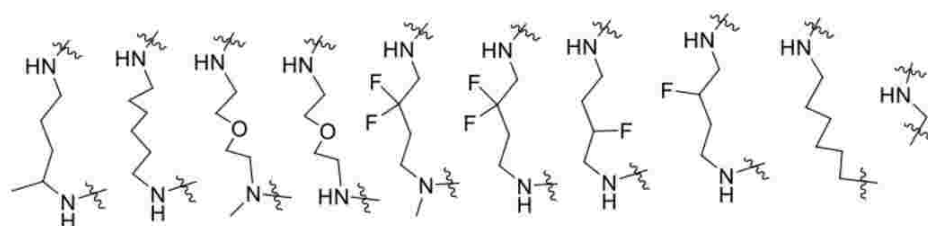
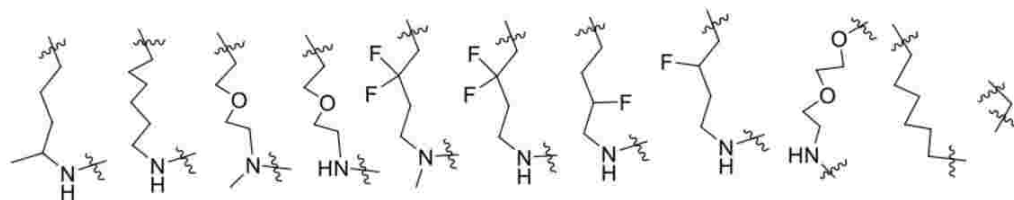
30

40

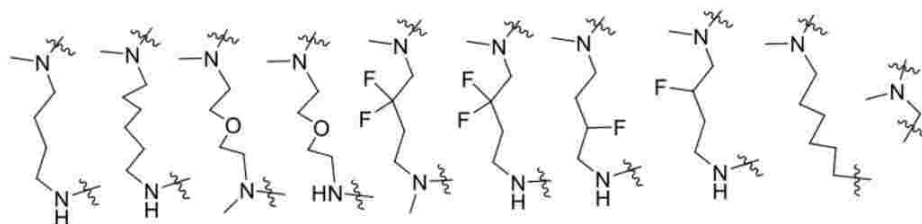
【0086】

50

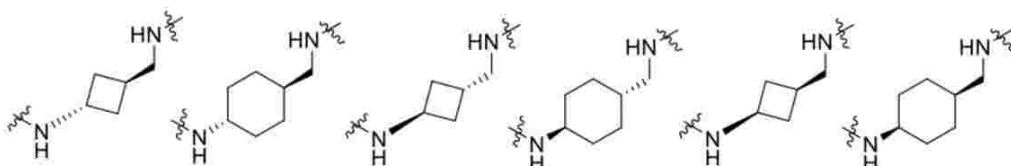
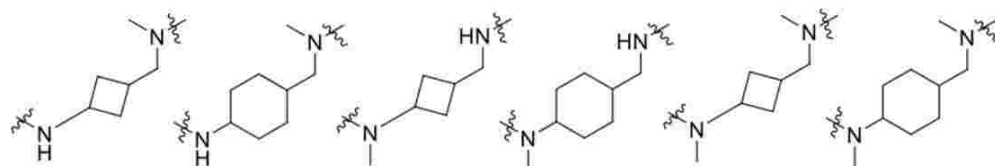
【化 2 5 - 2】



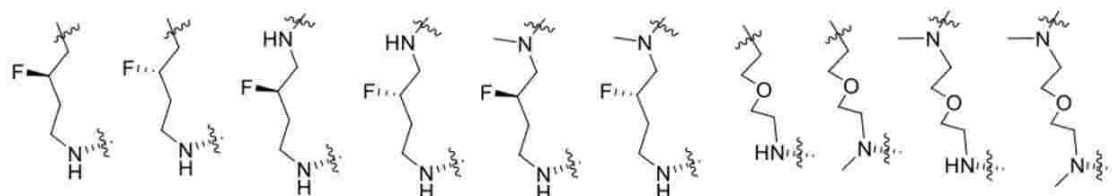
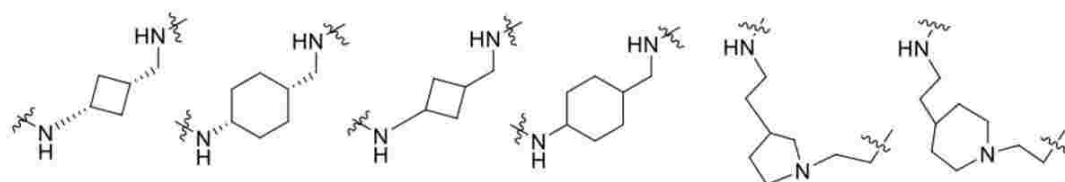
10



20



30



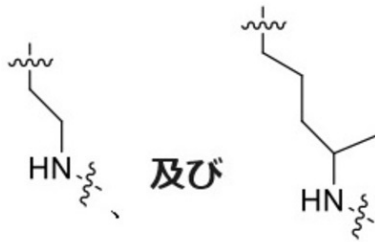
40

からなる群のうちの1つから選択され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

いくつかの実施形態では、 L_2 は、

【0087】

【化 2 6】



からなる群から選択され、残りの変数は本発明で定義される通りである。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、 L_1 は、無し、 $-O-$ 、 $-N(CH_3)-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C=N-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-NH-C(O)-$ 、 $-N(CH_3)-C(O)-$ 、 $-C(O)-N(CH_3)-$ 、 $-C(O)-NH-CH_2-$ 又は $-C(O)-NH-$ であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0089】

いくつかの実施形態では、 L_1 は、 $-N(CD_3)-$ 、 $-CH(CD_3)-$ 、 $-N(CD_3)-C(O)-$ 又は $-C(O)-N(CD_3)-$ であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

20

【0090】

いくつかの実施形態では、 X_1 は、N又はC(R_4)であり、 R_4 は、水素、ハロゲン、シアノ基、 $-S(O)_2CH_3$ 又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、残りの変数は本発明で定義される通りである。

【0091】

いくつかの実施形態では、式(A)の化合物は、以下の表(I)の化合物の1つから選択される。

【0092】

【表 1-1】

30

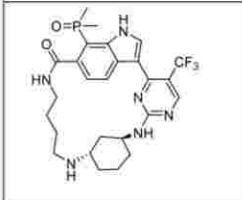
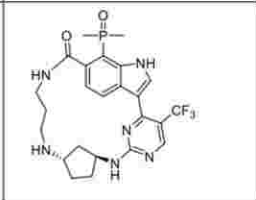
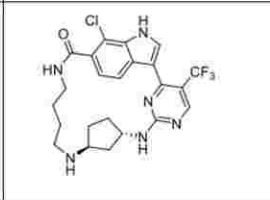
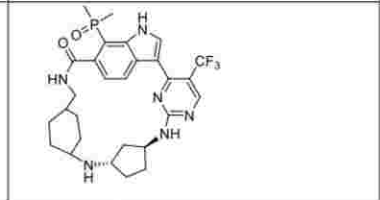
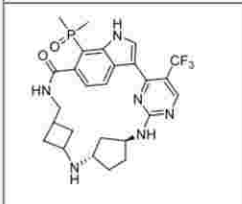
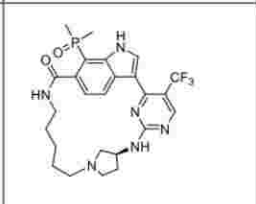
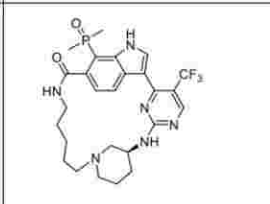
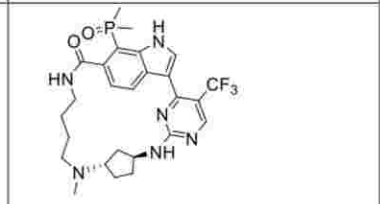
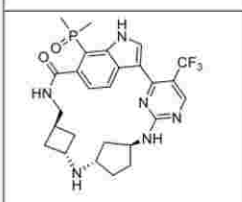
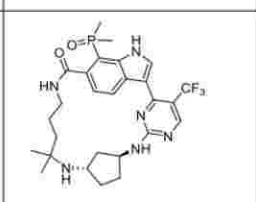
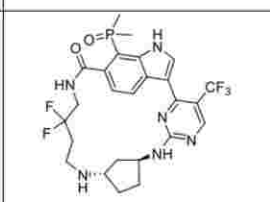
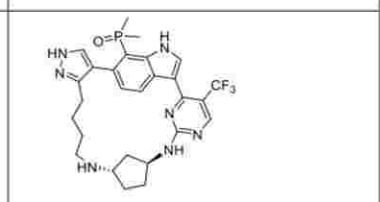
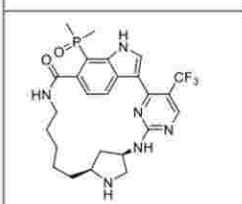
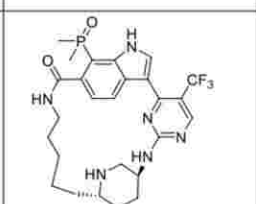
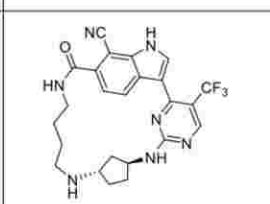
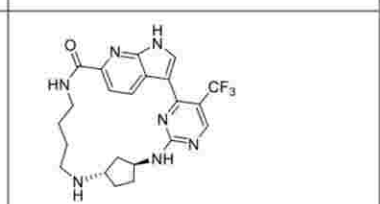
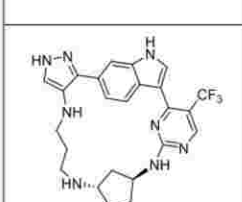
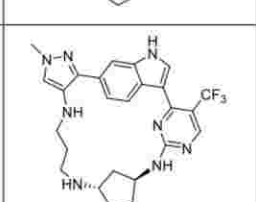
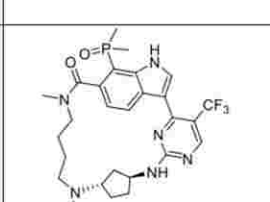
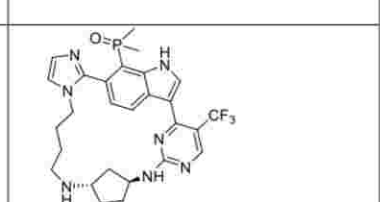
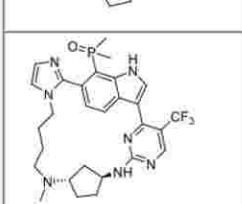
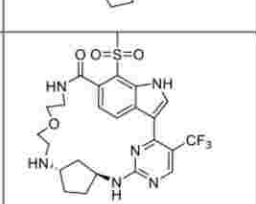
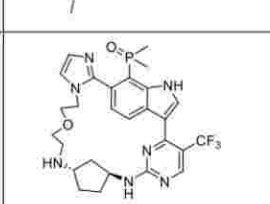
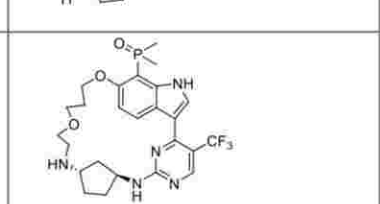
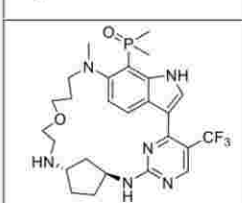
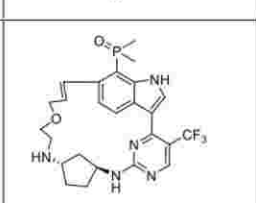
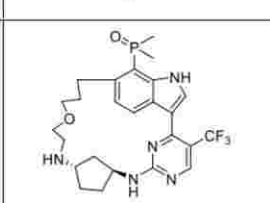
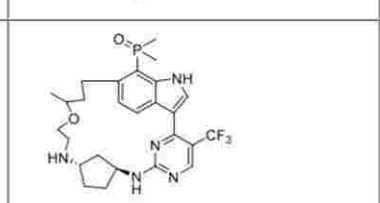
表 (I)

40

【0093】

50

【表 1 - 2】

【 0 0 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

10

20

30

40

【 0 0 9 5 】

50

【表 1 - 4】

10

20

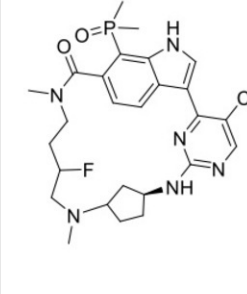
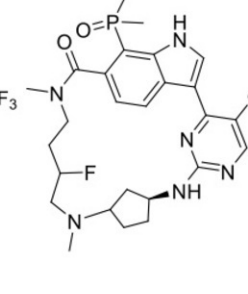
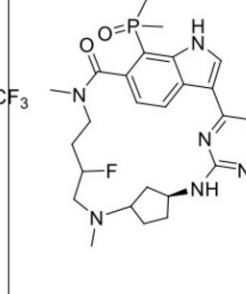
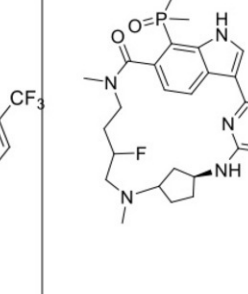
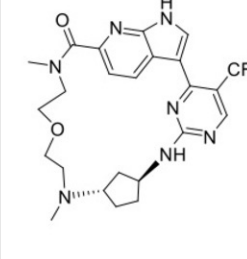
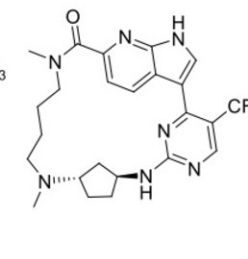
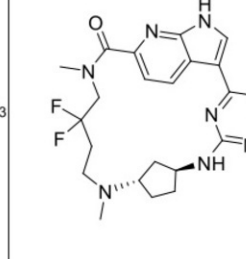
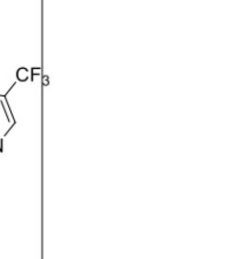
30

40

【 0 0 9 6 】

50

【表 1 - 5】

10

【0097】

本発明の第2態様は、第1態様に記載の化合物、その立体異性体、プロドラック又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

20

【0098】

本明細書で使用される場合、「本発明の活性物質」又は「本発明の化合物」という用語は、第1態様に記載の化合物、その立体異性体、プロドラック又はその薬学的に許容される塩を指す。

【0099】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」という用語は、有効量の本発明の活性物質を送達でき、活性物質の生物学的活性を妨げず、宿主又は被験体に有害な副作用を及ぼさない任意の製剤又は担体媒体を指す。代表的な担体は、水、油、野菜及びミネラル、クリーム基剤、ローション基剤、軟膏基剤等を含む。これらの基剤は、懸濁剤、増粘剤、浸透促進剤等を含む。それらの製剤は、化粧品又は局所用医薬品の分野の当業者に周知されている。

30

【0100】

前記医薬組成物は、経口投与、噴霧吸入、直腸内投与、経鼻投与、口腔投与、局所投与、非経口投与、例えば皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、髄腔内、心室内、胸骨内及び頭蓋内注射又は注入、又は埋め込まれたリザーバーの助けを借りた投与のいずれかを介して投与されてもよく、中でも経口投与、腹腔内投与又は静脈内投与が好ましい。経口投与の場合、本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤、水溶液又は水性懸濁液を含むがこれらに限定されない、経口的に許容できる任意の剤形に調製することができる。錠剤に使用される担体は、一般的に、乳糖及びコーンスターチを含み、ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤が添加されてもよい。カプセル剤に使用される希釈剤は、一般的に乳糖及び乾燥コーンスターチを含む。水性懸濁液製剤は、通常、活性成分を適切な乳化剤及び懸濁剤と混合して使用される。必要に応じて、上記の経口剤の形態に甘味剤、芳香剤又は着色剤を添加してもよい。局所投与の場合に、特に眼球、皮膚又は腸管下部等の容易に届く表面又は臓器の神経性疾患を治療するときに、本発明の化合物は、様々な疾患表面又は臓器に応じて、局所投与のための様々な剤形に調製されてもよい。眼球への局所投与の場合に、本発明の化合物は、マイクロ化懸濁液又は溶液の剤形に調製でき、使用される担体は特定のpHを有する等張滅菌生理食塩水であり、クロロベンジルアルコキシド等の保存剤が添加されても添加されなくてもよい。眼への使用の場合、化合物のは、ワセリン軟膏剤等の軟膏剤に調製されてもよい。皮膚への局所投与の場合に、本発明の化合物は、適切な軟膏剤、ロー

40

50

ション剤又はクリーム剤に調製されてもよく、活性成分は1種又は複数種の担体に懸濁又は溶解している。軟膏製剤に使用可能な担体は、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリプロピレンオキシド、乳化ワックス及び水を含むがこれらに限定されない。ローション剤又はクリーム剤に使用可能な担体は、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、ヘキサデケン芳香族アルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水を含むがこれらに限定されない。本発明の化合物は、滅菌注射剤形で投与されてもよく、滅菌注射水又は油懸濁液又は滅菌注射溶液を含む。使用可能な担体及び溶媒は、水、リンガー溶液及び等張塩化ナトリウム溶液を含む。また、モノグリセリド又はジグリセリド等の滅菌不揮発油も、溶媒又は懸濁媒体として使用できる。

10

【0101】

別の態様では、本発明は、第1態様に記載の化合物、その立体異性体、プロドラック又はその薬学的に許容される塩の、CDK7関連疾患を治療及び／又は予防するための薬物の調製における用途を提供する。

【0102】

別の態様では、本発明は、第1態様に記載の化合物、その立体異性体、プロドラック又はその薬学的に許容される塩の、癌を治療及び／又は予防するための薬物の調製における用途を提供する。

【0103】

別の態様では、本発明は、癌の治療方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の第1態様に記載の化合物、その立体異性体、プロドラック又はその薬学的に許容される塩、又はそれらの任意の組み合わせ、又は第2態様に記載の医薬組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

20

【0104】

別の態様では、本発明は、第1態様に記載の化合物、その立体異性体、プロドラック又はその薬学的に許容される塩の、CDK7阻害剤の調製における用途を提供する。

【0105】

いくつかの実施形態では、前記CDK7関連疾患は、増殖性疾患（腫瘍又は癌など）、感染症、免疫疾患、自己免疫疾患及び炎症性疾患である。

【0106】

いくつかの実施形態では、前記腫瘍又は癌は、固形腫瘍、血液腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、前記腫瘍又は癌は、黒色腫、骨癌（例えば、骨肉腫、ユーイング肉腫）、乳癌（例えば、ホルモン受容体陽性（HR+）乳癌（例えば、エストロゲン受容体陽性（ER+）又はプロゲステロン受容体陽性（PR+）乳癌）、ホルモン受容体陰性乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC、ER-／PR-／HER2-）、大腸癌、脳癌、肺癌（例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌）、膵臓癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、食道癌、胃癌、胆管癌、前立腺癌、肝癌、腎細胞癌、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、T-細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性骨髄性白血病（AML）、リンパ腫、多発性骨髄腫、膠芽腫、神経芽腫を含む。

40

【0107】

いくつかの実施形態では、前記感染症は、AIDS、コレラ、結膜炎、デング熱、脳炎、エンテロウイルス感染症（例えば、急性灰白髄炎、非急性灰白髄炎）、大腸菌感染症、口蹄疫、肝炎、带状疱疹、インフルエンザ、麻疹等を含む。

【0108】

いくつかの実施形態では、前記免疫疾患及び／又は自己免疫疾患は、喘息、糖尿病、リウマチ性疾患、AIDS、移植臓器及び組織の拒絶反応、鼻炎、慢性閉塞性肺疾患、骨粗鬆症、潰瘍性大腸炎、紅斑性狼瘡、アレルギー、関節リウマチ、重症筋無力症、クローン病、乾癬等を含む。

【0109】

50

いくつかの実施形態では、前記炎症性疾患は、中枢神経系（CNS）の炎症性疾患、炎症性リウマチ性疾患、血管の炎症性疾患、中耳の炎症性疾患、炎症性腸疾患、皮膚の炎症性疾患、ブドウ膜炎の炎症性疾患及び咽頭の炎症性疾患から選択される。

【0110】

本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、動物、特に哺乳動物、好ましくはヒトを指す。

【0111】

本明細書で使用される場合、「有効量」又は「治療有効量」という用語は、所望の効果を達成するのに十分な薬物又は薬剤の非毒性量を指す。本発明の実施形態では、本発明に従って患者を治療するときに、所与の薬物の量は、特定の投与計画、疾患又は病症のタイプ及びその重症度、治療を必要とする対象又は宿主の特異性（例えば、体重）等の様々な要因に決められるが、投与量は、使用される特定の薬物、投与方法、治療される病症、及び治療される対象又は宿主等の特定の周囲の状況に応じて、本分野で知られている方法によって日常的に決められてもよい。通常、成人の治療に使用される用量に関して、投与量は、典型的に0.02～5000mg／日、例えば、約1～1500mg／日の範囲となる。該必要な用量は、都合に応じて、単回投与するか、又は同時に（又は短時間で）投与するか、又は適切な間隔での分割投与、例えば、1日あたり2回、3回、4回、又はそれ以上の分割投与とすることができる。当業者であれば、上記で投与量の範囲が記載されているが、具体的な有効量が患者の状況に応じて医師の診断と組み合わせることで適切に調整できるのを理解できる。

【0112】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、医薬的に許容され、親化合物の薬理活性を有する本発明の化合物の塩を指す。この種類の塩は、無機酸（硝酸、リン酸、炭酸等）又は有機酸（プロピオン酸、カプロン酸、シピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、グルコン酸、ステアリン酸、ムコン酸等）との酸付加塩、又は親化合物に存在する酸性プロトンがアルカリ金属イオン又はアルカリ土類金属イオン等の金属イオンで置換されるときに形成される塩、又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、N-メチルグルカミン等の有機塩基に配位して形成される化合物を含む。本発明の薬学的に許容される塩は、酸基又は塩基を含む親化合物から通常の化学方法によって合成できる。一般的に、このような塩の調製方法は、水、有機溶媒又は両者の混合物中で、遊離酸又は塩基の形態であるこれらの化合物と、化学量論的量の適切な塩基又は酸とを反応させることによって調製される。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリル等の非水系媒体が好ましい。本発明による化合物は、塩の形態に加えて、プロドラッグの形態でも存在する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理的条件において容易に化学変化して本発明の化合物に変換される。さらに、プロドラッグは、インビボ環境において化学的又は生化学的方法で本発明の化合物に変換することができる。

【0113】

本明細書で使用される場合、「立体異性体」という用語は、立体配座異性体及び立体配置異性体を含み、立体配置異性体は主にシーストランス異性体及び光学異性体を含む。本発明に記載の化合物は、立体異性体の形態で存在してもよい。全ての可能な立体異性体形態を含み、シーストランス異性体、互変異性体、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、アトロプ異性体等を含むがこれらに限定されず、本発明に記載の化合物は、上記の立体異性体の任意の組み合わせ又は任意の混合物、例えば、メソマー、ラセミ体、同量のアトロプ異性体の混合物等の形態として存在してもよい。例えば、単一のエナンチオマー、単一のジアステレオ異性体又はこれらの混合物、又は単一のアトロプ異性体又はその混合物が挙げられる。本発明に記載の化合物がオレフィン二重結合を含む場合、特に断りのない限り、シス異性体及びトランス異性体、並びにそれらの任意の組み合わせを含む。本発明のアトロプ異性体は、分子内回転の束縛により生じた、軸性又は面性キラリティーに基づく構造的異性体である。式（A）の化合物は、不斉炭素、軸不斉等に由来する光学異性

体を有し、必要に応じて、単一の異性体は、本分野で知られている方法、例えば、結晶化又はキラルクロマトグラフィー等の方法によって分割して取得できる。

【0114】

本明細書で使用される場合、「炭化水素基」という用語は、直鎖又は分岐鎖の飽和脂肪族炭化水素基を指す。「 C_{1-6} 炭化水素基」という用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素基を指す。例えば、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基等を含む。

【0115】

本明細書で使用される場合、「 C_{1-6} アルキル基」という用語は、1～6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を指す。好ましくは、 C_{1-4} アルキル基であり、より好ましくは C_{1-3} アルキル基である。具体例としては、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、1,2-ジメチルプロピル基、2,2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-メチルブチル基、3-メチルブチル基、*n*-ヘキシル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1,1,2-トリメチルプロピル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、2,3-ジメチルブチル基、及びそれらの様々な分岐異性体等を含むがこれらに限定されない。

10

【0116】

本明細書で使用される場合、「アルケニル基」という用語は、鎖の任意の位置に1個又は複数の炭素-炭素二重結合を有する上記で定義されたアルキル基を指し、「 C_{2-6} アルケニル基」という用語は、2～6個の炭素原子及び少なくとも1個（例えば、1～2個）の炭素-炭素二重結合を有するアルケニル基を指す。好ましくは C_{2-4} アルケニル基（すなわち、2～4個の炭素原子及び1～2個の炭素-炭素二重結合を有するアルケニル基）である。具体例としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基、ブタジエニル基等を含むがこれらに限定されない。

20

【0117】

本明細書で使用される場合、「アルキニル基」という用語は、鎖の任意の位置に1個又は複数の炭素-炭素三重結合を有する上記で定義されたアルキル基を指し、「 C_{2-6} アルキニル基」という用語は、2～6個の炭素原子及び少なくとも1個（例えば、1～2個）の炭素-炭素三重結合を有するアルキニル基を指す。より好ましくは C_{2-4} アルキニル基（すなわち、2～4個の炭素原子及び1～2個の炭素-炭素三重結合を有するアルキニル基）である。具体例としては、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基等を含むがこれらに限定されない。

30

【0118】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を指す。

【0119】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを指す。

40

【0120】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン化炭化水素基」という用語は、1個又は複数（例えば、1、2、3、4又は5個）の水素原子がハロゲンで置換されている炭化水素基を指し、炭化水素基は上記で定義したとおりである。「ハロゲン化 C_{1-6} アルキル基」という用語は、1～6個の炭素原子を有するハロアルキル基を指す。好ましくはハロゲン化 C_{1-4} アルキル基であり、より好ましくはハロゲン化 C_{1-3} アルキル基である。具体例としては、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、モノクロロエチル基、1,2-ジクロロエチル基、トリクロロエチル基、モノブロモエチル基、モノ

50

フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、モノフルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基等を含むがこれらに限定されない。

【0121】

本明細書で使用される場合、「重水素化アルキル基」という用語は、1個又は複数（例えば、1、2、3、4又は5個）の水素原子が重水素原子で置換されている炭化水素基を指し、炭化水素基は上記で定義したとおりである。「重水素化 C_{1-6} アルキル基」という用語は、1～6個の炭素原子を有する重水素化アルキル基を指す。好ましくは重水素化 C_{1-4} アルキル基であり、より好ましくは重水素化 C_{1-3} アルキル基である。具体例としては、モノ重水素化メチル基、二重水素化メチル基、三重水素化メチル基等を含むがこれらに限定されない。

10

【0122】

本明細書で使用される場合、「炭素環基」及び「炭素環」という用語は、置き換え可能に使用され、飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素基を指す。「3～14員炭素環基」又は「 C_{3-14} 炭素環基」という用語は、3～14個の炭素原子を有する飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素基を指す。例えば、単環式炭素環基（例えば、3～7員炭素環基又は「 C_{3-7} 炭素環基」）又は多環式炭素環基（例えば、スピロ炭素環基、縮合炭素環基及び架橋炭素環基等）を含む。

【0123】

「3～7員炭素環基」又は「 C_{3-7} 炭素環基」という用語は、置き換え可能に使用され、いずれも3～7個の環炭素原子を有する飽和又は部分不飽和の単環式環状炭化水素基を指す。好ましくは3～6員の単環式炭素環基であり、好ましくは4～6員の単環式炭素環基であり、より好ましくは3、4、5、6員の単環式炭素環基である。単環式炭素環基の具体例としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等を含むがこれらに限定されない。

20

【0124】

「スピロ炭素環基」及び「スピロカルボシクリル環」という用語は、2つ又は2つ以上の単環同士に1個の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有して形成される多環式環状炭化水素基を指す。環と環の間に共有するスピロ原子の数により、スピロ炭素環基は、モノスピロ炭素環基、ビススピロ炭素環基、及びポリスピロ炭素環基に分けられる。「6～12員スピロ炭素環基」という用語は、6～12個の環炭素原子を有する多環式環状炭化水素基を指し、スピロ原子を共有する単環は3～7員単環式炭素環である。好ましくは7～12員スピロ炭素環基であり、より好ましくは7～12員モノスピロ炭素環基である。より好ましくは7員（4員単環式カルボシクリル環／4員単環式カルボシクリル環）、8員（4員単環式カルボシクリル環／5員単環式カルボシクリル環）、9員（4員単環式カルボシクリル環／6員単環式カルボシクリル環、5員単環式カルボシクリル環／5員単環式カルボシクリル環）、10員（5員単環式カルボシクリル環／6員単環式カルボシクリル環）又は11員（6員単環式カルボシクリル環／6員単環式カルボシクリル環）のモノスピロ炭素環基である。スピロ炭素環基の具体例としては、

30

【0125】

【化27】

40



を含むがこれらに限定されない。これらのスピロ炭素環基は、任意の1個の環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。

【0126】

「縮合炭素環基」及び「縮合カルボシクリル環」という用語は、2つ又は2つ以上の単

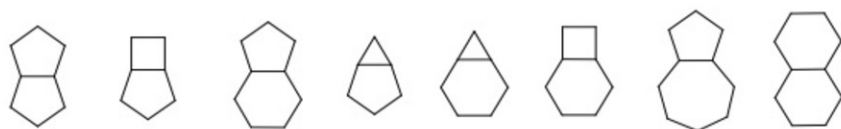
50

環同士に隣接する一対の炭素原子を共有して形成される多環式環状炭化水素基を指す。形成された環の数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式縮合炭素環基に分類できる。「5～12員縮合炭素環基」という用語は、5～12個の環炭素原子を有する多環式環状炭化水素基を指し、隣接する一対の炭素原子を共有する単環は3～7員単環式炭素環である。好ましくは7～12員縮合炭素環基である。より好ましくは7～10員ビス縮合炭素環基である。最も好ましいものは、8員（5員単環式カルボシクリル環と5員単環式カルボシクリル環とが縮合したもの）、9員（5員単環式カルボシクリル環と6員単環式カルボシクリル環とが縮合したもの）又は10員（6員単環式カルボシクリル環と6員単環式カルボシクリル環とが縮合したもの）のビス縮合炭素環基である。縮合炭素環基の具体例としては、

10

【0127】

【化28】



を含むがこれらに限定されない。これらの縮合炭素環基は、任意の1個の環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。

20

【0128】

「架橋炭素環基」及び「架橋カルボシクリル環」という用語は、2つ又は2つ以上の単環同士に直接結合していない2つの炭素原子を共有して形成された多環式環状炭化水素基を指す。形成された環の数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式架橋炭素環基に分類できる。「5～12員架橋炭素環基」という用語は、5～12個の環炭素原子を有する多環式環状炭化水素基を指し、任意の2つの環は、直接結合されていない2つの炭素原子を共有する。好ましくは、7～12員架橋炭素環基である。架橋炭素環基の具体例としては、

【0129】

【化29】



30

を含むがこれらに限定されない。これらの架橋炭素環基は、任意の1個の環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。

【0130】

前記カルボシクリル環は、アリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクリル環に縮合でき、母体構造に結合される環はカルボシクリル環であり、非限定的な例は、インダン基、テトラヒドロナフチル基、ベンゾシクロヘプチル基等を含む。本発明において、上記の各種の炭素環基は、置換されていても置換されていなくてもよく、置換されている場合に、置換基は、好ましくは、1つ又は複数の本願に記載の置換基である。

40

【0131】

本明細書で使用される場合、「複素環基」及び「複素環」という用語は、置き換え可能に使用され、飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素基を指し、例えば、単環式複素環基、スピロ複素環基、縮合複素環基及び架橋複素環基が含まれる。本発明に記載の複素環基の環炭素原子は、任意に1、2又は3個のオキソ基で置換されて環状ケトン、環状ラクトン又は環状ラクタム構造を形成してもよい。「3～14員ヘテロシクリル」という用語は、3～14個の環原子を有する飽和又は部分不飽和の単環式又は多環式環状炭化水素基を指し、ただし、1個又は複数個（好ましくは、1、2、3又は4個である）の環原子は窒素、酸素又はS(=O)_{m'}（ただし、m'は0～2の整数である）から選

50

択されたヘテロ原子であるが、 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 又は $-S-S-$ の環部分を含まず、他の環原子が炭素である。環原子が窒素原子である場合、置換されていても置換されていなくてもよい（すなわち、 N 又は NR であり、 R は水素又は本明細書で定義された他の置換基である）。本発明に記載の3～14員複素環基は、単環式複素環基（例えば、3～7複素環基）、スピロ複素環基、縮合複素環基、及び架橋複素環基を含む。

【0132】

「3～7員複素環基」及び「3～7員ヘテロシクリル環」という用語は、3～7個の環原子を有する飽和又は部分不飽和の単環式環状炭化水素基を指し、ただし、1、2又は3個の環原子が窒素、酸素又は $S(=O)_m$ （ただし、 m' は0～2の整数である）から選択されたヘテロ原子である。好ましくは、4～7個の環原子を有し、そのうちの1又は2個の環原子がヘテロ原子である4～7員単環式複素環基である。より好ましくは、5又は6個の環原子を有し、そのうちの1個又は2個の環原子がヘテロ原子である5又は6員単環式複素環基である。ヘテロ原子が窒素原子である場合、窒素原子が置換されていても置換されていなくてもよい（すなわち、 N 又は NR であり、 R は水素又は本明細書で定義された他の置換基である）。ヘテロ原子が硫黄原子である場合、硫黄原子は、酸化されてもよい（すなわち、 $S(=O)_m$ 、 m' は0～2の整数である）。前記単環式複素環基の環炭素原子は、任意に1、2又は3個のオキソ基で置換されて環状ケトン、環状ラクトン又は環状ラクタム構造を形成してもよい。単環式複素環基の具体例としては、アジリジン、エチレンオキサイド、アゼチジン、アゼチジン-2-オン、オキサゾリジン、ピロリジン-2-オン、ピロリジン-2, 5-ジオン、1, 3-ジオキサラン、ジヒドロフラン-2 (3H)-オン、ジヒドロフラン-2, 5-ジオン、ピペリジン-2-オン、ピペリジン-2, 6-ジオン、テトラヒドロ-2H-ピラン-2-オン、イミダゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロピロリル、1, 3-ジオキサラン-2-オン、オキサゾリジン-2-オン、イミダゾリジン-2-オン、ピペリジン、ピペラジン、ピペラジン-2-オン、モルホリン、モルホリン-3-オン、モルホリン-2-オン、チオモルホリン-3-オン、1, 1-ジオキシド、チオモルホリン、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、テトラヒドロピラン、1, 2-ジヒドロアザシクロブタジエン、1, 2-ジヒドロオキサシクロブタジエン、2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール、2, 5-ジヒドロフラン、2, 3-ジヒドロフラン、2, 3-ジヒドロ-1H-ピロール、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリジン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン、1, 3-オキサジナン、ヘキサヒドロピリミジン、1, 4-ジオキサン、テトラヒドロピリミジン-2 (1H)-オン、1, 4-ジオキサン-2-オン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、5, 6-ジヒドロピリミジン-4 (3H)-オン、3, 4-ジヒドロピリジン-2 (1H)-オン、5, 6-ジヒドロピリジン-2 (1H)-オン、5, 6-ジヒドロピリミジン-4 (1H)-オン、ピリミジン-4 (3H)-オン、ピリミジン-4 (1H)-オン、4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2, 3-ジヒドロオキサゾール、1, 3-ジオキサール、2, 3-ジヒドロチオフエン、2, 5-ジヒドロチオフエン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-オキサジン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-チアジン、1, 1-ジオキシド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン、1, 3-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1, 5-ジヒドロ-2H-ピロール-2-オン、1H-ピロール-2, 5-ジオン、フラン-2 (3H)-オン、フラン-2 (5H)-オン、1, 3-ジオキサール-2-オン、オキサゾール-2 (3H)-オン、1, 3-ジヒドロ-2H-イミダゾール-2-オン、フラン-2, 5-ジオン、3, 6-ジヒドロピリジン-2 (1H)-オン、ピリジン-2, 6- (1H, 3H)-ジオン、5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-2-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-1, 3-オキサジン、3, 6-ジヒドロ-2H-1, 3-オキサジン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリミジン等を含むがこれらに限定されない。

【0133】

上記単環式ヘテロシクリル環に連結された2個の環原子、例えば、 $C-C$ 、 $N-C$ は、

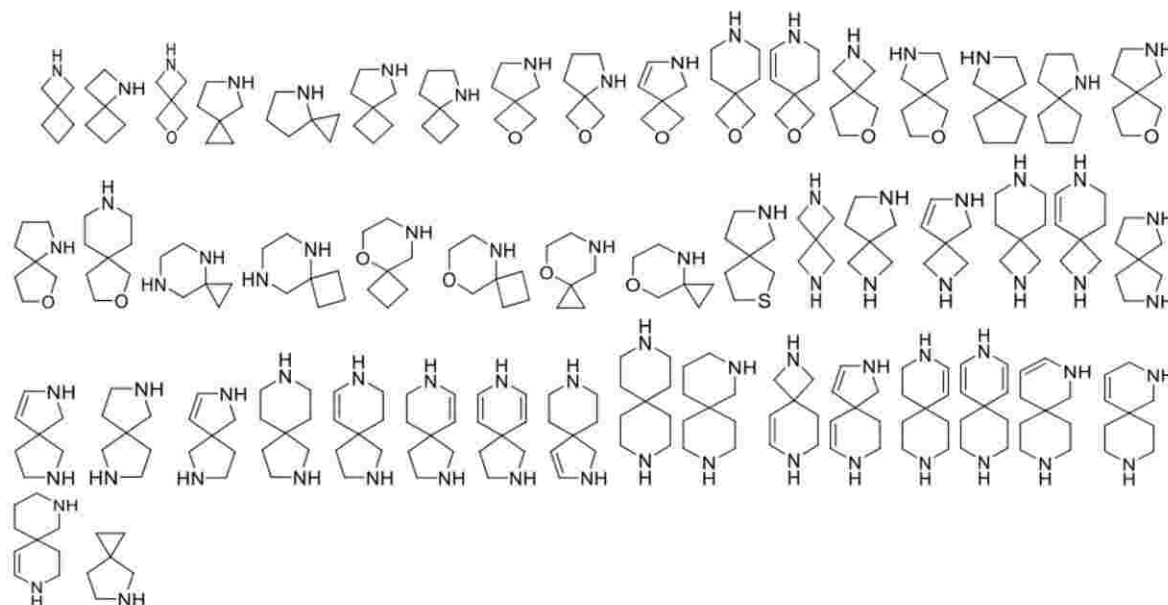
いずれも本発明で定義された単環式カルボシクリル環、単環式ヘテロシクリル環、モノアリール環、5又は6員単環式ヘテロアリール環等の炭素環基、複素環基、アリール基又はヘテロアリール基と縮合して、縮合多環系を形成してもよい。別の環と縮合環を形成する単環式複素環基に連結された2個の環原子は、好ましくは、C-Cである。

【0134】

「スピロ複素環基」及び「スピロヘテロシクリル環」という用語は、2つ又は2つ以上の飽和又は部分不飽和の単環同士に1個の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）を共有して形成された多環式複素環基を指し、ただし、1個又は複数個の（例えば、1、2又は3個の）環原子は、窒素、酸素又はS(=O)_m（ただし、m'は0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、他の環原子が炭素である。ヘテロ原子が窒素原子である場合、窒素原子が置換されていても置換されていなくてもよい（すなわち、N又はNRであり、Rは水素又は本明細書で定義された他の置換基である）。各単環には1つ又は複数の二重結合が含まれる場合があるが、完全に共役したπ電子系を有する環がない。環と環の間に共有するスピロ原子の数により、スピロ複素環基は、モノスピロ複素環基、ビススピロ複素環基、及びポリスピロ複素環基に分けられる。「7～14員スピロ複素環基」という用語は、7～14個の環原子を有するスピロ複素環基を指し、そのうちの1又は2個の環原子がヘテロ原子である。好ましくは、7員（4員単環式ヘテロシクリル環／4員単環式ヘテロシクリル環又は4員単環式ヘテロシクリル環／4員単環式炭素環基又は4員単環式カルボシクリル環／4員単環式ヘテロシクリル環）、8員（4員単環式ヘテロシクリル環／5員単環式ヘテロシクリル環）、9員（4員単環式ヘテロシクリル環／6員単環式ヘテロシクリル環、5員単環式ヘテロシクリル環／5員単環式ヘテロシクリル環）、10員（5員単環式ヘテロシクリル環／6員単環式ヘテロシクリル環）又は11員（6員単環式ヘテロシクリル環／6員単環式ヘテロシクリル環）のモノスピロ複素環基である。スピロ複素環基の具体例としては、

【0135】

【化30】



を含むがこれらに限定されない。

【0136】

これらのスピロ複素環基は、任意の1個の適切な環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。

【0137】

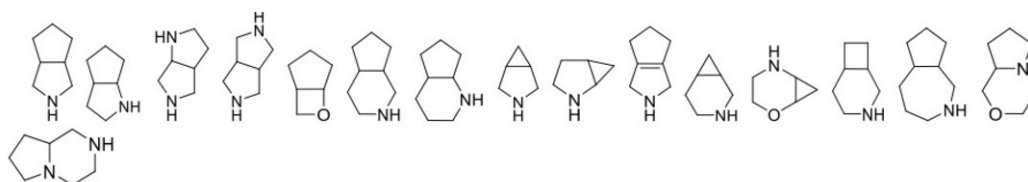
「縮合複素環基」及び「縮合ヘテロシクリル環」という用語は、2つ又は2つ以上の飽和又は部分不飽和の単環同士に隣接する環原子対を共有して形成された多環式複素環基

を指し、ただし、1個又は複数個（例えば、1、2又は3個）の環原子は、窒素、酸素又は $S(=O)_m$ （ただし、 m' は0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、他の環原子が炭素である。ヘテロ原子が窒素原子である場合、窒素原子が置換されていても置換されていなくてもよい（すなわち、N又はNRであり、Rは水素又は本明細書で定義された他の置換基である）。各単環には1つ又は複数の二重結合が含まれる場合があるが、完全に共役した π 電子系を有する環がない。共有される隣接する環原子対はC-C又はN-Cであってもよい。形成された環の数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式縮合複素環基に分類できる。「5～14員縮合複素環基」という用語は、5～14個の環原子を有する縮合複素環基を指す。好ましくは、6～10個の環原子を有し、そのうちの1又は2個の環原子がヘテロ原子である6～10員縮合複素環基である。より好ましくは、8～10個の環原子を有し、そのうちの1又は2個の環原子がヘテロ原子である8～10員縮合複素環基である。最も好ましいものは、8員（5員単環式ヘテロシクリル環と5員単環式ヘテロシクリル環とが縮合したもの）、9員（5員単環式ヘテロシクリル環と6員単環式ヘテロシクリル環とが縮合したもの）又は10員（6員単環式ヘテロシクリル環と6員単環式ヘテロシクリル環とが縮合したもの）の二環式縮合複素環基である。縮合複素環基の具体例としては、

10

【0138】

【化31】



20

を含むがこれらに限定されない。

【0139】

これらの縮合複素環基は、任意の1個の適切な環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。

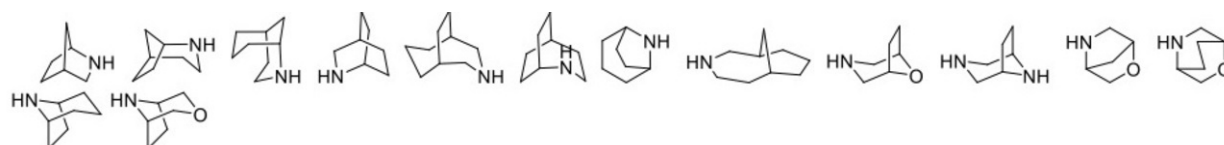
【0140】

「架橋複素環基」及び「架橋ヘテロシクリル環」という用語は、2つ又は2つ以上の飽和又は部分不飽和の単環同士に直接結合していない2つの環原子を共有して形成された多環式複素環基を指し、ただし、1個又は複数個（例えば、1、2又は3個）の環原子は、窒素、酸素又は $S(=O)_m$ （ただし、 m' は0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であり、他の環原子が炭素である。形成された環の数に応じて、二環式、三環式、四環式又は多環式架橋炭素環基に分類できる。「5～14員架橋複素環基」という用語は、5～14個の環原子を有する飽和又は部分不飽和の多環式複素環基を指し、任意の2つの環は、直接結合していない2つの環原子を共有し、各単環には1つ又は複数の二重結合が含まれる場合があるが、完全に共役した π 電子系を有する環がない。好ましくは、5～10員架橋複素環基である。架橋複素環基の具体例としては、

30

【0141】

【化32】



40

を含むがこれらに限定されない。

【0142】

これらの架橋複素環基は、任意の1個の適切な環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。

50

【0143】

本発明において、上記の各種の複素環基は、置換されていても置換されていなくてもよく、置換されている場合に、置換基は、好ましくは、1つ又は複数の本願に記載の置換基である。

【0144】

本明細書で使用される場合、「アリール基」、「アリール環」及び「芳香環」という用語は、置き換え可能に使用され、全炭素単環式、全炭素非縮合多環式（環と環は共有結合により結合され、縮合されていない）又は全炭素縮合多環式（即ち、隣接する炭素原子対を共有する環）基を指し、基における少なくとも1つの環は、芳香族性であり、すなわち、共役 π 電子系を有する。「 C_{5-12} アリール基」という用語は、5～12個の環原子を有するアリール基を指し、好ましくは、 C_{6-10} アリール基である。本発明における C_{5-12} アリール基は、単環式アリール基（例えば、フェニル基）、非縮合多環式アリール基（例えば、ビフェニル基）及び芳香族縮合多環基を含む。

10

【0145】

いくつかの実施形態では、 C_{5-12} アリール基が芳香族縮合多環基である場合に、前記芳香族縮合多環基は、モノアリール環と1つ又は複数のモノアリール環とが縮合して形成された多環基であってもよく、その非限定的な例はナフチル基、アントラニル基等を含む。

【0146】

いくつかの実施形態では、 C_{5-12} アリール基が芳香族縮合多環基である場合に、前記芳香族縮合多環基は、モノアリール環（例えばフェニル基）と1つ又は複数の非芳香環とが縮合して形成された多環式基であってもよく、母体構造に結合された環は芳香環又は非芳香環である。前記非芳香環は、3～7員単環式ヘテロシクリル環（好ましくは、環炭素原子が1～2個のオキソ基で置換されて環状ラクタム又は環状ラクトン構造を形成してもよい、5又は6員単環式ヘテロシクリル環である）、3～7員単環式カルボシクリル環（好ましくは、環炭素原子が1又は2個のオキソ基で置換されて環状ケトン構造を形成してもよい、5又は6員単環式カルボシクリル環である）を含むがこれらに限定されない。上記モノアリール環と1つ又は複数の非芳香環とが縮合した多環式基は、窒素原子又は炭素原子により他の基又は母体構造に結合でき、母体構造に結合される環はモノアリール環又は非芳香環である。

20

30

【0147】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール基」、「ヘテロアリール環」及び「複素芳香環」という用語は、置き換え可能に使用され、環原子が独立に窒素、酸素又は硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子で置換された単環式又は縮合多環式（すなわち、隣接する環原子対を共有し、共有される隣接する環原子対がC-C又はN-Cであってもよい）基を指し、窒素及び硫黄原子は任意に酸化されてもよく、窒素原子は任意に四級化されてもよい。前記ヘテロアリール基は、共有される6、10又は14個の π 電子を有し、基における少なくとも1つの環は芳香族である。「5～12員ヘテロアリール基」という用語は、5～12個の環原子を有し、そのうちの1、2、3又は4個の環原子が窒素、酸素又はS(=O)_{m'}（ただし、m'は0～2の整数である）から選択されるヘテロ原子であるヘテロアリール基である。好ましくは、5～10個の環原子を有し、そのうちの1、2、3又は4個の環原子がヘテロ原子である5～10員ヘテロアリール基である。本明細書のヘテロアリール基は、単環式ヘテロアリール基（例えば、5又は6員単環式ヘテロアリール基）、縮合二環式ヘテロアリール基（例えば、8～10員二環式ヘテロアリール基）又は縮合三環ヘテロアリール基であってもよい。

40

【0148】

本明細書で使用される場合、「5又は6員単環式ヘテロアリール基」又は「5又は6員ヘテロアリール」という用語は、5又は6個の環原子を有し、そのうちの1、2又は3個の環原子が窒素、酸素又はS(=O)_{m'}（ただし、m'は0～2の整数である）から選択されたヘテロ原子である単環式ヘテロアリール基を指す。単環式ヘテロアリール基の具体

50

例としては、チオフエン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピロール、ピラゾール、トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 5-トリアゾール、1, 3, 4-トリアゾール、テトラゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン等を含むがこれらに限定されない。

【0149】

本明細書で使用される場合、「8～10員二環式ヘテロアリール基」という用語は、8～10個の環原子を有し、そのうちの1、2、3、4又は5個の環原子が窒素、酸素又はS(=O)_m (ただし、m'は0～2の整数である)から選択されるヘテロ原子である縮合二環式ヘテロアリール基を指す。前記縮合二環式ヘテロアリール基は、モノアリール環(例えば、フェニル基)と単環式ヘテロアリール環(好ましくは、5又は6員単環式ヘテロアリール環である)とが縮合して形成された二環式基であってもよく、単環式ヘテロアリール環(好ましくは、5又は6員単環式ヘテロアリール環である)と単環式ヘテロアリール環(好ましくは、5又は6員単環式ヘテロアリール環である)とが縮合して形成された二環式基であってもよい。

10

【0150】

上記単環式ヘテロアリール環に任意に連結された2個の環原子、例えば、C-C、N-C、N-Nは、いずれも本発明で定義された単環式カルボシクリル環、単環式ヘテロシクリル環、モノアリール環、5又は6員単環式ヘテロアリール環等の炭素環基、複素環基、アリール基又はヘテロアリール基と縮合して縮合多環系を形成してもよい。前記8～10員二環式ヘテロアリール基の非限定的な例は、ベンゾ[d]イソオキサゾール、1H-インドール、イソインドール、1H-ベンゾ[d]イミダゾール、ベンゾ[d]イソチアゾール、1H-ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール、ベンゾ[d]オキサゾール、ベンゾ[d]チアゾール、インダゾール、ベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフエン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、ピリド[3, 2-d]ピリミジン、ピリド[2, 3-d]ピリミジン、ピリド[3, 4-d]ピリミジン、ピリド[4, 3-d]ピリミジン、1, 8-ナフチリジン、1, 7-ナフチリジン、1, 6-ナフチリジン、1, 5-ナフチリジン、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン、イミダゾロ[1, 2-b]ピリダジン等を含む。

20

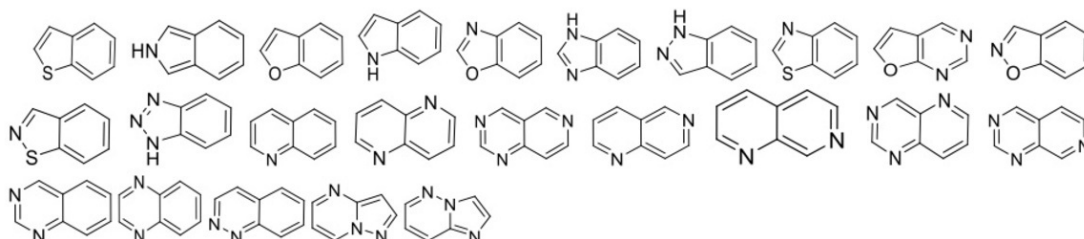
30

【0151】

上記単環式ヘテロアリール基、又はベンゼン環と単環式ヘテロアリール環とが縮合して形成された二環式ヘテロアリール基、又は単環式ヘテロアリール環と単環式ヘテロアリール環とが縮合して形成された二環式ヘテロアリール基は、窒素原子又は炭素原子により、他の基又は母体構造に結合できる。二環式ヘテロアリール基の具体例としては、

【0152】

【化33】



40

を含むがこれらに限定されない。これらの基は、任意の1個の適切な環原子を介して分子の残りの部分に結合できる。母体構造に結合される環は単環式ヘテロアリール環又はベンゼン環であってもよい。

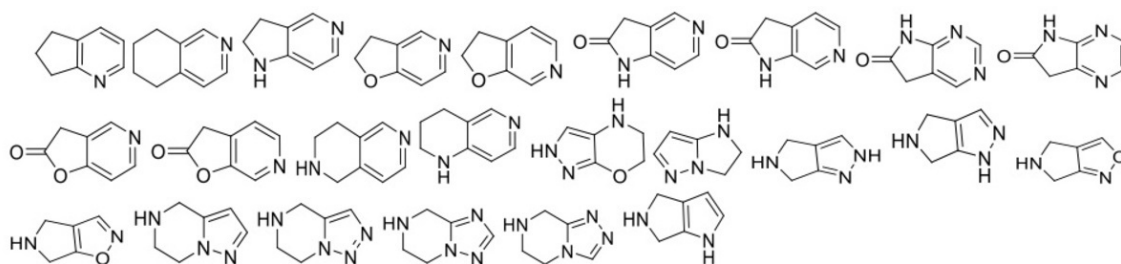
【0153】

50

いくつかの実施形態では、前記縮合二環式ヘテロアリール基又は縮合三環式ヘテロアリール基は、単環式ヘテロアリール環（好ましくは、5又は6員単環式ヘテロアリール環である）と1つ又は複数の非芳香環とが縮合して形成された多環式基であってもよく、母体構造に結合される環は単環式ヘテロアリール環又は非芳香環である。前記非芳香環は、3～6員単環式ヘテロシクリル環（好ましくは、環炭素原子が1～2個のオキソ基で置換されて環状ラクタム又は環状ラクトン構造を形成してもよい、5又は6員単環式ヘテロシクリル環である）、3～6員単環式カルボシクリル環（好ましくは、環炭素原子が1又は2個のオキソ基で置換されて環状ケトン構造を形成してもよい、5又は6員単環式カルボシクリル環である）等を含むがこれらに限定されない。上記単環式ヘテロアリール環と1つ又は複数の非芳香環とが縮合して形成された多環式基は、窒素原子又は炭素原子により、他の基又は母体構造に結合でき、母体構造に結合された環は単環式ヘテロアリール環又は非芳香環である。例えば、「8～10員ヘテロアリール複素環基」又は「8～10員ヘテロアリールヘテロシクリル環」という用語は、5又は6員単環式ヘテロアリール環と1つの5又は6員単環式ヘテロシクリル環とが縮合して形成された8～10員縮合二環式ヘテロアリール基を指し、すなわち、5又は6員単環式ヘテロアリール基上の隣接する2つの置換基と、それらに結合されている環原子とは縮合した5又は6員単環式ヘテロシクリル環を形成し、前記5又は6員単環式ヘテロシクリル環は上記で定義した通りである。また、例えば、本明細書で使用される場合、「8～10員ヘテロアリールカルボシクリル基」又は「8～10員ヘテロアリールカルボシクリル環」という用語は、5又は6員単環式ヘテロアリール環と1つの5又は6員単環式カルボシクリル環とが縮合して形成された8～10員縮合二環式ヘテロアリール基を指し、すなわち、5又は6員単環式ヘテロアリール基上の隣接する2つの置換基と、それらに結合されている環原子とは縮合した5又は6員単環式カルボシクリル環を形成し、前記5又は6員単環式カルボシクリル環は上記で定義した通りである。「8～10員ヘテロアリール複素環基」又は「8～10員ヘテロアリールカルボシクリル基」の非限定的な例は、

【0154】

【化34】



を含む。上記基は、任意の1個の適切な環原子を介して分子の他の部分に結合できる。本発明において、上記の各種のヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよく、置換されている場合に、置換基は、好ましくは1個又は複数個の本願に記載の置換基である。

【0155】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ基」という用語は、 $-OH$ を指す。

本明細書で使用される場合、「アミノ基」という用語は、 $-NH_2$ を指す。

本明細書で使用される場合、「シアノ基」という用語は、 $-CN$ を指す。

本明細書で使用される場合、「ニトロ基」という用語は、 $-NO_2$ を指す。

本明細書で使用される場合、「ベンジル基」という用語は、 $-CH_2-$ ベンゼンを指す。

本明細書で使用される場合、「オキソ基」という用語は、 $=O$ を指す。

【0156】

本明細書で使用される場合、「アルキレン基」という用語は、アルキル基の二価の結合

形態を指す。例えば、「 C_0-6 アルキレン基」は0～6個の炭素原子を有するアルキレン基を表す。例えば、「 C_1 アルキレン基」は1個の炭素原子を有するアルキレン基、例えば、 $-CH_2-$ を表す。例えば、「 C_2 アルキレン基」は2個の炭素原子を有するアルキレン基、例えば、 $-CH_2CH_2-$ を表す。以下、同様である。

【0157】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン基」という用語は、アルケニル基の二価の結合形態を指す。例えば、「 C_2-6 アルケニレン基」は2～6個の炭素原子を有するアルケニレン基を表す。例えば、「 C_2 アルケニレン基」は2個の炭素原子を有するアルケニレン基、例えば、 $-CH=CH-$ を表す。以下、同様である。

【0158】

本明細書で使用される場合、「置換」という用語は、特定の原子の原子価状態が正常であり、置換された化合物が安定している限り、特定の原子上の任意の1個又は複数の水素原子が置換基で置換されていることを表し、重水素と水素の変異体を含む。置換基がオキソ基（すなわち、 $=O$ ）である場合、2個の水素原子が置換されていることを意味する。オキソ基置換はアリール基で起こらない。「置換してもよい」又は「置換されていてもよい」という用語は、置換されていても、置換されていなくてもよいことを指し、特に断りのない限り、置換基の種類及び数は、化学的に実現可能な限り任意である。

【0159】

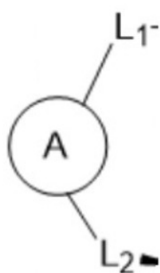
化合物の組成又は構造において任意の変数（例えば、 R ）は1回以上現れる場合、いずれの場合において、その定義は独立している。従って、例えば、1つの基は0～2個の R で置換されている場合、前記基は、多くとも2つの R で置換されていてもよく、且ついずれの場合において、 R は独立した選択肢がある。また、置換基及び／又はその変異体の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を形成する場合にのみ許可される。

【0160】

本明細書で使用される場合、「無し」という用語は、それが結合する2つの基が直接結合していることを表し、例えば、

【0161】

【化35】



において、環Aが存在しない場合に、 L_1 と L_2 は直接結合し、「 L_1-L_2 」である。

【0162】

挙げられる置換基が、どの原子を介して置換される基に結合するかが示されていない場合、そのような置換基は、その原子のどれかを介して結合でき、例えば、置換基としてピリジル基は、ピリジン環における任意の1個の炭素原子を介して置換される基に結合できる。

【0163】

挙げられる連結基に連結方向が示されていないとき、その連結方向は任意であり、例えば、

【0164】

10

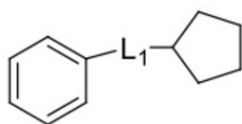
20

30

40

50

【化 3 6】

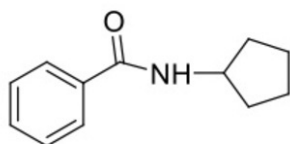


において、L は $-C(O)-NH-$ である場合、 $-C(O)-NH-$ は、ベンゼン環とシクロペンタンを左から右への読み順と同じ方向で連結して、

【0 1 6 5】

10

【化 3 7】

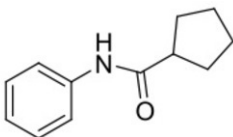


を構成することができ、また、ベンゼン環とシクロペンタンを、左から右への読み順とは逆の方向で連結して

【0 1 6 6】

20

【化 3 8】



を構成することもよい。前記連結基、置換基及び／又はその変異体の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物を形成する場合にのみ許可される。

【0 1 6 7】

30

本発明の式 (A) で示される化合物は、本分野で知られている合成方法を使用し、又は本分野で知られている方法と本発明に記載の方法とを組み合わせることによって調製できる。本発明で与えられる溶媒、温度及び他の反応条件は、いずれも例示的なものであり、本分野で周知の方法に従って変化可能である。本発明に記載の実施例における化合物は、その具体的な構造に応じて、適切な出発原料を使用して実施例に記載の方法に従って合成することができ、実施例に記載の方法と同様な方法を使用して合成することもできる。本発明の実施例における化合物を合成するための出発原料は、知られている合成方法又は文献に記載の類似の方法によって調製でき、又は商業的供給源から入手できる。化合物は、必要に応じて、結晶化、クロマトグラフィー法等の本分野で周知の方法によって、さらに分割されてその立体異性体を得ることができ、その分割条件は当業者が通常の手段又は限られた実験を通じて容易に取得できる。更に説明すると、本発明の式 (A) の化合物は以下の方法によって合成でき、各ステップにおける溶媒、温度及び他の反応条件は、下記の実施例に記載のものと同じ又は類似であってもよく、本分野で知られている反応条件を使用してもよい。

40

【発明を実施するための形態】

【0 1 6 8】

本発明に係る化合物は、当業者に周知の様々な合成方法で調製することができ、以下に挙げられる特定の実施形態、それらと他の化学合成方法との組み合わせにより得られた実施形態、及び当業者に周知の同等置換方法を含む。好ましい実施形態は本発明の実施例を含むがこれらに限定されない。

50

【0169】

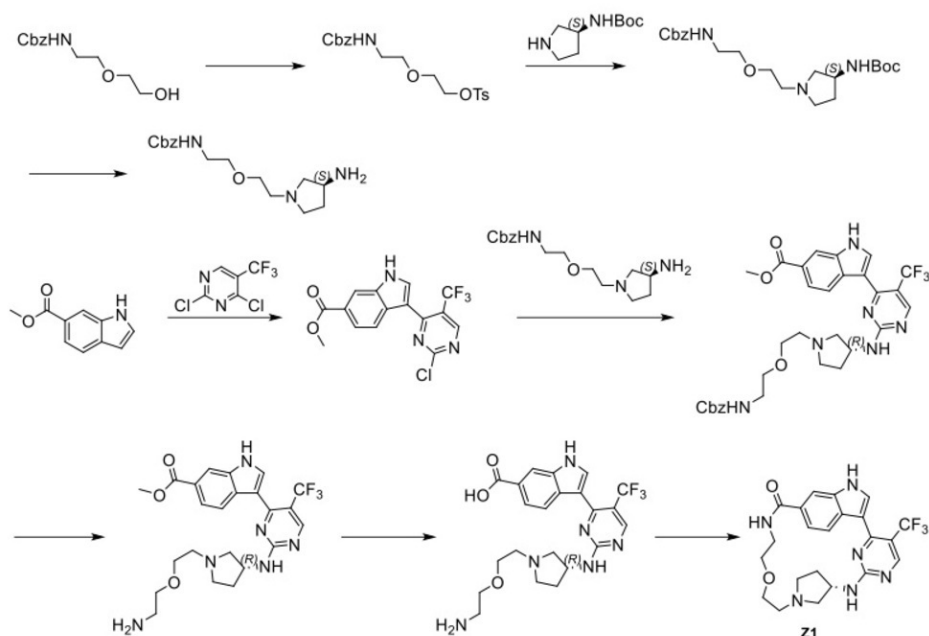
以下、本発明は、実施例により詳細に説明されるが、これらに不利に制限されるものではない。本明細書は、本発明を詳細に説明するが、その具体的な実施例の形態が開示され、当業者であれば、本発明の主旨及び範囲から逸脱することなく、本発明の具体的な実施形態に対して様々な変更や改良を行うことは自明なものである。実施例において明記されていない具体的な条件は、通常条件又はメーカーに提示の条件に従って行う。使用された試薬又は装置は、製造業者を明記していない場合、いずれも市販から得られた一般的な製品である。

【0170】

【化39】

10

実施例1 化合物Z1の合成



20

30

【0171】

ステップ1：ベンジル [2- (2-ヒドロキシエトキシ) エチル] カルバメート (5.0 g、20.92 mmol) 及びジクロロメタン (25 mL) を三口フラスコに加え、攪拌して、トリエチルアミン (6.34 g、62.76 mmol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (510 mg、4.18 mmol) を加えた。混合物を0℃に降温してp-トルエンスルホニルクロリド (3.97 g、20.92 mmol) を徐々に加えた。反応物を室温で2時間攪拌し、LC-MSにより原料の反応が終了したことを監視した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) に注ぎ、ジクロロメタン (50 mL X 3) で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (酢酸エチル/石油エーテル：20%~50%) で精製し、2- (2- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) エトキシ) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (3.84 g、収率46.7%) を油状生成物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 7H), 5.10 (s, 3H), 4.35 – 4.07 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.47 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.32 (dd, J = 10.4, 5.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H)。

40

【0172】

ステップ2：2- (2- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) エトキシ) エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (1000 mg、2.542 mmol) と (S)-ピ

50

ロリジン-3-イル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (394 mg、2.12 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (15.0 mL) 溶液に、ヨウ化カリウム (0.056 mL、0.508 mmol) 及び炭酸カリウム (702.54 mg、5.083 mmol) 固体を室温に加えた。反応混合物を攪拌しながら 70℃ で 16 時間反応させた。反応終了の後、氷水 (100 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL X 3) で数回抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル: 10%~100%) で精製し、(S)-(2-(2-(3-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバミン酸ベンジルエステル (630 mg、1.314 mmol、収率 51.70%) を黄色油状生成物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 408.2$ 。

10

【0173】

ステップ 3: 室温で、(S)-(2-(2-(3-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ピロリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバミン酸ベンジルエステル (730 mg、1.791 mmol) のジクロロメタン (6.0 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4.0 mL、53.85 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、反応が終了した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50 mL X 3) 及び飽和炭酸水素ナトリウム (50 mL X 3) を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン: 0~10%) で精製し、(S)-(2-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバミン酸ベンジルエステル (520 mg、1.66 mmol、収率 92.55%) を黄色油状生成物の化合物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 308.2$ 。

20

【0174】

ステップ 4: 室温で、2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (7.44 g、34.29 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (30.0 mL) 溶液に三塩化アルミニウム (12.9 g、85.62 mmol) を加えた。90℃ まで昇温し 30 分間反応させた。6-ギ酸メチルインドール (5.0 g、28.54 mmol) の 1,2-ジクロロエタン (30.0 mL) 溶液を反応液に徐々に滴下した。反応混合物を 90℃ で 18 時間反応させ続けた。冷却し、氷水 (200 mL) に注ぎ、酢酸エチル (100 mL X 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン: 0~10%) で精製し、3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (2.5 g、6.26 mmol、収率 21.92%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 12.50 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.20 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.89 - 7.77 (m, 1H), 3.89 (s, 3H)。

30

【0175】

ステップ 5: 窒素雰囲気下、室温で化合物の 3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (450 mg、1.27 mmol) と化合物 (S)-(2-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバミン酸ベンジルエステル (583 mg、1.9 mmol) のジオキサン (6 mL) 溶液に N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.56 mL、9.4 mmol) を加えた。反応混合物を 120℃ まで昇温し 4 時間反応させた。冷却し、氷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL * 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム (メタノール/ジクロロメタン: 0~10%) で精製し、メチル(R)-3-(2-(1-(2-(2-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)

40

50

エトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(286mg、0.32mmol、収率25.25%)を黄色油状生成物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 627.3$ 。

【0176】

ステップ6: 室温で、化合物のメチル(R)-3-(2-(1-(2-(2-(ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)エトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(660mg、1.05mmol)のメタノール(50mL)溶液に10%パラジウム炭素(100mg、0.945mmol)を加えた。反応混合物を水素雰囲気下で約4時間攪拌し、反応させた。濾過して濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラム(メタノール/ジクロロメタン: 0~20%)で精製し、(R)-3-(2-(1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(460mg、0.65mmol、収率62.08%)を灰黒色油状生成物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 493.0$ 。

10

【0177】

ステップ7: 窒素雰囲気下、室温で化合物の(R)-3-(2-(1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(386mg、0.76mmol)のメタノール/水(10/5mL)溶液に水酸化リチウム(197.3mg、4.7mmol)を加えた。反応混合物を70℃まで昇温し3時間反応させた。冷却して濃縮した。粗生成物を逆相カラム(アセトニトリル/水: 0~70%)で精製し、(R)-3-(2-(1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(106mg、0.19mmol、収率24.03%)をホワイト固体生成物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 479.2$ 。

20

【0178】

ステップ8: 窒素雰囲気下、室温でN,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)尿素ヘキサフルオロホスフェート(126mg、0.33mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(15mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11mL、0.66mmol)を加えた。混合物を攪拌しながら、化合物の(R)-3-(2-(1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(106mg、0.22mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(1mL)溶液を加えた。反応物を室温で30分間反応させた。氷水(50mL)に注ぎ、酢酸エチル(50mL X 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、濃縮した。粗生成物を精製し(クロマトグラフィーカラム: Waters Xbridge C18 10um OBD 19*250mm、移動相: 水/アセトニトリル(0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速: 20mL/min、検出波長: 254nm/214nm、カラム温度: 室温)、生成物として(4³S)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-7-オキサ-3,10-ジアザ-1(3,6)-インドール-2(4,2)-ピリミジン-4(3,1)-ピロリジナシクロウンデカファン-11-オン((4³S)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-7-oxa-3,10-diaza-1(3,6)-indola-2(4,2)-pyrimidina-4(3,1)-pyrrolidinacycoundecaphan-11-one)(Z1、2.3mg、収率2.25%)を生成物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 461.2$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.87 (s, 1H)

30

40

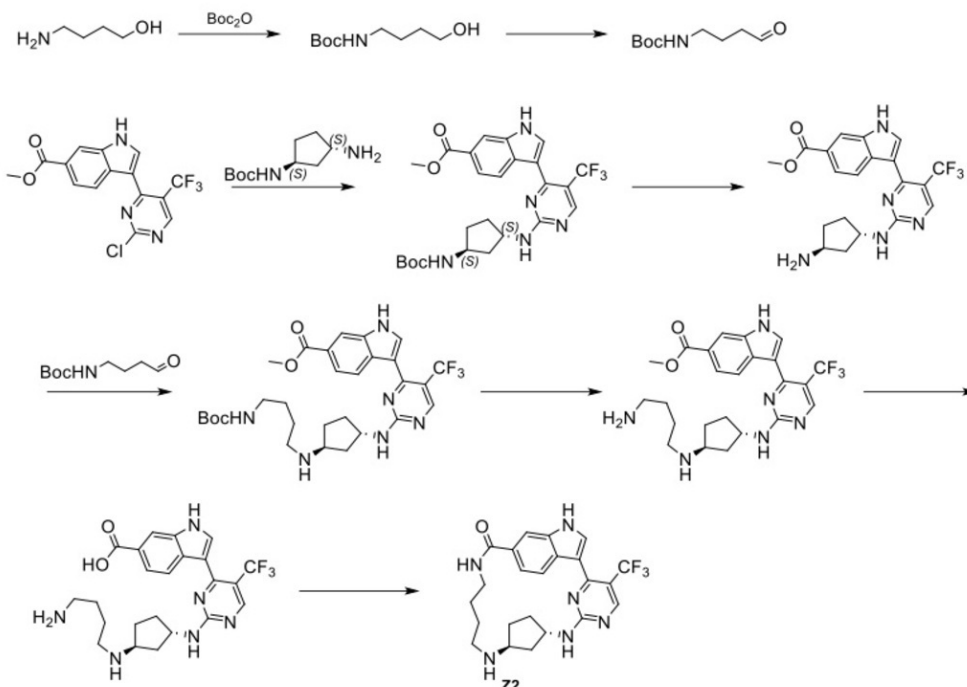
50

, 7.61 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.08 (s, 2H), 2.71 (d, J = 82.0 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 90.2 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO) δ -56.63.

【0179】

【化40】

実施例2 化合物Z2の合成



10

20

【0180】

ステップ1：室温で、4-アミノ-1-ブタノール（3.0 g、33.7 mmol）のエタノール（30 mL）溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル（3.67 g、16.856 mmol）を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応液を濃縮し、粗生成物を酢酸エチル（100 mL × 3）及び炭酸水素ナトリウム（150 mL）で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（酢酸エチル／石油エーテル：0～100%）で精製し、（4-ヒドロキシブチル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（5.8 g、30.69 mmol、収率91%）を無色油状生成物として得た。

30

【0181】

ステップ2：窒素雰囲気下、-70℃のジメチルスルホキシド（3.7 mL）のジクロロメタン（50 mL）の反応溶液に塩化オキサリル（13 mL、23 mmol、2 Mジクロロメタン）を滴下し、滴下終了後5分間攪拌し続けた。-70℃で（4-ヒドロキシブチル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（4.1 g、21.6 mmol）のジクロロメタン（35.0 mL）溶液を滴下した。反応混合物を0℃まで徐々に昇温し、25分間攪拌した。反応終了の後に注ぎ氷水中、酢酸エチル（50 mL × 3）で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水（150 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム（酢酸エチル／石油エーテル：0～50%）で精製し、（4-オキシブチル）カルバミン酸tert-ブチルエステル（4.0 g、24.59 mmol、収率84.55%）を黄色油状生成物として得た。

40

【0182】

ステップ3：窒素雰囲気下、室温で化合物の3-（2-クロロ-5-（トリフルオロメ

50

チル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(2.0g、5.62mmol)と化合物の((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.02g、5.06mmol)のN-メチルピロリドン(30mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.78mL、16.78mmol)を加えた。反応混合物を140℃まで昇温し0.5時間反応させた。冷却し、氷水に注ぎ、酢酸エチル(50mL X 3)で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(150mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラム(メタノール/ジクロロメタン:0~10%)で精製し、3-(2-(((1S, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(2.0g、3.84mmol、収率68.47%)を灰色固体として得た。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺=519.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, 1H), 8.64 - 8.51 (m, 1H), 8.48 - 8.31 (m, 1H), 8.15 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 21.1 Hz, 2H), 7.88 - 7.69 (m, 1H), 7.06 - 6.83 (m, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.07 - 3.81 (m, 4H), 2.16 - 1.77 (m, 4H), 1.51 (d, J = 33.4 Hz, 2H), 1.41 - 1.34 (m, 9H)。

10

20

【0183】

ステップ4:室温で、化合物の3-(2-(((1S, 3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(520mg、1.0mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液にトリフルオロ酢酸(1.0mL、13.56mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、反応が終了した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(50mL X 3)及び飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色油状粗生成物のメチル3-(2-(((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(520mg、1.66mmol、収率92.55%)を得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺=419.1。

30

40

【0184】

ステップ5:室温で、化合物のメチル3-(2-(((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(480mg、1.0mmol)のテトラヒドロフラン(5mL)溶液に、化合物の(4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(192.86mg、1.03mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(143.84mg、2.29mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、反応が終了した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(50mL X 3)及び飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン:0~10%)で精製し、メチル3-(2-(((1S, 3S)-3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(356mg、0.6mmol、収率52.66%)を黄色固体化合物として得た。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺=590.2。

【0185】

ステップ6:室温で、化合物のメチル3-(2-(((1S, 3S)-3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(356mg、0.6mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、化合物の(4-オキソブチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(192.86mg、1.03mmol)を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(143.84mg、2.29mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、反応が終了した。反応液を濃縮し、酢酸エチル(50mL X 3)及び飽和炭酸水素ナトリウム(100mL)を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水(100mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(メタノール/ジクロロメタン:0~10%)で精製し、メチル3-(2-(((1S, 3S)-3-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(356mg、0.6mmol、収率52.66%)を黄色固体化合物として得た。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺=590.2。

50

(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボキシレート (356 mg、0.76 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL、6.75 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、反応が終了した。反応液を濃縮し、酢酸エチル (50 mL X 3) 及び飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) を加えて抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、黄色油状粗生成物である化合物の3 - (2 - ((1S, 3S) - 3 - ((4-アミノブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (387 mg、0.47 mmol、78.54%) を得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 490.2。

10

【0186】

ステップ7: 窒素雰囲気下、室温で化合物の3 - (2 - ((1S, 3S) - 3 - ((4-アミノブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (384 mg、0.78 mmol) のテトラヒドロフラン/水 (10/5 mL) 溶液に水酸化リチウム (98.54 mg、2.35 mmol) を加えた。反応混合物を0.5時間攪拌した。冷却して濃縮した。粗生成物を逆相カラム (アセトニトリル/水: 0~70%) で精製し、3 - (2 - ((1S, 3S) - 3 - ((4-アミノブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (208 mg、0.44 mmol、収率55.76%) をホワイト固体生成物として得た。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 476.2。

20

【0187】

ステップ8: 窒素雰囲気下、室温でN, N, N', N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)尿素ヘキサフルオロホスフェート (239 mg、0.63 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液にN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.139 mL、0.84 mmol) を加えた。混合物を攪拌しながら、化合物の3 - (2 - ((1S, 3S) - 3 - ((4-アミノブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (106 mg、0.22 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を加えた。反応物を室温で30分間反応させた。氷水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL * 3) で抽出した。有機相を合わせ、飽和食塩水 (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を精製し (クロマトグラフィーカラム: Waters Xbridge C18 10um OBD 19*250 mm、移動相: 水/アセトニトリル (0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速: 20 mL/min、検出波長: 254 nm/214 nm、カラム温度: 25°C)、(4¹S, 4³S) - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 3, 5, 10-トリアザー-1 (3, 6) - インドール-2 (4, 2) - ピリミジン-4 (1, 3) - シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン ((4¹S, 4³S) - 2⁵ - (trifluoromethyl) - 1¹H - 3, 5, 10-triaza-1 (3, 6) - indola-2 (4, 2) - pyrimidina-4 (1, 3) - cyclopentanacycoundecaphan-11-one) (Z2, 1.02 mg、収率0.35%) を生成物として得た。LCMS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 458.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.39 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.07 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.27 (d, J = 23.4 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.41 (m, 4H), 1.19 (m, 6H)。¹⁹F NMR (377 MHz, CD₃OD) δ -59.28 (s)。

30

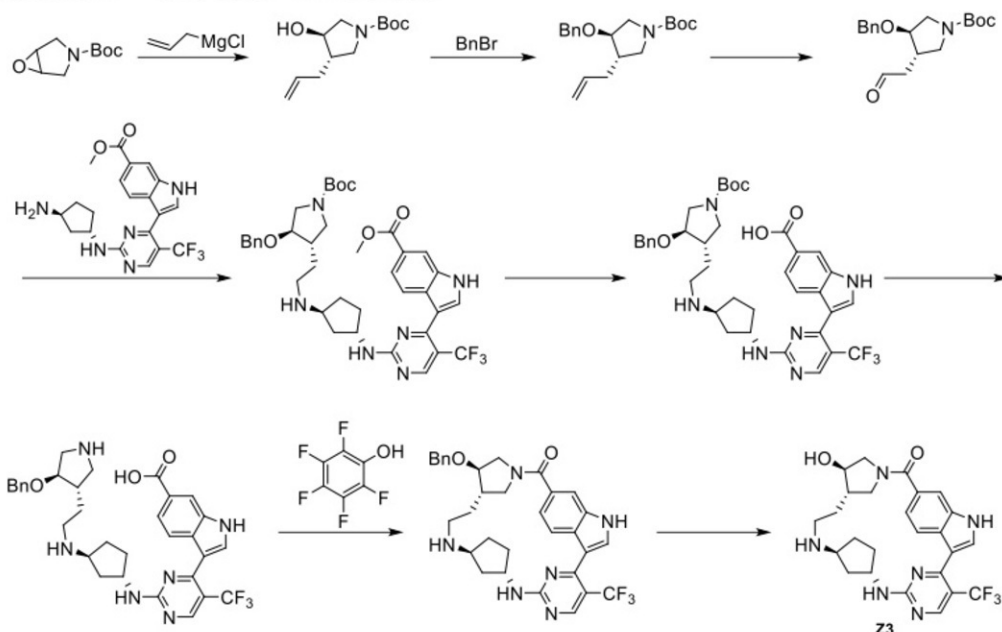
40

50

【 0 1 8 8 】

【 化 4 1 】

実施例 3 化合物 Z 3 の合成



10

20

【 0 1 8 9 】

ステップ 1：窒素雰囲気下、 -30°C で 3-N-tert-ブトキシカルボニル-6-オキサ-3-アザピシクロ [3.1.0] ヘキサン (5 g、26.99 mmol) と臭化銅 (I) ジメチルスルフィド錯体 (60.739 mL、121.48 mmol) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液にアリルマグネシウムクロリド (60.739 mL、121.48 mmol、2 M/L) を徐々に滴下し、窒素雰囲気下、該反応液を -10°C で 1 時間攪拌した。反応液を 10% 塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) 及び酢酸エチル (100 mL) でクエンチし、次に室温で 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 55/45) で精製し、(3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-アリルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.55 g、収率 25.26%) を黄色油状物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H-56]^+ = 172$ 。

30

【 0 1 9 0 】

ステップ 2：窒素雰囲気下、 0°C で (3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-アリルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.5 g、6.60 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に水素化ナトリウム (0.32 g、7.92 mmol、純度 60%) を加え、窒素雰囲気下、該反応液を室温で 0.5 時間攪拌した。臭化ベンジル (0.947 mL、7.92 mmol) を加え、得られた反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を水 (50 mL) に注ぎ、酢酸エチル (50 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 9/1) で精製し、(3R, 4S)-3-ベンジルオキシ-4-アリルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.9 g、収率 42.96%) を黄色油状物として得た。LCMS m/z (ESI): $[M+H-56]^+ = 262$ 、 $[M+H-100]^+ = 218$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.82 - 5.66 (m, 1H), 5.11 - 4.97 (m, 2H), 4.60 - 4.44 (m, 2H),

40

50

3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 2H),
 3.42 – 3.32 (m, 1H), 3.20 – 3.03 (m, 1H),
 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H),
 2.09 – 1.93 (m, 1H), 1.45 (s, 9H)。

【0191】

ステップ3：(3R, 4S) – 3 – ベンジルオキシ – 4 – アリルピロリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルエステル (800mg、2.52mmol) と過ヨウ素酸ナトリウム (1.62g、7.56mmol) のアセトニトリル (15mL) と水 (6mL) の混合溶液にオスミウム酸カリウム (92.86mg、0.25mmol) を加え、該反応液を室温で2時間攪拌した。反応液に水 (10mL) を加えて酢酸エチル (10mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 55/45) で精製し、(3R, 4S) – 3 – ベンジルオキシ – 4 – (2 – アセトアルデヒド) ピロリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルエステル (500mg、収率62.11%) を黄色油状物として得た。LCMS: MS *m/z* (ESI): [M+H-56]⁺ = 264、[M+H-100]⁺ = 220。

10

【0192】

ステップ4：(3R, 4S) – 3 – ベンジルオキシ – 4 – (2 – アセトアルデヒド) ピロリジン – 1 – カルボン酸 *tert* – ブチルエステル (480mg、1.50mmol) と3 – (2 – ((1S, 3S) – 3 – アミノ) シクロペンチル) アミノ – 5 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1H – インドール – 6 – カルボン酸メチルエステル (630mg、1.50mmol) の1, 2 – ジクロロエタン (15mL) 溶液に少量の酢酸 (0.086mL、1.50mmol) を加え、該反応液を室温で0.5時間攪拌した。酢酸水素化ホウ素ナトリウム (951mg、4.51mmol) を加え、得られた反応液を室温で一晩攪拌した。反応液に (20mL) を加え水、酢酸エチル (10mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 100/1 ~ 95/5) で精製し、3 – (2 – ((1S, 3S) – 3 – ((2 – ((3S, 4R) – 4 – (ベンジルオキシ) – 1 – (*tert* – ブトキシカルボニル) ピロリル – 3 – イル) エチル) アミノ) シクロペンチル) アミノ) – 5 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1H – インドール – 6 – カルボン酸メチルエステル (460mg、収率42.37%) を黄色油状物として得た。LCMS: MS *m/z* (ESI): [M+H]⁺ = 723。

20

30

【0193】

ステップ5：3 – (2 – ((1S, 3S) – 3 – ((2 – ((3S, 4R) – 4 – (ベンジルオキシ) – 1 – (*tert* – ブチルオキシカルボニル) ピロリル – 3 – イル) エチル) アミノ) シクロペンチル) アミノ) – 5 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1H – インドール – 6 – カルボン酸メチルエステル (480mg、0.66mmol) のテトラヒドロフラン (2mL) とメタノール (2mL) の混合溶液に水酸化リチウム (139mg、3.32mmol) の水 (2mL) 溶液を加え、該反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を0.5Mの塩酸水溶液でpH = 3 ~ 4となるまで酸性化し、酢酸エチル (5mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 100/1 ~ 85/15) で精製し、3 – (2 – ((1S, 3S) – 3 – ((2 – ((3S, 4R) – 4 – (ベンジルオキシ) – 1 – (*tert* – ブトキシカルボニル) ピロリル – 3 – イル) エチル) アミノ) シクロペンチル) アミノ) – 5 – (トリフルオロメチル) ピリミジン – 4 – イル) – 1H – インドール – 6 – カルボン酸 (460mg、収率98.2%) を黄色油状物として得た。LCMS: MS *m/z* (ESI): [M+H]⁺ = 709。

40

【0194】

50

ステップ6：0℃で、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（2-（（3S，4R）-4-（ベンジルオキシ）-1-（tert-ブチルオキシカルボニル）ピロリル-3-イル）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（390mg、0.55mmol）に塩酸／ジオキサン（10mL、4N）溶液を加え、該反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮乾固し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（2-（（3S，4R）-4-（ベンジルオキシ）ピロリル-3-イル）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（320mg、収率95.55%）を黄色固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=609。

10

【0195】

ステップ7：3-（2-（（（1S，3S）-3-（（2-（（3S，4R）-4-（ベンジルオキシ）ピロリル-3-イル）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（320mg、0.53mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（180mL）溶液に、ペンタフルオロフェノール（194mg、1.05mmol）及びN，N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド（217mg、1.05mmol）を順に加え、該反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮乾固し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール=100／1～90／10）で精製し、（4¹S，4³S，8³S，8⁴R）-8⁴-（ベンジルオキシ）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5-ジアザー-1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-8（3，1）-ピロリジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロノナン-9-オン（100mg、収率32.26%）を褐色固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=591。

20

【0196】

ステップ8：0℃で、（4¹S，4³S，8³S，8⁴R）-8⁴-（ベンジルオキシ）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5-ジアザー-1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-8（3，1）-ピロリジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロノナン-9-オン（30mg、0.05mmol）のジクロロメタン（2mL）溶液に三塩化ホウ素（0.25mL、1M）溶液を徐々に滴下し、窒素雰囲気下、該反応液を0℃で1.5時間攪拌した。反応液をメタノール（0.1mL）でクエンチし、且つ濃縮乾固し、得られた粗生成物を分取HPLCで精製し（クロマトグラフィーカラム：Xbridge Prep C18 10um OBOTM 19*250nm、移動相：アセトニトリル／水（0.05%アンモニア水）、流速：20mL/min）、（4¹S，4³S，8³S，8⁴R）-8⁴-（ヒドロキシ）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5-ジアザー-1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-8（3，1）-ピロリジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロノナン-9-オン（（4¹S，4³S，8³S，8⁴R）-8⁴-hydroxy-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3，5-diaza-1（3，6）-indola-2（4，2）-pyrimidina-8（3，1）-pyrrolidina-4（1，3）-cyclopentanacyclononaphan-9-one）（Z3、2.6mg、収率8.0%）を得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=501。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 8.79 - 8.19（m，2H），7.86（d，J = 76.7 Hz，1H），7.51 - 7.45（m，1H），7.25 - 7.15（m，1H），4.64 - 4.48（m，1H），4.29 - 4.18（m，1H），4.15 - 3.87（m，2H），3.58 - 3.37（m，1H），3.26 - 3.18（m，1H），2.86 - 2.67（m，1H），2.59 - 2.47（m，1H），2.29 - 2.19（m，2H），2.13 - 1.96（m，2H），1.88 - 1.74（m，1H），1.70 -

30

40

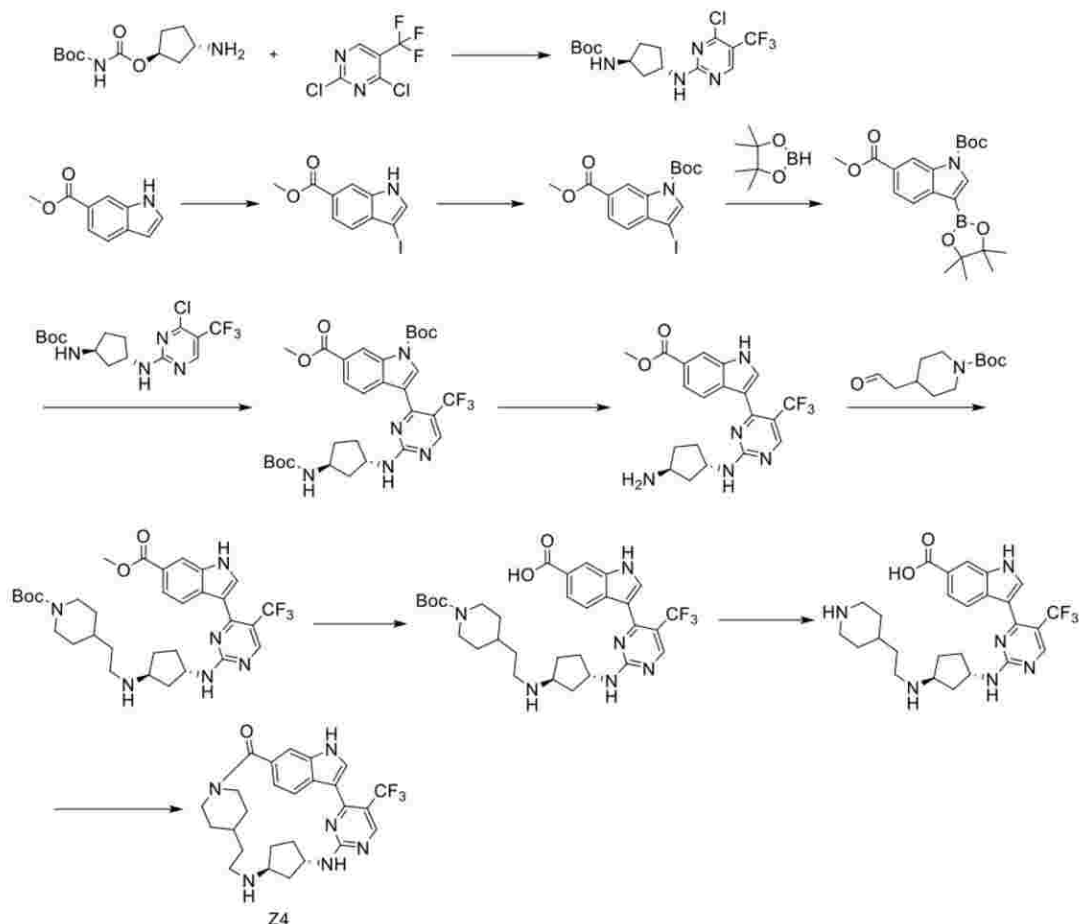
50

1.58 (m, 2H), 1.56 – 1.44 (m, 1H), 1.36 – 1.09 (m, 2H)。

【0197】

【化42】

実施例4 化合物Z4の合成



10

20

30

40

50

【0198】

ステップ1: tert-ブチル((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)カルバメート(1g、5.0mmol)のテトラヒドロフラン(25mL)溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.61g、20.0mmol)及び2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン(1.10g、5.0mmol)を加え、該反応液を25℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を直接濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=30/1~15/1)で精製し、N-[(1S, 3S)-3-{[4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル(0.76g、収率40%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺=381.2, t_R=1.56min。

【0199】

ステップ2: 1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(3.00g、17.12mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(30mL)溶液に、1-ヨード-ピロリジン-2,5-ジオン(4.62g、20.55mmol)を0℃で加えた。反応物を室温で3時間攪拌した。TLC(石油エーテル:酢酸エチル=1:1)は反応が終了したことを示した。酢酸エチル(200mL×3)及び水(60mL)で抽出した。次に飽和塩化ナトリウム溶液を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）で精製し、３－ヨード－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（３．５ｇ、収率６７．８９％）を化合物として得た。

【０２００】

ステップ３：３－ヨード－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（３．５０ｇ、１１．６２mmol）のジクロロメタン（３５mL）溶液に、トリエチルアミン（３．２３mL、２３．２５mmol）及び４－ジメチルアミノピリジン（０．３６ｇ、２．９１mmol）を加え、０℃で、二炭酸ジ－tert－ブチル（２．９９mL、１３．９５mmol）を加えた。反応物を室温で１８時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）は反応が終了したことを示した。反応液をジクロロメタン（２００mL×３）及び水（６０mL）で抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液を加えて洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾過して濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）で精製し、１－（tert－ブチル）６－メチル３－ヨード－１Ｈ－インドール－１，６－ジカルボン酸エステル（３．８ｇ、収率８１．４８％）を化合物として得た。

10

【０２０１】

ステップ４：１－（tert－ブチル）６－メチル３－ヨード－１Ｈ－インドール－１，６－ジカルボン酸エステル（３．６０ｇ、８．９７mmol）のジオキサン（３６mL）溶液に、酢酸カリウム（１．７６ｇ、１７．９５mmol）、二塩化パラジウム（０．６６ｇ、０．９１mmol）及び４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン（１．９５mL、１３．４６mmol）を加え、７０℃で３時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）は反応が終了したことを示した。混合物を収集し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０：１）で精製し、１－（tert－ブチル）６－メチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１，６－ジカルボン酸エステル（２．５ｇ、収率６９．４３％）を化合物として得た。

20

【０２０２】

ステップ５：１－（tert－ブチル）６－メチル３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボリナン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１，６－ジカルボン酸エステル（２．３ｇ、５．７３mmol）のジオキサン及び水溶液（２３mL）に炭酸カリウム（１．５８ｇ、１１．４６mmol）、二塩化パラジウム（０．２８ｇ、０．３８mmol）及びN－〔（１S，３S）－３－〔〔４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル〕アミノ〕シクロペンチル〕カルバミン酸tert－ブチルエステル（１．４６ｇ、３．８２mmol）を加えて、反応物を１００℃で３時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）は反応が終了したことを示した。混合物を収集し、真空中で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル溶離＝３：１）で精製し、１－（tert－ブチル）６－メチル３－（２－（（（１S，３S）－３－（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１，６－ジカルボン酸エステル（２．２ｇ、収率９０％）を化合物として得た。

30

40

【０２０３】

ステップ６：１－（tert－ブチル）６－メチル３－（２－（（（１S，３S）－３－（tert－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１，６－ジカルボン酸エステル（２．２０ｇ、３．５５mmol）を含有するフラスコにジオキサン（１５mL、３．５５mmol）を加え、次に塩化水素（１５mL、３．５５mmol）を加えた。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）は反応が終了したことを示した。濃縮し、得られた固体をメチルtert－ブチルエーテルで溶解し、濾過して、３－（２－（（（１S，３S）－３－アミノシクロペンチル）アミノ

50

)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(2.6g、粗生成物、塩酸塩)を淡黄色固体の化合物として得た。ESI-API: $[M+H]^+ = 419.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.17 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 30.4$ Hz, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.78 (d, $J = 24.6$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 2.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 3H), 1.63 (s, 2H), 1.23 (s, 2H)。

【0204】

ステップ7: 3-(2-(((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.00g、2.38mmol)の1,2-ジクロロエタン(10mL)溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.39mL、11.92mmol)、tert-ブチル4-(2-オキソエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.54g、2.38mmol)を加えて、反応物を室温で一晩攪拌した。反応液をジクロロメタン(60mL×3)及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液で抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物を薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=30:1)で精製し、メチル3-(2-(((1S, 3S)-3-((2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(300mg、収率19.46%)を得た。ESI-API: $[M+H]^+ = 630.31$ 。

【0205】

ステップ8: メチル3-(2-(((1S, 3S)-3-((2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(150mg、0.24mmol)のテトラヒドロフラン/メタノール/水(1:1:1)の溶液に水酸化リチウム(0.02mL、0.71mmol)を加えて、反応物を室温で一晩攪拌した。希塩酸で反応物のpH値を酸性に調整する。反応物を酢酸エチル(6mL×3)及び水(2mL)で希釈し、次に飽和塩化ナトリウム溶液を加えて分離した。有機層を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、3-(2-(((1S, 3S)-3-((2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(150mg、収率98.79%)を化合物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.26 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 9.16 (s, 3H), 8.85 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.16 - 7.98 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.21 (d, $J = 12.1$ Hz, 4H), 2.84 (d, $J = 29.6$ Hz, 5H), 2.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.60 (s, 4H), 1.28 (d, $J = 40.2$ Hz, 9H)。

【0206】

ステップ9: 3-(2-(((1S, 3S)-3-((2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(330mg、0.52mmol)を含有するフラスコにジオキサン(3mL、0.52mmol)を加えた、次に塩化水素(3mL)を加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。TLC(ジクロロメタン:メタノール=7:1)は反応が終了したことを示した。有

10

20

30

40

50

機層を真空中で濃縮した。得られた固体をメチル *tert*-ブチルエーテルで溶解し、濾過して、3-(2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-6-カルボン酸 (350 mg、収率 126.00%) を淡黄色固体の化合物として得た。ESI-MS: $[M+H]^+ = 517.4$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.54 (s, 1H), 9.39 (d, $J = 41.9$ Hz, 3H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 8.37 (dd, $J = 40.4$, 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 60.1$ Hz, 3H), 7.76 (dd, $J = 33.4$, 8.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.18 (d, $J = 11.9$ Hz, 3H), 2.91 - 2.71 (m, 4H), 2.20 (dd, $J = 13.6$, 6.8 Hz, 3H), 1.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 3H), 1.66 (d, $J = 19.7$ Hz, 4H), 1.37 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H)。
[0207]

ステップ 10: 3-(2-((1*S*, 3*S*)-3-(2-(ピペリジン-4-イル)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-6-カルボン酸 (90 mg、0.17 mmol) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (72 mg、0.19 mmol) 及び *N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン (88 mg、0.68 mmol) を順に加え、該反応液を室温で 16 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮乾固し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XBC18、50*250 mm、10 μ m (PARP-06)、流速: 70 mL/min、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、カラム温度: 25°C)、(4*1S*, 4*3S*)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1*1H*-3, 5-ジアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-8(4, 1)-ピペリジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロノナン-9-オン ((4*1S*, 4*3S*)-2⁵-(trifluoromethyl)-1*1H*-3, 5-diaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-8(4, 1)-piperidina-4(1, 3)-cyclopentanacyclononaphan-9-one) (Z4) のトリフルオロ酢酸塩 (1.7 mg、収率 1.3%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 499.2$, $t_R = 1.22$ min。 ^1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.53 - 4.50 (m, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.80 - 2.55 (m, 3H), 2.42 - 2.40 (m, 2H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.92 - 1.60 (m, 8H), 1.36 - 1.29 (m, 1H)。
[0208]

10

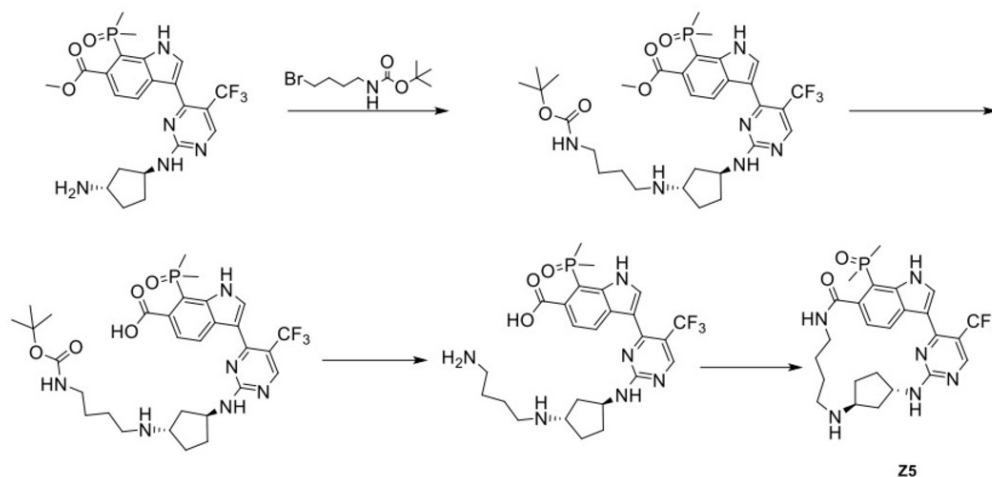
20

30

40

【化 4 3】

実施例5 化合物Z5の合成



10

【0209】

ステップ1：室温で、3-（2-（（（1S，3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（270mg、0.55mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド溶液（5mL）に、tert-ブチル（4-ブロモブチル）カルバメート（138mg、0.55mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（284mg、2.20mmol）を順に加え、窒素雰囲気下、反応液を80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に10%塩化アンモニウム水溶液（100mL）を加えて、酢酸エチル（100mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝2／1～1／1）で精製し、メチル3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（170mg、収率46%）をホワイト固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=667.3，t_R=1.28min。

20

30

【0210】

ステップ2：メチル3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（170mg、0.26mmol）のテトラヒドロフラン（2mL）とメタノール（2mL）の混合溶液に水酸化リチウム（66.0mg、1.56mmol）の水（2mL）溶液を加え、該反応液を40℃で一晩撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を1.0Mの塩酸水溶液でpH=3～4となるまで酸性化し、ジクロロメタン（10mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（160mg、収率94%）をホワイト固体として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=653.2，t_R=1.12min。

40

【0211】

50

ステップ3：25℃で、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（160mg、0.25mmol）のメタノール（5mL）溶液に塩酸／メタノール（5mL、4N）溶液を加え、該反応液を25℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-アミノブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（120mg、収率87%）をホワイト固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：553.2 [M+H]⁺，t_R=1.00min。

10

【0212】

ステップ4：3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-アミノブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（120mg、0.22mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（5mL）溶液に、2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N，N，N'，N'-тетраметилуоропиумгексафторофосфат（91.2mg、0.24mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（114mg、0.88mmol）を順に加え、該反応液を80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XBC18、50×250mm、10μm（PARP-06）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S，4³S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5，10-トリアザー1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン（（4¹S，4³S）-1⁷-（dimethylphosphoryl）-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-3，5，10-triaz-a-1（3，6）-indola-2（4，2）-pyrimidina-4（1，3）-cyclopentanacycloundecaphan-11-one）（Z5）のトリフルオロ酢酸塩（17.2mg、収率17%）を得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=535.2，t_R=1.55min。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 12.00（s，1H），8.61（s，1H），8.53 - 8.31（m，3H），8.18（d，J = 4.0 Hz，1H），8.13 - 8.05（m，1H），8.00（s，1H），7.29 - 7.26（m，1H），4.34 - 4.20（m，1H），2.85 - 2.75（m，1H），2.73 - 2.57（m，4H），2.20 - 2.12（m，2H），1.95 - 1.85（m，6H），1.81 - 1.52（m，6H），1.50 - 1.40（m，1H）。

20

30

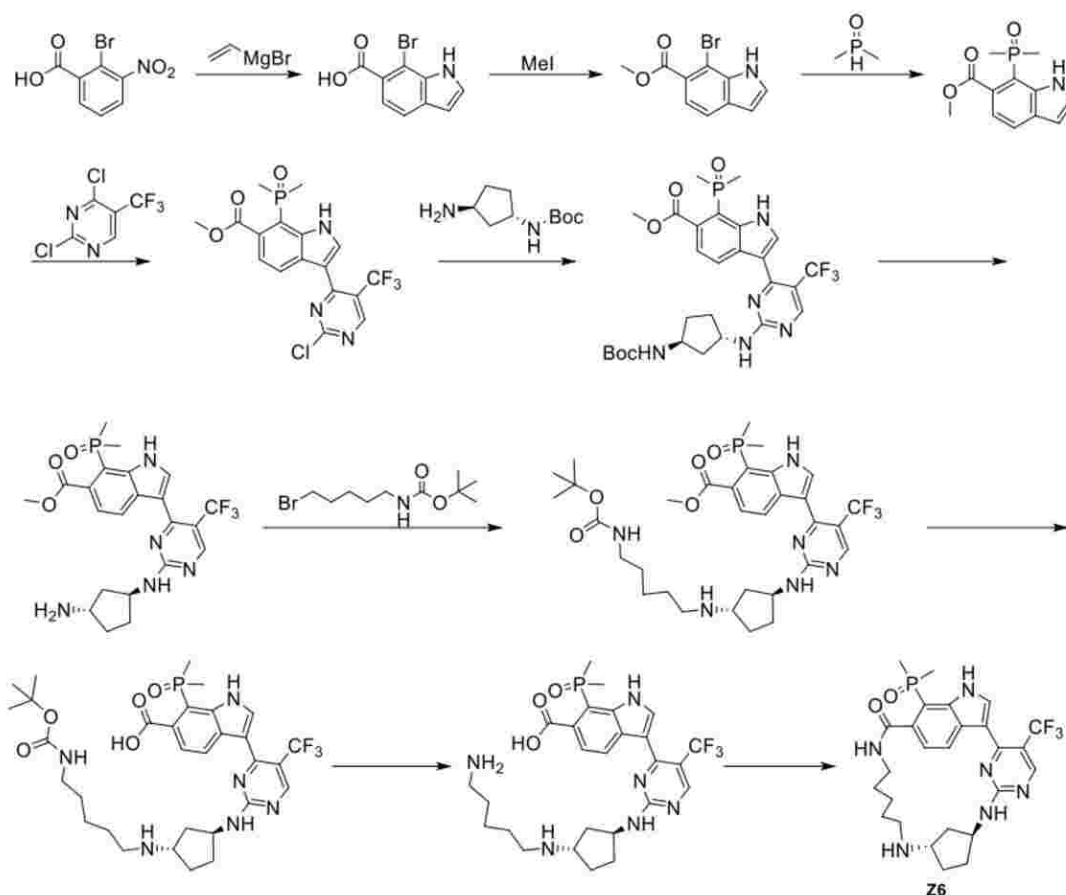
【0213】

40

50

【化 4 4】

実施例 6 化合物 Z 6 の合成



10

20

30

40

50

【0214】

ステップ1：−78℃で2-ブロモ-3-ニトロ安息香酸（10.0g、40.6mmol）のテトラヒドロフラン（150mL）溶液に臭化ビニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液（1M、163mL、163mmol）を徐々に滴下し、滴下終了の後に、窒素雰囲気下、−78℃で3時間攪拌し続け、次に自然に室温まで上昇させて16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（300mL）を徐々に加えてクエンチし、1Mの塩酸でpHを4〜5に調整し、次にジクロロメタン（300mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝30／1）で精製し、7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸（9.4g、収率96.5%）を黄色固体として得た。LCMS：m/z（ESI）：239.8 [M+H]⁺，t_R=1.21min。

【0215】

ステップ2：25℃で、7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸（9.40g、39.2mmol）のN,Nジメチルホルムアミド（80mL）溶液に、ヨウ化メチル（6.66g、46.9mmol）及び炭酸カリウム（10.8g、78.3mmol）を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を25℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水（200mL）を加えて、酢酸エチル（200mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1）で精製し、7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メ

チルエステル (3.90 g、収率 37%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 254.0 $[M+H]^+$, $t_R=1.46$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.63 (s, 1H), 7.62 (dd, $J=13.6, 5.6$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H).

[0216]

ステップ3: 25°Cで、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (242 mg、0.393 mmol)、4, 5-ビスジフェニルホスフィン-9、9-ジメチルキサンテ (455 mg、0.787 mmol) 及び1, 4-ジオキサン (20 mL) 溶液を密閉 10
缶に順に加え、窒素雰囲気下、30分間攪拌し、次に7-ブromo-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (2.0 g、7.87 mmol)、リン酸カリウム (1.67 g、7.87 mmol) 及びジメチルホスフィンオキシド (0.61 g、7.87 mmol) を順に加えた。該反応液を110°Cで14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を直接濃縮し、生成物を得て、得られた粗生成物をシリカゲル 20
カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=1/1~純酢酸エチル) で精製し、7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (1.00 g、収率 51%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI): $[M+H]^+=252.0$, $t_R=1.30$ min. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.12 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.4, 3.6$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

[0217]

ステップ4: 窒素雰囲気下、乾燥した50 mLの三口フラスコに、三塩化アルミニウム (1.06 g、7.96 mmol) を加え、次に、7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (1.00 g、3.98 mmol) の1.2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液を注射器で加え、80°Cで30分間攪拌し、その後、2, 4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン (0.95 g、4.38 mmol) の1.2-ジクロロエタン (1 mL) 溶液を加え、該反応液を80°Cで16時間反 30
応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (20 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=3/5) で精製し、3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (800 mg、収率 47%) ホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): $[M+H]^+=432.0$, $t_R=1.58$ min. ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.15 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J=8.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.10 (d, $J=14.4$ Hz, 6H). 40

[0218]

ステップ5: 10 mLのマイクロ波チューブに、3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (770 mg、1.78 mmol)、N-メチルピロリドン (4 mL)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.59 mL、3.57 mmol) 及びtert-ブチル ((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル) カルバメート (392 mg、1.96 mmol) を順に加え、該反応液を80°Cで攪拌して清澄化し、130°Cで2時間マイクロ波反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応 50

液に水（20 mL）を加えて、酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1：1）で精製し、メチル3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（500 mg、収率58%）をオフホワイト固体として得た。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺＝595.8, t_R＝1.58 min。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.67（s, 1H）, 8.59（s, 2H）, 8.16（s, 1H）, 8.01 - 7.68（m, 2H）, 6.78（s, 1H）, 4.46（dd, J＝13.8, 6.8 Hz, 1H）, 3.94（s, 3H）, 2.23 - 2.10（m, 2H）, 2.00（d, J＝14.2 Hz, 6H）, 1.96 - 1.87（m, 3H）, 1.66 - 1.47（m, 2H）, 1.40（s, 9H）。

10

【0219】

ステップ6：室温で、メチル3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（400 mg、0.67 mmol）を塩化水素／ジオキサン（5 mL、4 M）とメタノール（2 mL）の混合溶液に溶解し、20℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（40 mL）を加えて、ジクロロメタン（20 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝30：1）で精製し、3-（2-（（（1S, 3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（160 mg、収率48%）をホワイト固体として得た。LCMS：m/z（ESI）：496.2 [M+H]⁺, t_R＝1.40 min。

20

【0220】

ステップ7：3-（2-（（（1S, 3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（500 mg、1.0 mmol）をN, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）に溶解し、tert-ブチル（5-ブromoペンチル）カルバメート（269 mg、1.0 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.67 mL、4.0 mmol）を順に加え、反応物を80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／7）で精製し、メチル3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（420 mg、収率61%）をオフホワイト固体として得た。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺＝681.2, t_R＝1.54 min。

30

40

【0221】

ステップ8：メチル3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（360 mg、0.53 mmol）を、水（1 mL）、メタノール（1 mL）及びテトラヒドロフラン（1 mL）の混合系に溶解し、次に、水酸化リチウム一水和物（111 mg、2.65 mmol）を加え、40℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、水（20 mL）を加え、塩酸（1 M）でpH＝

50

4～5となるまで調整し、ジクロロメタン（20 mL×9）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（320 mg、収率91%）をホワイト固体の粗生成物として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺=667.2, t_R=1.50 min。

【0222】

ステップ9：3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（5-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（320 mg、0.47 mmol）を塩化水素／メタノール（5 mL、4 M）に溶解し、系を25℃で4時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を回転乾燥し、3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（5-アミノペンチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（260 mg、収率98%）をホワイト固体として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺=567.3, t_R=0.92 min。

【0223】

ステップ10：3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（5-アミノペンチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（200 mg、0.35 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（20 mL）溶液に、2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N, N, N', N'-тетраметилуonioumヘキサフルオロホスファート（134 mg、0.35 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.23 mL、1.41 mmol）を順に加え、該反応液を60℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、100 μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S, 4³S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3, 5, 11-トリアザー-1（3, 6）-インドール-2（4, 2）-ピリミジン-4（1, 3）-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン（（4¹S, 4³S）-1⁷-（dimethylphosphoryl）-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-3, 5, 11-triaza-1（3, 6）-indola-2（4, 2）-pyrimidina-4（1, 3）-cyclopentanacyclododecaphan-12-one）（Z6）のトリフルオロ酢酸塩（34.3 mg、収率15%）を得た。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺=549.2, t_R=0.70 min。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 11.84 - 11.94（m, 1H）, 8.70 - 8.30（m, 3H）, 8.30 - 8.07（m, 3H）, 7.87 - 8.10（m, 1H）, 7.62 - 7.22（m, 1H）, 4.39 - 4.18（m, 1H）, 3.50 - 3.05（m, 1H）, 3.01 - 2.80（m, 3H）, 2.70 - 2.52（m, 1H）, 2.45 - 2.33（s, 1H）, 2.22 - 2.01（m, 2H）, 2.00 - 1.37（m, 15H）。

【0224】

10

20

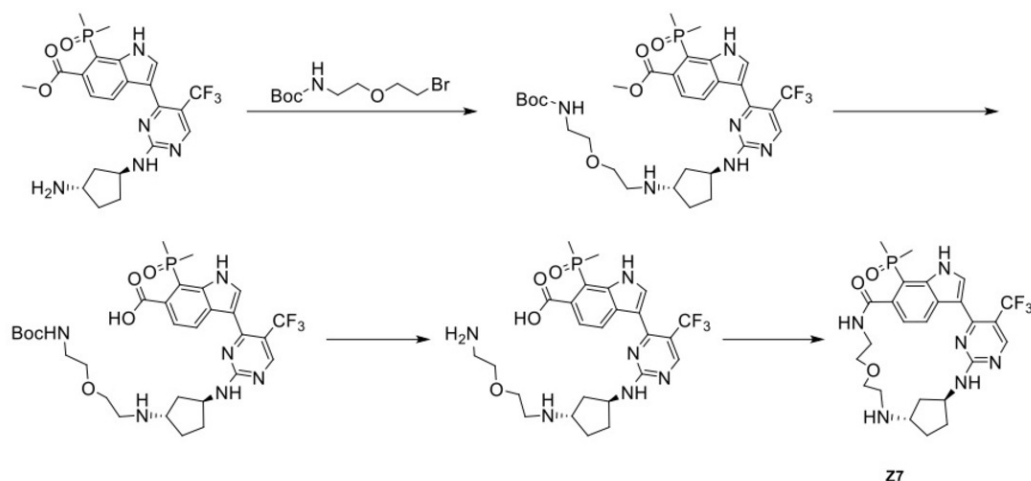
30

40

50

【化 4 5】

実施例 7 化合物 Z 7 の合成



10

【0225】

ステップ1：室温で、3-((1*S*, 3*S*)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1*H*-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (500 mg、1.00 mmol) の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 (5 mL) に、(2-(2-ブromoエトキシ)エチル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル (270 mg、1.00 mmol) 及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.67 mL、4.00 mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を 70 °C で 16 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に 10 % 塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) を加えて、酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 50/1 ~ 10/1) で精製し、メチル 3-((1*S*, 3*S*)-3-((2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1*H*-インドール-6-カルボキシレート (170 mg、収率 46 %) を黄色固体として得た。LCMS : MS *m/z* (ESI) : [M+H]⁺ = 683.4, *t*_R = 1.18 min.

20

30

【0226】

ステップ2：メチル 3-((1*S*, 3*S*)-3-((2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1*H*-インドール-6-カルボキシレート (350 mg、0.51 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) とメタノール (2 mL) の混合溶液に水酸化リチウム (86.0 mg、2.05 mmol) の水 (2 mL) 溶液を加え、該反応液を 40 °C で 16 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を 1.0 M の塩酸水溶液で pH = 3 ~ 4 となるまで酸性化し、ジクロロメタン/メタノール (10 : 1、60 mL × 6) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、3-((1*S*, 3*S*)-3-((2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)エチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1*H*-インドール-6-カルボン酸 (314 mg、収率 92 %) を黄色固体として得た。粗生成物を精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS : MS *m/z* (ESI) : [M+H]⁺ = 669.2, *t*_R = 1.10 min.

40

50

【0227】

ステップ3：25℃で、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（2-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（300mg、0.45mmol）のメタノール（5mL）溶液に塩酸／メタノール（5mL、4M）溶液を加え、該反応液を40℃で4時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を直接濃縮し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（2-（2-アミノエトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（244mg、収率96%）を黄色固体として得た。粗生成物を精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=569.2，t_R=0.95min。

10

【0228】

ステップ4：3-（2-（（（1S，3S）-3-（（2-（2-アミノエトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（220mg、0.39mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（8mL）溶液に、2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（149mg、0.39mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（182mg、1.41mmol）を順に加え、該反応液を60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50*250mm、10µm（PARP-02）、クロマトグラフィー条件：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S，4³S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-8-オキサ-3，5，11-トリアザ-1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン（（4¹S，4³S）-1⁷-（dimethylphosphoryl）-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-8-oxa-3，5，11-triaza-1（3，6）-indola-2（4，2）-pyrimidina-4（1，3）-cyclopentanacyclododecaphan-12-one）（Z7）のトリフルオロ酢酸塩（33.5mg、収率16%）を得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=551.2，t_R=0.69min。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 12.06 - 12.05（m，1H），8.69（d，J = 8.0 Hz，2H），8.64 - 8.48（m，2H），8.13（d，J = 4.4 Hz，1H），8.07（d，J = 2.4 Hz，1H），7.86 - 7.75（m，1H），7.42（dd，J = 8.0，3.2 Hz，1H），4.32 - 4.18（m，1H），3.82 - 3.72（m，5H），3.46（t，J = 7.2 Hz，1H），3.31 - 3.17（m，2H），3.16 - 3.08（m，1H），2.72（dd，J = 14.4，7.2 Hz，1H），2.30 - 2.20（m，1H），2.19 - 2.11（m，1H），2.02 - 1.86（m，6H），1.82 - 1.62（m，3H）。

20

30

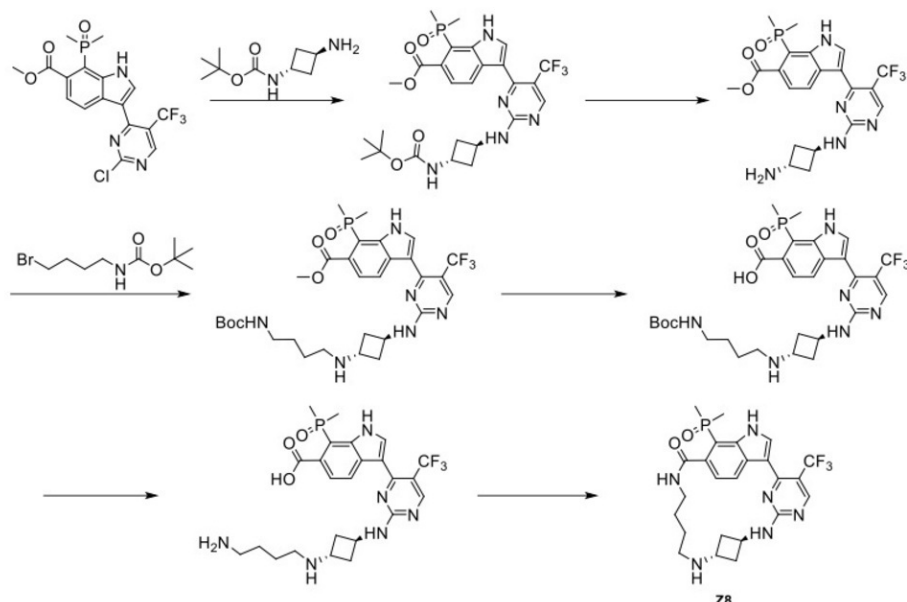
40

【0229】

50

【化 4 6】

実施例 8 化合物 Z 8 の合成



10

20

【0230】

ステップ1：10 mLのマイクロ波チューブに、3-（2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（810 mg、1.88 mmol）、N-メチルピロリドン（5 mL）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.93 mL、5.63 mmol）及びtert-ブチル（（1r,3r）-3-アミノシクロブチル）カルバメート（384 mg、2.06 mmol）を順に加え、反応液を80℃で攪拌して清澄化して、130℃で2時間マイクロ波反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水（20 mL）を加えて、酢酸エチル（20 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）で精製し、メチル3-（2-（（（1r,3r）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（970 mg、収率89%）をオフホワイト固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺＝582.2，t_R＝1.89 min。

30

【0231】

ステップ2：室温で、メチル3-（2-（（（1r,3r）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（500 mg、0.86 mmol）を塩化水素／ジオキサン（5 mL、4 M）とメタノール（2 mL）の混合溶液に溶解し、25℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（40 mL）を加えて、酢酸エチル（30 mL×10）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製し、3-（2-（（（1r,3r）-3-アミノシクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（220 mg、収率53%）をホワイト固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺＝482.2，t_R＝1.35 min。

40

50

【0232】

ステップ3：室温で、3-（2-（（（1r, 3r）-3-アミノシクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（300mg、0.62mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド溶液（5mL）に、tert-ブチル（4-ブromoブチル）カルバメート（157mg、0.62mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（322mg、2.49mmol）を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（100mL）を加えて、酢酸エチル（100mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール=50／1～10／1）で精製し、メチル3-（2-（（（1r, 3r）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（225mg、収率55%）を黄色固体物として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=653.3, t_R=1.19min。

10

【0233】

ステップ4：メチル3-（2-（（（1r, 3r）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（225mg、0.35mmol）のテトラヒドロフラン（2mL）とメタノール（2mL）の混合溶液に水酸化リチウム-水和物（72.0mg、1.72mmol）の水（2mL）溶液を加え、該反応液を40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を1.0Mの塩酸水溶液でpH=3～4となるまで酸性化し、ジクロロメタン／メタノール（10：1、60mL×6）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、3-（2-（（（1r, 3r）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（300mg、収率95%）を黄色固体物として得た。粗生成物を精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=639.2, t_R=1.40min。

20

30

【0234】

ステップ5：3-（2-（（（1r, 3r）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（300mg、0.33mmol）のメタノール（5mL）溶液に塩酸／メタノール（5mL、4M）溶液を加え、該反応液を40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮乾固し、3-（2-（（（1r, 3r）-3-（（4-アミノブチル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（270mg、収率94%）を黄色固体物として得た。粗生成物を精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=639.2, t_R=1.31min。

40

【0235】

ステップ6：3-（2-（（（1r, 3r）-3-（（4-アミノブチル）アミノ）シクロブチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（270mg、0.31mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5mL）溶液に、2-（7-アザベンゾトリアゾ

50

20

【化 4 7】

30



50

ロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(450mg、1.04mmol)、N-メチルピロリドン(5mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52mL、3.13mmol)及びtert-ブチル((1S,3S)-3-アミノシクロヘキシル)カルバメート(235mg、1.09mmol)を順に加え、該反応液を80℃で攪拌して清澄化して、130℃で2時間マイクロ波反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(20mL)を加えて、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)で精製し、メチル3-(2-((1S,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ))シクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(470mg、収率74%)をオフホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):[M+H]⁺=610.2, t_R=1.98min。

10

【0238】

ステップ2:室温で、メチル3-(2-((1S,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ))シクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(470mg、0.77mmol)を塩化水素/ジオキサン(5mL、4M)とメタノール(2mL)の混合溶液に溶解し、25℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(40mL)を加えて、酢酸エチル(30mL×10)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=10/1)で精製し、3-(2-((1S,3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(310mg、収率79%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):[M+H]⁺=510.5, t_R=1.42min。

20

【0239】

ステップ3:3-(2-((1S,3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(310mg、0.61mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、tert-ブチル(4-ブromoブチル)カルバメート(153mg、0.61mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.67mL、4.0mmol)を順に加え、反応物を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/7)で精製し、メチル3-(2-((1S,3S)-3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ))シクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(200mg、収率48%)をオフイエロー固体として得た。LCMS:m/z(ESI):[M+H]⁺=681.2, t_R=1.60min。

30

40

【0240】

ステップ4:メチル3-(2-((1S,3S)-3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブチル)アミノ))シクロヘキシル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(200mg、0.29mmol)を、水(1mL)、メタノール(1mL)及びテトラヒドロフラン(1mL)の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム-水和物(61.6mg、1.47mmol)を加えて、反応物を40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を回転乾燥し、3-(2-((1

50

(1S, 3S) - 3 - ((4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 7 - (ジメチルホスホリル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (180 mg、収率 92%) を黄色固体の粗生成物として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS : m/z (ESI) : [M+H]⁺ = 667.2, t_R = 1.43 min。

【0241】

ステップ5 : 3 - (2 - (((1S, 3S) - 3 - ((4 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ブチル) アミノ)) シクロヘキシル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 7 - (ジメチルホスホリル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (180 mg、0.27 mmol) を塩化水素 / メタノール (5 mL、4 M) に溶解し、系を 15 °C で 4 時間撹拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、3 - (2 - (((1S, 3S) - 3 - ((4 - アミノブチル) アミノ)) シクロヘキシル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 7 - (ジメチルホスホリル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (120 mg、収率 78%) を黄色固体として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS : m/z (ESI) : [M+H]⁺ = 567.2, t_R = 1.43 min。

10

【0242】

ステップ6 : 3 - (2 - (((1S, 3S) - 3 - ((4 - アミノブチル) アミノ)) シクロヘキシル) アミノ) - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 7 - (ジメチルホスホリル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸 (120 mg、0.21 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (80.4 mg、0.21 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.84 mmol) を順に加え、該反応液を 60 °C で 16 時間撹拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム : Ultimate SFC18、50 * 250 mm、10 µm (PARP - 02)、移動相 : アセトニトリル - 水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速 : 70 mL / min、カラム温度 : 25 °C)、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 3, 5, 10 - トリアザー - 1 (3, 6) - インドール - 2 (4, 2) - ピリミジン - 4 (1, 3) - シクロヘキサンシクロウンデカン - 11 - オン ((4¹S, 4³S) - 1⁷ - 1⁷ - (dimethylphosphoryl) - 2⁵ - (trifluoromethyl) - 1¹H - 3, 5, 10 - triaza - 1 (3, 6) - indola - 2 (4, 2) - pyrimidina - 4 (1, 3) - cyclohexanacycloundecaphan - 11 - one) (Z9) のトリフルオロ酢酸塩 (8.2 mg、収率 5.8%) を得た。LCMS : m/z (ESI) : [M+H]⁺ = 549.2, t_R = 0.72 min。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) : δ 11.87 (d, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 - 8.09 (m, 2H), 7.97 (m, 2H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 4.05 (m, 1H), 2.83 (m, 3H), 2.71 - 2.58 (m, 2H), 2.36 (m, 1H), 1.88 (m, 8H), 1.58 (m, 9H)。

20

30

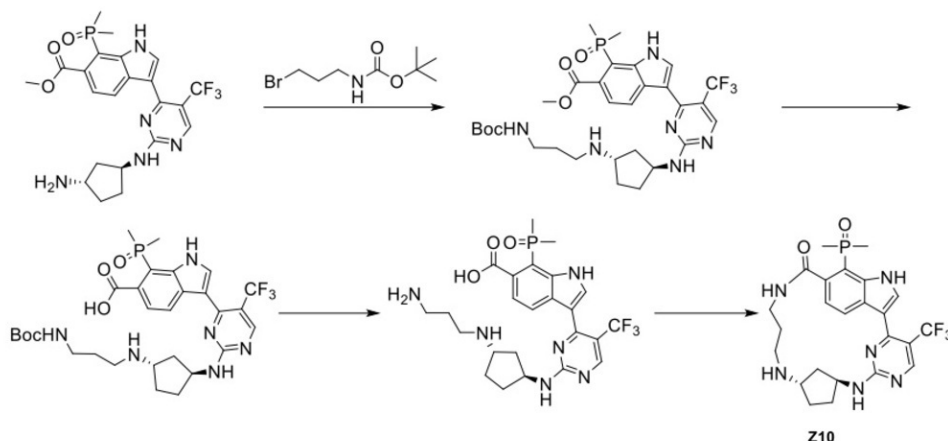
40

【0243】

50

【化 4 8】

実施例 10 化合物 Z 10 の合成



10

【0244】

ステップ1：室温で、3-（2-（（（1S，3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（300mg、0.61mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド溶液（3mL）に、3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロピルブロマイド（144mg、0.61mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（313mg、2.42mmol）を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に10%塩化アンモニウム水溶液（50mL）を加えて、酢酸エチル（50mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝40／1～15／1）で精製し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロピル）アミノ）シクロペンチルアミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（100mg、収率25%）を黄色固体として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺＝653.6，t_R＝1.53min。

20

30

【0245】

ステップ2：3-（2-（（（1S，3S）-3-（3-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロピル）アミノ）シクロペンチルアミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（100mg、0.16mmol）のテトラヒドロフラン（1.5mL）とメタノール（1.5mL）の混合溶液に水酸化リチウム一水和物（33mg、0.78mmol）の水（1.5mL）溶液を加え、該反応液を40℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を1.0Mの塩酸水溶液でpH＝3～4となるまで酸性化し、ジクロロメタン（10mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（3-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）プロピル）アミノ）シクロペンチルアミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（90mg、収率92%）をホワイト固体として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺＝639.2，t_R＝1.10min。

40

【0246】

ステップ3：25℃で、3-（2-（（（1S，3S）-3-（3-（tert-ブ

50

トキシカルボニル) アミノ) プロピル) アミノ) シクロペンチル) アミノ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (90 mg、0.14 mmol) のメタノール (3 mL) 溶液に塩酸/メタノール (6 mL、4 N) 溶液を加え、該反応液を 40 °C で 2 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して、3-(2-((1S, 3S) -3-((3-アミノプロピル) アミノ) シクロペンチル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (70 mg、収率 93%) をホワイト固体として得た。LCMS: MS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 539.6$, $t_R = 1.33$ min。

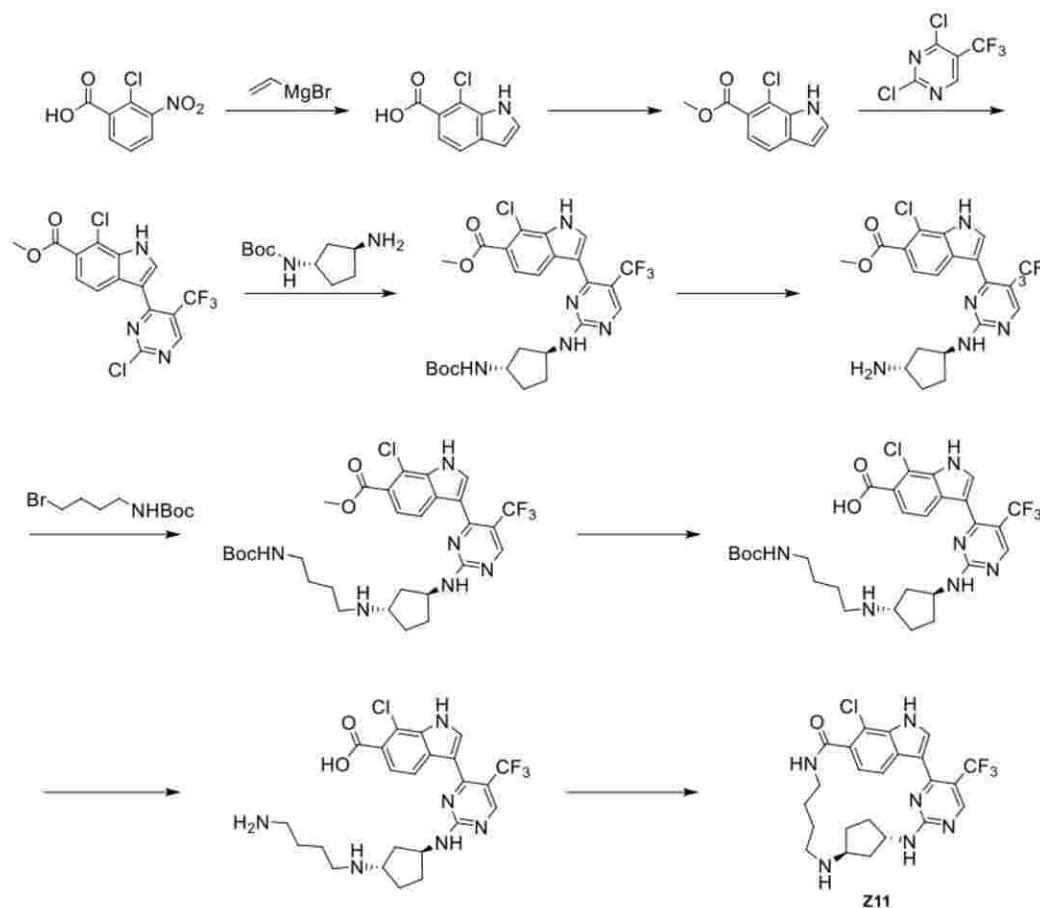
【0247】

ステップ 4: 3-(2-((1S, 3S) -3-((3-アミノプロピル) アミノ) シクロペンチル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (65 mg、0.12 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (80 mg、0.21 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (300 mg、2.32 mmol) を順に加え、該反応液を 80 °C で 16 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XBC18、50*250 mm、10 μ m (PARP-06)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、室温: 25 °C)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 9-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロデカン-10-オン ((4¹S, 4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 9-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacyclodecaphan-10-one) (Z10) のトリフルオロ酢酸塩 (1.6 mg、収率 3%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 521.2$, $t_R = 1.26$ min。

【0248】

【化 4 9】

実施例 11 化合物 Z 11 の合成



10

20

【0249】

ステップ 1: -78°C で、2-クロロ-3-ニトロ安息香酸 (10.0 g、49.6 mmol) のテトラヒドロフラン (120 mL) 溶液に臭化ビニルマグネシウムのテトラヒドロフラン溶液 (198 mL、198 mmol、1 M) を徐々に滴下し、滴下終了の後、窒素雰囲気下、 -78°C で 3 時間撹拌し続けた。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (300 mL) を徐々に加えてクエンチし、1 M の塩酸で pH を 4~5 に調整し、次にジクロロメタン (300 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (8.03 g、収率 83%) を黄褐色固体の粗生成物として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS: m/z (ESI): $[M+H]^+ = 196.0$, $t_R = 1.53$ min.

30

【0250】

ステップ 2: 25°C で、7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸 (8.00 g、40.9 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (85 mL) 溶液にヨウ化メチル (6.97 g、49.1 mmol) 及び炭酸カリウム (11.3 g、81.9 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を 25°C で 16 時間撹拌した。TLC により反応の終了を検出した後に、反応液に水 (200 mL) を加えて、酢酸エチル (150 mL $\times$ 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1) で精製し、7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (5.8 g、収率 67%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI): $[M+H]^+ = 210.1$, $t_R = 1.45$ min. ^1H NMR (400 MHz,

40

50

CDCl₃) : δ 8.67 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 6.62 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0251】

ステップ3 : 乾燥した50 mLの三口フラスコに、三塩化アルミニウム (1.27 g、9.54 mmol) を加え、窒素雰囲気下、7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (1.00 g、4.77 mmol) の1,2-ジクロロエタン (10 mL) 溶液を加え、この系を80℃で30分間攪拌し、次に2,4-ジクロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン (1.09 g、5.01 mmol) の1,2-ジクロロエタン (1 mL) 溶液を加え、該反応液を80℃で16時間反応させた。TLCにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (30 mL) を加えて、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3/5) で精製し、7-クロロ-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (0.38 g、収率20%) をホワイト固体として得た。LCMS : m/z (ESI) : [M+H]⁺ = 392.0, t_R = 1.70 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 12.86 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H).

10

20

【0252】

ステップ4 : 10 mLのマイクロ波チューブに、7-クロロ-3-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (420 mg、1.08 mmol)、N-メチルピロリドン (2 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.53 mL、3.23 mmol) 及びtert-ブチル ((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)カルバメート (237 mg、1.18 mmol) を順に加え、該反応液を80℃で攪拌して清澄化して、130℃で2時間マイクロ波反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1/1) で精製し、メチル3-(2-((1S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボキシレート (430 mg、収率72%) をオフホワイト固体として得た。LCMS : m/z (ESI) : [M+H]⁺ = 554.0, t_R = 2.05 min.

30

【0253】

ステップ5 : 室温で、メチル3-(2-((1S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボキシレート (430 mg、0.72 mmol) を、塩化水素/ジオキサン (4 mL、4 M) とメタノール (2 mL) の混合溶液に溶解し、15℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (40 mL) を加えて、ジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 30 : 1) で精製し、3-(2-((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (320 mg、収率89%) をホワイト固体として得た。LCMS : m/z (ESI) : [M+H]⁺ = 454.0, t_R = 1.38 min.

40

50

【0254】

ステップ6：3-（2-（（（1S，3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（320mg、0.71mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（2mL）に溶解し、tert-ブチル（4-ブロモブチル）カルバメート（178mg、0.71mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.58mL、3.53mmol）を順に加え、反応物を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、回転乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／7）で精製し、メチル3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボキシレート（230mg、収率52%）を黄色固体として得た。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺=625.4，t_R=1.07min。

【0255】

ステップ7：メチル3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボキシレート（230mg、0.37mmol）を、水（1mL）、メタノール（1mL）及びテトラヒドロフラン（1mL）の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム-水和物（77.2mg、1.84mmol）を加えて、反応物を40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を回転乾燥し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸（リチウム塩、340mg、収率91%）を黄色固体の粗生成物として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺=611.4，t_R=0.98min。

【0256】

ステップ8：3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）ペンチルアミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（リチウム塩、340mg）を塩化水素／メタノール（5mL、4M）に溶解し、系を25℃で4時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を回転乾燥し、3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-アミノブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸（塩化リチウム含有、300mg、収率88%）を褐色固体として得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺=511.2，t_R=0.61min。

【0257】

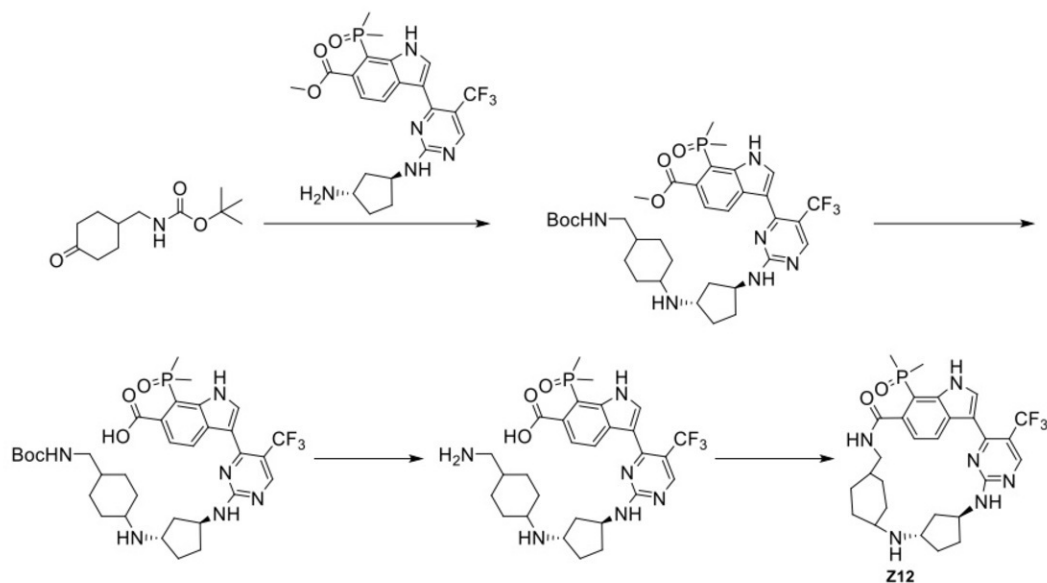
ステップ9：3-（2-（（（1S，3S）-3-（（4-アミノブチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-クロロ-1H-インドール-6-カルボン酸（塩化リチウム含有、290mg、0.28mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（10mL）溶液に、2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N，N，N'，N'-тетраметилуоноиумгексафтороосфат（108mg、0.28mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.24mL、1.42mmol）を順に加え、該反応液を60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10µm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S，4³S）-1⁷-クロロ-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5，10-トリアザー1（3，6）-イン

ドール-2 (4, 2)-ピリミジン-4 (1, 3)-シクロペンチルシクロウンデカン-11-オン ((4¹S, 4³S)-1⁷-chloro-25-(trifluoromethyl)-11H-3, 5, 10-triaza-1 (3, 6)-indola-2 (4, 2)-pyrimidina-4 (1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one) (Z11) のトリフルオロ酢酸塩 (30.8 mg、収率 22%) を得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 493.2, t_R = 1.27 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12.33 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 - 8.04 (m, 3H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.47 - 2.38 (m, 1H), 2.30 - 1.95 (m, 3H), 1.83 - 1.41 (m, 6H), 1.30 - 1.25 (m, 2H).

【0258】

【化50】

実施例 12 化合物 Z12 の合成



【0259】

ステップ 1: 室温で、3-(2-((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (750 mg、1.52 mmol) のメタノール溶液 (10 mL) に、tert-ブチル ((4-オキシシクロヘキシル)メチル)カルバメート (414 mg、1.82 mmol) 及び氷酢酸 (0.1 mL) を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を 25℃ で 16 時間攪拌した。次にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (287 mg、4.56 mmol) を加え、該反応液を 25℃ で 2 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 × 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、メチル 3-(2-((1S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチルシクロヘキシルアミノ)シクロペンチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-

7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（P1：340 mg、収率32%）（LCMS：MS m/z （ESI）：707.4 [M+H]⁺, t_R = 7.43 min）、メチル3-（2-（（1S, 3S）-3-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチルシクロヘキシルアミノ）シクロペンチルアミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（P2：340 mg、収率32%）（LCMS：MS m/z （ESI）：707.4 [M+H]⁺, t_R = 7.53 min）をホワイト固体として得た。

【0260】

ステップ2：メチル3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（P2：340 mg、0.48 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）とメタノール（3 mL）の混合溶液に水酸化リチウム-水和物（101 mg、2.40 mmol）の水（3 mL）溶液を加え、該反応液を40℃で一晩攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を1.0 Mの塩酸水溶液でpH = 3~4となるまで酸性化し、ジクロロメタン（10 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（300 mg、収率90%）をホワイト固体として得て、粗生成物を精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：MS m/z （ESI）：[M+H]⁺ = 692.6, t_R = 1.14 min。

【0261】

ステップ3：25℃で、3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）シクロヘキシル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（300 mg、0.43 mmol）のメタノール（3 mL）溶液に塩酸/ジオキサン（3 mL、4 N）溶液を加え、該反応液を25℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃）、3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（4-（アミノメチル）シクロヘキシル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（140 mg、収率55%）をホワイト固体として得た。LCMS：MS m/z （ESI）：[M+H]⁺ = 592.8, t_R = 0.94 min。

【0262】

ステップ4：3-（2-（（（1S, 3S）-3-（（4-（アミノメチル）シクロヘキシル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（ジメチルホスホリル）-1H-インドール-6-カルボン酸（30 mg、0.05 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）溶液に、2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（19 mg、0.05 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（32 mg、0.25 mmol）を順に加え、該反応液を70℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XBC18、50×250 mm、10 μm（PARP-06）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸

10

20

30

40

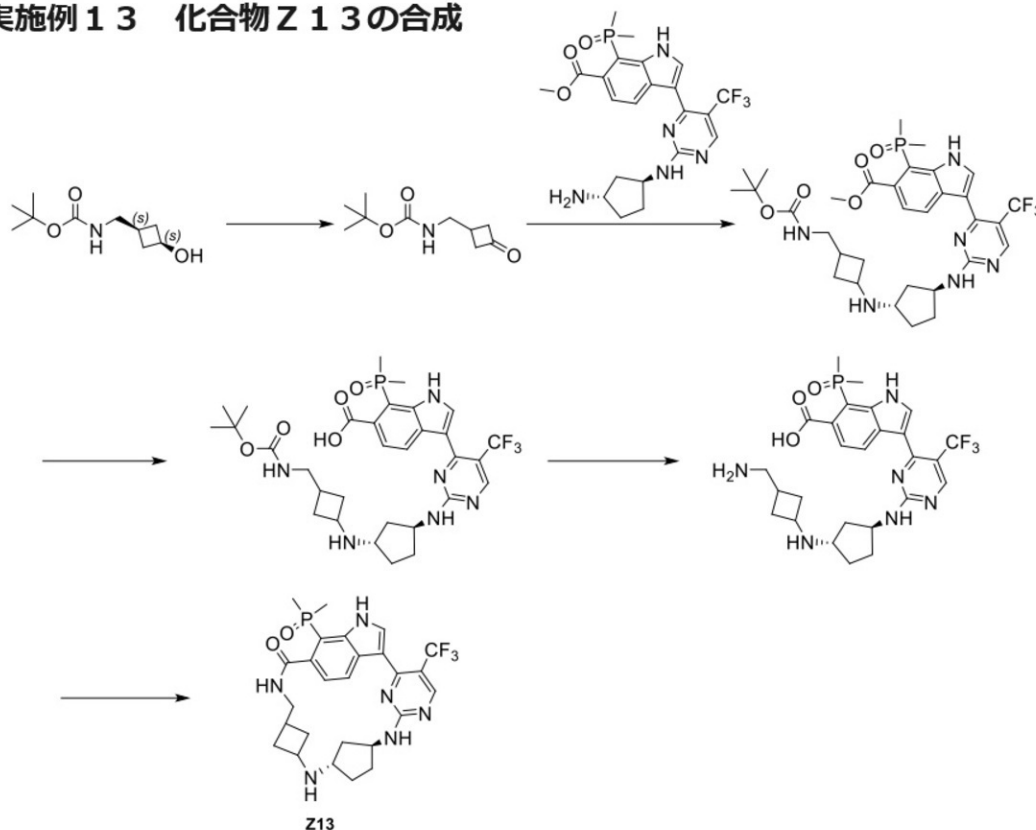
50

)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25°C)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 8-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-6(1, 4)-シクロヘキシル-4(1, 3)-シクロペンタンシクロノナン-9-オン((4¹S, 4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 8-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-6(1, 4)-cyclohexana-4(1, 3)-cyclopentanacyclononaphan-9-one)(Z12)のトリフルオロ酢酸塩(2.0 mg、収率9%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺=575.3, t_R=1.55 min。1H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 11.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.94 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.68 (m, 2H), 3.17 - 2.94 (m, 3H), 2.68 - 2.63 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.16 - 2.11 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 8H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 6H), 1.37 - 1.29 (m, 1H), 1.00 - 0.85 (m, 1H)。【0263】
【化51】

10

20

実施例13 化合物Z13の合成



30

40

【0264】

ステップ1: 窒素雰囲気下、25°Cで、tert-ブチル((1S, 3S)-3-ヒドロキシシクロブチル)(メチル)アミノメチル(200 mg、1.0 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液にDess-Martin試薬(843 mg、2.0 mmol)を加え、窒素雰囲気下、該反応液を25°Cで3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を水(10 mL)及び酢酸エチル(20 mL×3)で抽出し、合

50

わせた有機層を飽和食塩水（10 mL × 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～5／1）で精製し、{[(3-オキシシクロブチル)メチル]アミノ}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（170 mg、収率86%）をホワイト固体物として得た。LCMS：m/z（ESI）：[M+H-56]⁺＝144.2，t_R＝1.58 min。

【0265】

ステップ2：窒素雰囲気下、25℃で、7-[ジメチル(オキシ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（423 mg、0.85 mmol）と{[(3-オキシシクロブチル)メチル]アミノ}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（170 mg、0.85 mmol）のメタノール（3 mL）溶液に酢酸（20 mg、0.33 mmol）を加え、窒素雰囲気下、25℃で16時間撹拌した。次に、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（268 mg、4.26 mmol）を加え、窒素雰囲気下、該反応物を25℃で6時間反応させ続けた。LCMSにより反応の終了を検出した。反応液を水（10 mL）及び酢酸エチル（30 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（10 mL × 2）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝60／1～30／1）で精製し、{[(3-{[(1S, 3S)-3-[(4-{7-[ジメチル(オキシ)-λ5-メチルホスホリル]-6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}シクロブチル)メチル]アミノ}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（380 mg、収率67%）をホワイト固体物として得た。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺＝679.4，t_R＝1.19 min。

【0266】

ステップ3：窒素雰囲気下、25℃で、{[(3-{[(1S, 3S)-3-[(4-{7-[ジメチル(オキシ)-λ5-メチルホスホリル]-6-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-3-イル}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}シクロブチル)メチル]アミノ}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イルのメタノール（4 mL）、テトラヒドロフラン（4 mL）及び水（4 mL）の混合溶液に水酸化リチウム一水和物（117 mg、2.8 mmol）を加え、窒素雰囲気下、該反応液を40℃まで昇温し16時間撹拌し、LCMSにより反応の終了を検出した。反応液に2 Mの塩酸溶液を徐々に加えてpHを4～5に調整し、酢酸エチル（50 mL × 5）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固し、得られた粗生成物の無色油状物の7-[ジメチル(オキシ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-{[3-(2, 2-ジメチル-4-オキシ-5-アザ-3-オキサヘキサン-6-イル)シクロブチル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸（400 mg、純度70%、収率75%）を、精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS：m/z（ESI）：[M+H]⁺＝664.6，t_R＝1.11 min。

【0267】

ステップ4：7-[ジメチル(オキシ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-{[3-(2, 2-ジメチル-4-オキシ-5-アザ-3-オキサヘキサン-6-イル)シクロブチル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸（300 mg、0.45 mmol）のメタノール（5 mL）溶液に4 Mのメタノール塩化水素溶液（10 mL）を加え、窒素雰囲気下、該反応液を40℃まで昇温し2時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30 mL）

を徐々に加え、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物を調製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 × 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25°C)、7- [ジメチル (オキソ) - λ⁵-メチルホスホリル] -3- (2- { [(1S, 3S) -3- { [3- (アミノメチル) シクロブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (185 mg、収率 73%) をホワイト固体として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 565.2, t_R = 1.25 min.

10

【0268】

ステップ5: 7- [ジメチル (オキソ) - λ⁵-メチルホスホリル] -3- (2- { [(1S, 3S) -3- { [3- (アミノメチル) シクロブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (50 mg、0.089 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、2- (7-アザベンゾトリアゾール) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (34 mg、0.089 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.059 mL、0.35 mmol) を順に加え、該反応液を60°Cで2 h 攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 × 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25°C)、(4¹S, 4³S) -1⁷- (ジメチルホスホリル) -2⁵- (トリフルオロメチル) -1¹H-3, 5, 8-トリアザ-1 (3, 6)-インドール-2 (4, 2)-ピリミジン-4 (1, 3)-シクロペンタン-6 (1, 3)-シクロブタンシクロノナン-9-オン ((4¹S, 4³S) -1⁷- (dimethylphosphoryl) -2⁵- (trifluoromethyl) -1¹H-3, 5, 8-triaza-1 (3, 6)-indola-2 (4, 2)-pyrimidina-4 (1, 3)-cyclopentana-6 (1, 3)-cyclobutanacyclononaphan-9-one) (Z13) のトリフルオロ酢酸塩 (2.43 mg、収率 5%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 547.3, t_R = 0.83 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.61 (s, 1H), 8.00 - 7.90 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.61 - 3.52 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.56 - 1.40 (m, 2H).

20

30

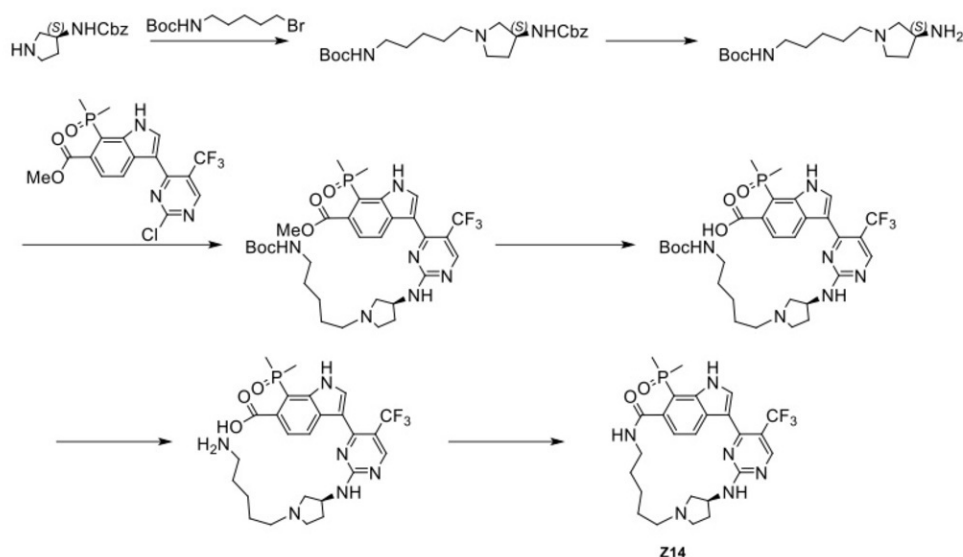
40

【0269】

50

【化 5 2】

実施例 14 化合物 Z 14 の合成



10

【0270】

20

ステップ1：{[(3S)-テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル(225mg、1.02mmol)のN,N-ジメチルメタンアミド(6mL)溶液に、[(5-プロモペンチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(299mg、1.12mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチレンジアミン(528mg、4.08mmol)を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を水(15mL)及び酢酸エチル(25mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(15mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1)で精製し、{[(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサデカン-10-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル(373mg、収率90%)を黄色固体物として得た。LCMS:m/z(ESI):[M+H]⁺=406.2, t_R=0.80min。

30

【0271】

ステップ2：{[(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサデカン-10-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル(500mg、1.23mmol)のメタノール(8mL)溶液にパラジウム炭素(50mg、含有量10%、含水量60%)を加え、水素雰囲気下、反応液を25℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した。反応液を濾過し、回転乾燥し、({5-[(3S)-3-アミノテトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]ペンチル}アミノ)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(370mg、純度が約85%、収率94%)を粗生成物として得て、粗生成物を精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS:m/z(ESI):[M+H]⁺=272.2, t_R=0.46min。

40

【0272】

ステップ3：({5-[(3S)-3-アミノテトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]ペンチル}アミノ)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(334mg、1.23mmol)のN,N-ジメチルメタンアミド(8mL)に、3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(507mg、1.23mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチレンジアミン(477mg、3.69mmol)を加え、反応液を25℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した。反応液を濾過し、回転乾燥し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1)で精製し、化合物Z14(150mg、収率45%)を白色固体物として得た。LCMS:m/z(ESI):[M+H]⁺=614.2, t_R=0.85min。

50

mol) を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を 80℃まで昇温し 16 時間攪拌し、LCMS により反応の終了を検出した。反応液を水 (20 mL) 及びジクロロメタン (30 mL × 5) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 30/1 ~ 10/1) で精製し、7- [ジメチル (オキソ) - λ5 - メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(3S) - 1 - (2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 5 - アザ - 3 - オキサデカン - 10 - イル) テトラヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルエステル (550 mg、収率 67%) を黄色固体物として得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 667.4, t_R = 0.92 min.

10

【0273】

ステップ 4: 7- [ジメチル (オキソ) - λ5 - メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(3S) - 1 - (2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 5 - アザ - 3 - オキサデカン - 10 - イル) テトラヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸メチルエステル (550 mg、0.83 mmol) のメタノール (3 mL)、水 (3 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) の混合溶液に水酸化リチウム水和物 (173 mg、4.13 mmol) を加えた、窒素雰囲気下、該反応液を 40℃まで昇温し 2 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、減圧濃縮して溶媒を除去し、7- [ジメチル (オキソ) - λ5 -

20

【0274】

ステップ 5: 7- [ジメチル (オキソ) - λ5 - メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(3S) - 1 - (2, 2 - ジメチル - 4 - オキソ - 5 - アザ - 3 - オキサデカン - 10 - イル) テトラヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (480 mg、0.70 mmol) に 4 M の 1, 4 - ジオキサン塩化水素溶液 (8 mL) を加え、窒素雰囲気下、該反応液を 40℃まで昇温し 2 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (30 mL) を徐々に加え、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物を逆方向で調製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 × 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、7- [ジメチル (オキソ) - λ5 - メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(3S) - 1 - (5 - アミノペンチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロール - 3 -

30

40

【0275】

ステップ 6: 7- [ジメチル (オキソ) - λ5 - メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(3S) - 1 - (5 - アミノペンチル) テトラヒドロ - 1 H - ピロール - 3 - イル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 6 - カルボン酸 (100 mg、0.18 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、2 - (7 - アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (69 mg、0.18 mmol) 及び N, N - ジイソブ

50

ロピルエチルアミン (94 mg、0.12 mmol) を順に加え、該反応液を 60℃で 16 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3,10-ジアザ-1(3,6)-インドール-2(4,2)-ピリミジン-4(3,1)-ピロリジナシクロウンデカファン-11-オン ((4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3,10-diaz-1(3,6)-indola-2(4,2)-pyrimidina-4(3,1)-pyrrolidinacycloundecaphan-11-one) (Z14) のトリフルオロ酢酸塩 (13.8 mg、収率 14%) を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 535.2, t_R = 0.63 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.63 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 1H), 3.63 – 3.50 (m, 1H), 3.26 – 3.20 (m, 1H), 3.17 – 3.08 (m, 2H), 3.02 – 2.84 (m, 2H), 2.59 – 2.46 (m, 1H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 2.01 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 1.82 – 1.65 (m, 2H), 1.52 – 1.37 (m, 4H).

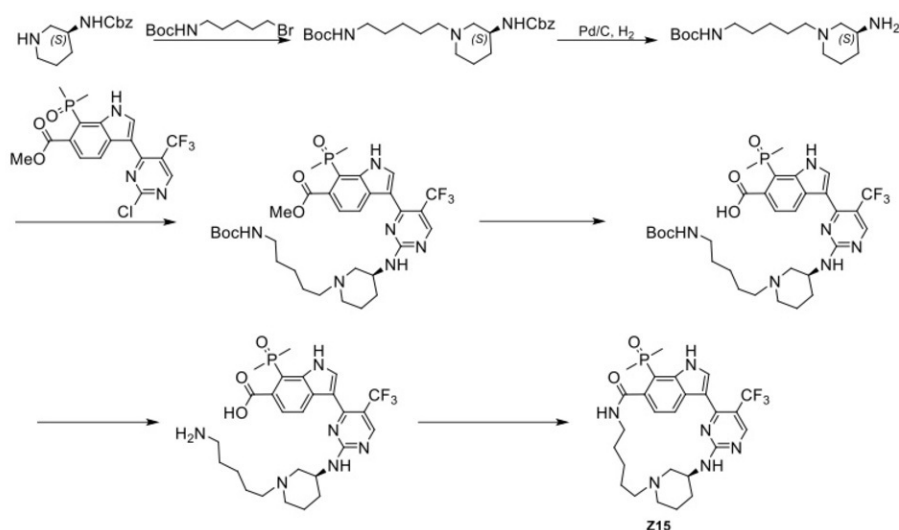
10

20

【0276】

【化53】

実施例 15 化合物 Z15 の合成



30

40

【0277】

ステップ 1: 25℃で、{[(3S)-ヘキサヒドロピリジン-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (242 mg、1.03 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に [(5-ブロモペンチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (250 mg、0.939 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (363 mg、2.82 mmol) を加え、窒素雰囲気下、該反応液を 80℃で 6 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に水 (50 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフ

50

ィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）で精製し、（{５－[（３Ｓ）－３－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ヘキサヒドロピリジン－１－イル]ペンチル}アミノ)メタン酸－２－メチルプロパン－２－イル（２８０ｍｇ、収率６４％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]⁺＝４２０．４， t_R ＝０．８０ｍｉｎ。

【０２７８】

ステップ２：（{５－[（３Ｓ）－３－{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}ヘキサヒドロピリジン－１－イル]ペンチル}アミノ)メタン酸－２－メチルプロパン－２－イル（２５０ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）をメタノール（１０ｍＬ）溶液に溶解し、パラジウム炭素（１００ｍｇ、含有量１０％、含水量６０％）を加えた。水素雰囲気下、該反応液を２５℃で３時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、反応液を濾過し、濃縮して、（{５－[（３Ｓ）－３－アミノヘキサヒドロピリジン－１－イル]ペンチル}アミノ)メタン酸－２－メチルプロパン－２－イル（１８０ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：[Ｍ＋Ｈ]⁺＝２８６．０， t_R ＝０．８０ｍｉｎ。

10

【０２７９】

ステップ３：室温で、（{５－[（３Ｓ）－３－アミノヘキサヒドロピリジン－１－イル]ペンチル}アミノ)メタン酸－２－メチルプロパン－２－イル（１８０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（６ｍＬ）溶液に、３－[２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル]－７－[ジメチル（オキソ）－λ^５－メチルホスホリル]－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（２７２ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２４４ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、反応液に水溶液（５０ｍＬ）を加えて、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝５０／１～１０／１）で精製し、７－[ジメチル（オキソ）－λ^５－メチルホスホリル]－３－（２－{[(３Ｓ）－１－（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサデカン－１０－イル）ヘキサヒドロピリジン－３－イル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（３００ｍｇ、収率７０％）を無色油状物として得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ

20

30

【０２８０】

ステップ４：室温で、７－[ジメチル（オキソ）－λ^５－メチルホスホリル]－３－（２－{[(３Ｓ）－１－（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサデカン－１０－イル）ヘキサヒドロピリジン－３－イル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（３００ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）のメタノール（４ｍＬ）、水（４ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（４ｍＬ）に水酸化リチウム水和物（１８５ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、該反応液を４０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、濃縮乾固し、７－[ジメチル（オキソ）－λ^５－メチルホスホリル]－３－（２－{[(３Ｓ）－１－（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサデカン－１０－イル）ヘキサヒドロピリジン－３－イル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２６０ｍｇ、粗生成物）をホワイト固体物として得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ

40

【０２８１】

ステップ５：室温で、７－[ジメチル（オキソ）－λ^５－メチルホスホリル]－３－（２－{[(３Ｓ）－１－（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサデカン－１０－イル）ヘキサヒドロピリジン－３－イル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル

50

）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（260mg、0.390mmol）のジオキサン（4mL）に塩酸ジオキサン（1.95mL、4mol/L）を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を40℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮して塩酸を除去し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（3S）-1-（5-アミノペンチル）ヘキサヒドロピリジン-3-イル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（200mg、収率95%）をホワイト固体物として得た。LCMS：MS m/z（ESI）：567.2 [M+H]⁺，t_R=0.82min。

10

【0282】

ステップ6：室温で、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（3S）-1-（5-アミノペンチル）ヘキサヒドロピリジン-3-イル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（70mg、0.12mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（5mL）に、2-（7-アゾベンゾトリアゾール）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（56.3mg、0.14mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（77.4mg、0.6mmol）を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を65℃で3時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（10mmol NH₄HCO₃）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、（4³S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，10-ジアザ-1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-4（3，1）-ピペリジンシクロウンデカン-11-オン（（4³S）-1⁷-（dimethyl phosphoryl）-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-3，10-diaza-1（3，6）-indola-2（4，2）-pyrimidina-4（3，1）-piperidinacycloundecaphan-11-one）（Z15）（1.2mg、収率1.9%）を得た。LCMS：MS m/z（ESI）：549.3 [M+H]⁺，t_R=0.81min。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）：δ 8.61（s，1H），7.91（d，J=8.0 Hz，1H），7.79（s，1H），7.22-7.19（m，1H），2.96-2.78（m，4H），2.46-2.40（m，2H），2.08-2.03（m，1H），1.96（d，J=14.4 Hz，3H），1.83（d，J=13.6 Hz，3H），1.71（s，1H），1.73-1.56（m，5H），1.38-1.14（m，6H）。

20

30

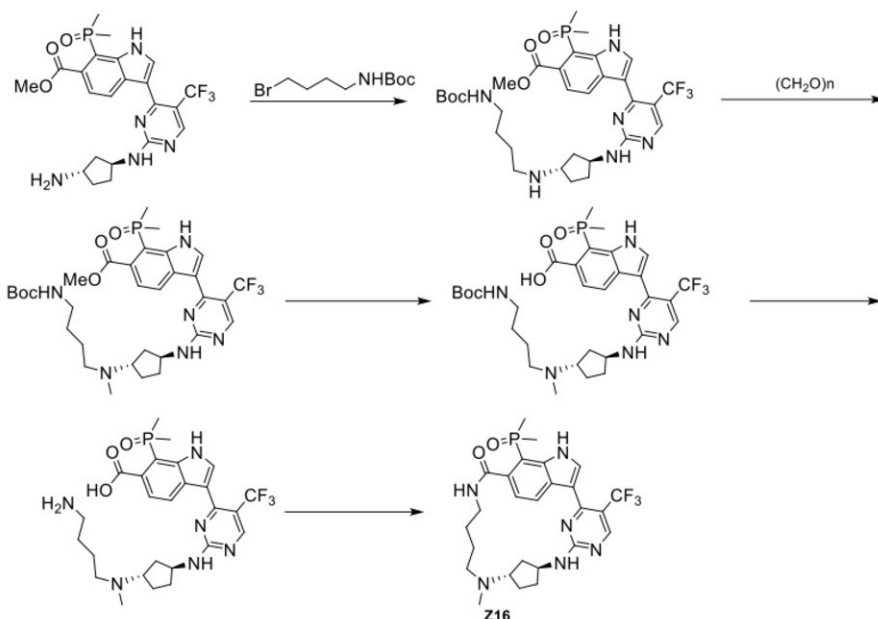
【0283】

40

50

【化 5 4】

実施例 16 化合物 Z 16 の合成



10

20

【0284】

ステップ1：7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(300mg、0.61mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、[(4-ブロモブチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(153mg、0.61mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30mL、1.83mmol)を順に加え、80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、適量のシリカゲルを直接的に加え、回転乾燥してサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/7)で精製し、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(200mg、収率50%)をオフホワイト固体として得た。LCMS：m/z(E SI)：[M+H]⁺=667.2, t_R=0.91min。

30

【0285】

ステップ2：7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(150mg、0.225mmol)をメタノール(3mL)に溶解し、次にパラホルムアルデヒド(45.0mg、1.13mmol)、パラジウム炭素(10mg、含有量10%、水60%)及び氷酢酸(0.1mL)を加えて、70℃で5時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、パラジウム炭素を濾過し、濾液にシリカゲルを直接的に加えてサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/7)で精製し、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5,10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(130mg、収率85%)

40

50

）をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)： $[M+H]^+=681.2$ ， $t_R=0.93\text{ min}$ 。

【0286】

ステップ3：7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 2-ジメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(130mg、0.191mmol)を、水(1mL)、メタノール(1mL)及びテトラヒドロフラン(1mL)の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム-水和物(40.1mg、0.955mmol)を加え、40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、この反応液をそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS： m/z (ESI)：667.4 $[M+H]^+=667.4$ ， $t_R=0.76\text{ min}$ 。

10

【0287】

ステップ4：前のステップの反応液に塩酸1, 4-ジオキサン溶液(5mL、4M)を加え、系を10℃で4時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、得られた粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10 μ m (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(4-アミノブチル)(メチル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(20mg、収率13%)をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)： $[M+H]^+=567.2$ ， $t_R=0.59\text{ min}$ 。

20

【0288】

ステップ5：7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(4-アミノブチル)(メチル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(20mg、0.04mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(14.8mg、0.04mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.03mL、0.18mmol)を順に加え、該反応液を60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10 μ m (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン((4¹S, 4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-5-methyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one)(Z16)のトリフルオロ酢酸塩(5.88mg、収率30%)を得た。LCMS： m/z (ESI)： $[M+H]^+=549.2$ ， $t_R=0.67\text{ min}$ 。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)： δ 8.57 (s, 1H), 8.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 4.25-4.31 (m, 1H), 3.91-4.04 (m, 1H), 3.24-3.11 (m, 1H), 2.86-2.91 (m, 2H), 2.78 (s, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.52-2.57 (m, 1H), 2.38-2.22 (m, 2H), 2.14-1.70

30

40

50

実施例 17 化合物 Z 19 の合成



30

50

n。

【0292】

ステップ3：(3,3-ジフルオロ-1-メトキシ-1-オキソブチル-4-イル)アミノ]メタン酸ベンジル(130mg、0.45mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)に溶解し、次に0℃でリチウムアルミニウムテトラヒドロフランのテトラヒドロフラン溶液(1mL、1M)を滴下し、反応物を10℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、水(20mL)を加えてクエンチし、次に酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濃縮し、[(2,2-ジフルオロ-4-ヒドロキシブチル)アミノ]メタン酸ベンジル(100mg、収率85%)を黄色油状の粗生成物として得て、精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS： m/z (ESI)：[M+H]⁺=260.0， t_R =0.88min。

10

【0293】

ステップ4：[(2,2-ジフルオロ-4-ヒドロキシブチル)アミノ]メタン酸ベンジル(120mg、0.46mmol)をジクロロメタン(1mL)に溶解し、ピリジン(1mL)及び塩化p-メチルスルホン(265mg、1.39mmol)を加え、系を10℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを直接的に加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン100%)で精製し、4-メチルベンゼンスルホン酸-6,6-ジフルオロ-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル(130mg、収率68%)を黄色油状物として得た。LCMS： m/z (ESI)：[M+H]⁺=414.0， t_R =1.20min。

20

【0294】

ステップ5：10mLの一口フラスコに、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S,3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(173mg、0.35mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に溶解し、次に4-メチルベンゼンスルホン酸-6,6-ジフルオロ-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル(120mg、0.29mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.24mL、1.45mmol)を加えた。系を100℃で20時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=10：1)で精製し、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S,3S)-3-[(6,6-ジフルオロ-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(81mg、収率38%)を黄色油状物として得た。LCMS： m/z (ESI)：[M+H]⁺=737.2， t_R =0.96min。

30

【0295】

ステップ6：7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S,3S)-3-[(6,6-ジフルオロ-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(90mg、0.12mmol)を、水(1mL)、メタノール(1mL)及びテトラヒドロフラン(1mL)の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム-水和物(5.13mg、0.12mmol)を加えて、反応物を40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濾過し、濾液を逆相で調製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10 μ m(PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-

40

50

{ [(1S, 3S) - 3 - [(6, 6-ジフルオロ-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (30 mg、収率34%) をホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 723.2, t_R = 0.87 min。

【0296】

ステップ7: 10 mL の一口フラスコに、7- [ジメチル (オキソ) - λ⁵-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - [(6, 6-ジフルオロ-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (18 mg、0.03 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (3 mL) を加えた。60℃で1.5時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を回転乾燥し、2, 2-ジフルオロ-4- { [(1S, 3S) - 3 - [(4- {5- [(Z) - [ジメチル (オキソ) - λ⁵-メチルホスホリル] メチレン] - 4 - [(1Z) - エチリデン] - 1H-ピロール-3-イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} ブタン-1-カルバミン酸 (14 mg、96%) を灰色固体の粗生成物として得て、精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 589.2, t_R = 0.62 min。

【0297】

ステップ8: 2, 2-ジフルオロ-4- { [(1S, 3S) - 3 - [(4- {5- [(Z) - [ジメチル (オキソ) - λ⁵-メチルホスホリル] メチレン] - 4 - [(1Z) - エチリデン] - 1H-ピロール-3-イル} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-2-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} ブタン-1-カルバミン酸 (14 mg、0.02 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、2- (7-アザベンゾトリアゾール) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (9.95 mg、0.03 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.02 mL、0.12 mmol) を順に加えた。60℃で16時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (P ARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹S, 4³S) - 1⁷- (ジメチルホスホリル) - 8, 8-ジフルオロ-2⁵- (トリフルオロメチル) - 1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1 (3, 6) -インドール-2 (4, 2) -ピリミジン-4 (1, 3) -シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン (4¹S, 4³S) - 1⁷- (dimethylphosphoryl) - 8, 8-difluoro-2⁵- (trifluoromethyl) - 1¹H-3, 5, 10-triaza-1 (3, 6) -indola-2 (4, 2) -pyrimidina-4 (1, 3) -cyclopentanacycloundecaphan-11-one (Z19) (1.22 mg、収率9%、トリフルオロ酢酸塩) を得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 571.2, t_R = 0.67 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.57-8.58 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.16-4.18 (m, 1H), 3.86-3.87 (m, 1H), 3.47-3.49 (m, 1H), 2.89-2.93 (m, 2H), 2.70-2.73 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 4H), 1.98-2.02 (m, 6H), 1.81-1.86 (m, 2H), 1.28-1.29 (m, 2H)。

【0298】

10

20

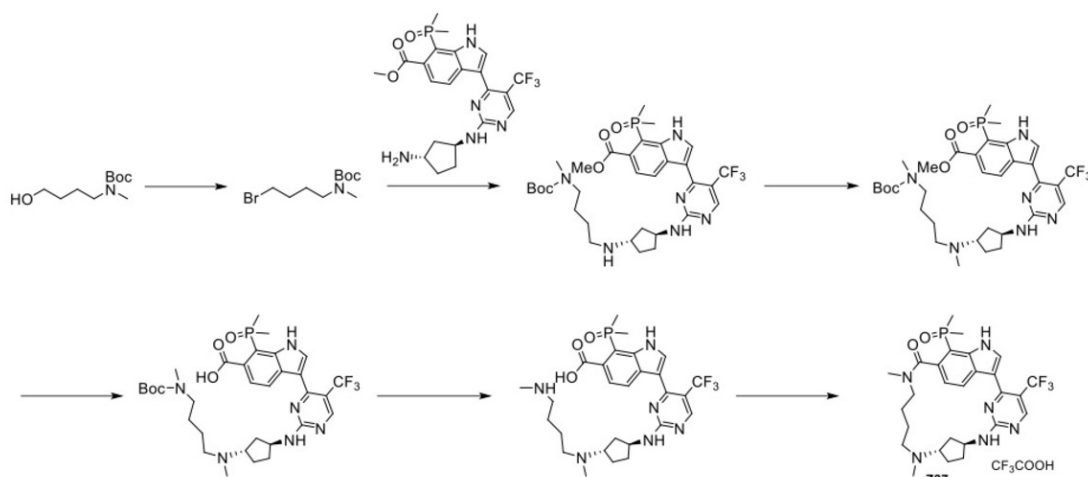
30

40

50

【化 5 6】

実施例 18 化合物 Z 27 の合成



10

【0299】

ステップ1：25℃で、[(1-ヒドロキシブチル-4-イル)(メチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(400mg、1.97mmol)のテトラヒドロフラン(8mL)溶液に四臭化炭素(981mg、3.74mmol)、トリフェニルホスフィン(1.24g、3.74mmol)を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を25℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(50mL)を加えて、酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1)精製し、[(1-ブロモブチル-4-イル)(メチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(400mg、収率46%)を無色油状物として得た。LCMS：m/z(E SI)：[M+H-56]⁺=210.0，t_R=2.03min。

20

30

【0300】

ステップ2：[(1-ブロモブチル-4-イル)(メチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(240mg、0.90mmol)、3-(2-{[(1S,3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-[メチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(447mg、0.90mmol)をアセトニトリル(10mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(349mg、2.71mmol)を加えた。窒素雰囲気下、80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S,3S)-3-[(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(220mg、収率36%)を無色油状物として得た。LCMS：m/z(E SI)：[M+H]⁺=681.4，t_R=0.96min。

40

【0301】

ステップ3：室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S,3S)-3-[(2,2,5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(220mg、0.32mmol)のメタノール(8mL)溶液に、パラホルムアル

50

デヒド (145 mg、1.62 mmol)、酢酸 (244 mg、1.89 mmol)、及びラジウム炭素 (20 mg、含有量 10%、含水量 60%) を順に加えた。水素雰囲気下、80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水溶液 (50 mL) を加えて、ジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 50/1 ~ 10/1) で精製し、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (200 mg、収率 71%) を無色油状物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 695.7, t_R = 1.19 min。 10

【0302】

ステップ4: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (200 mg、0.29 mmol) のメタノール (3 mL)、水 (3 mL) 及びテトラヒドロフラン (3 mL) に水酸化リチウム水和物 (121 mg、2.88 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮乾固し、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (180 mg、収率 83%) をホワイト固体の粗生成物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 681.4, t_R = 0.93 min。 20

【0303】

ステップ5: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (180 mg、0.26 mmol) のジオキサン (4 mL) に塩酸ジオキサン (1.32 mL、5.29 mmol、4 mol/L) を加えた。窒素雰囲気下、25℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮して、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 × 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 7-ジアザオクタ-2-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (80 mg、収率 50%) をホワイト固体物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 581.2, t_R = 1.00 min。 30 40

【0304】

ステップ6: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(2, 7-ジアザオクタ-2-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (70 mg、0.12 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に、2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (55 mg、0.15 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (78 mg、0.61 mmol) を順に加えた。窒素雰囲気下 50

、60℃で18時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮し、粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S, 4³S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-5, 10-ジメチル-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1（3, 6）-インドール-2（4, 2）-ピリミジン-4（1, 3）-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（4¹S, 4³S）-1⁷-（dimethylphosphoryl）-5, 10-dimethyl-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-3, 5, 10-triaza-1（3, 6）-indola-2（4, 2）-pyrimidina-4（1, 3）-cyclopentanacycloundecaphan-11-one（Z27）（26mg、収率36%）を得た。LCMS：MS m/z（ESI）：[M+H]⁺=563.2, t_R=1.30min. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 11.98（s, 1H）, 9.50 - 9.00（m, 1H）, 8.62（s, 1H）, 8.25（d, J = 5.2 Hz, 1H）, 7.97（s, 1H）, 7.23（dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H）, 4.22 - 3.84（m, 2H）, 3.53（s, 3H）, 3.22 - 3.05（m, 2H）, 3.00（s, 3H）, 2.92 - 2.84（m, 1H）, 2.68 - 2.66（m, 1H）, 2.59（d, J = 4.0 Hz, 2H）, 2.45 - 2.37（m, 1H）, 2.17 - 2.08（m, 2H）, 1.91 - 1.49（m, 11H）.

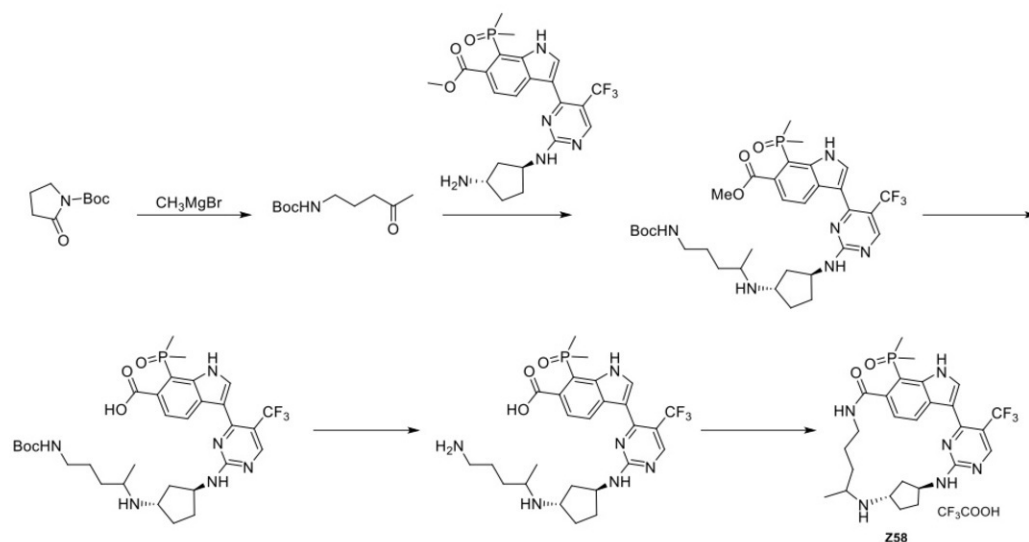
10

20

【0305】

【化57】

実施例19 化合物Z58の合成



30

40

【0306】

ステップ1：窒素雰囲気下、0℃で2-オキソテトラヒドロピロール-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル（2.00g、10.8mmol）のテトラヒドロフラン（30mL）溶液に臭化メチルマグネシウム（15.1mL、15.1mmol）を徐々に滴下した。0℃で4時間撹拌した。スポットにより反応の終了を検出した後に、水（30mL）を加えてクエンチし、その後、酢酸エチル（100mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル

50

= 10 / 1 ~ 3 / 1) で精製し、[(4-オキソペンチル) アミノ] メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.20 g、収率 56%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 3.02 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.69 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H).
【0307】

ステップ2: [(4-オキソペンチル) アミノ] メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (122 mg、0.61 mmol) をテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、次にチタン酸イソプロピル (574 mg、2.0 mmol)、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル] アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (250 mg、0.51 mmol) を加えて、反応物を 70 °C で 16 時間攪拌した後、室温まで冷却し、その中にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (159 mg、2.53 mmol) を加え、25 °C で 6 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濾過し固体不純物を除去し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、その後粗生成物を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 10 / 1) で精製し、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(2, 2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサデカン-9-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (270 mg、収率 79%) を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 681.4, t_R = 0.99 min.
【0308】

ステップ3: 7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(2, 2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサデカン-9-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (220 mg、0.32 mmol) を水 (2 mL)、メタノール (2 mL) 及びテトラヒドロフラン (2 mL) の混合系に溶解し、水酸化リチウム (結晶水 1 個、68 mg、1.62 mmol) を加えて、反応物を 40 °C で 14 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、この反応液をそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 667.4, t_R = 0.91 min.
【0309】

ステップ4: ステップ3の反応液に塩化水素 / 1, 4-ジオキサン溶液 (5 mL、4 M) を加え、系を 40 °C で 4 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、粗生成物を得て、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 * 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL / min、カラム温度: 25 °C)、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(5-アミノペンチル-2-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (150 mg、収率 94%) をホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 567.2, t_R = 0.87 min.
【0310】

ステップ5: 7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(5-アミノペンチル-2-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (70 mg、0.12 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (47 mg、0.12 mmol) 及び N, N-ジイソブ

10

20

30

40

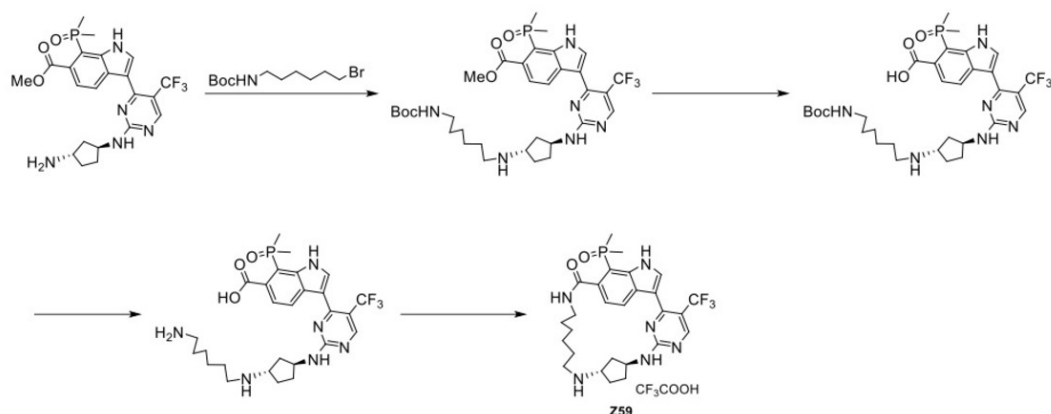
50

ロピルエチルアミン (64 mg、0.50 mmol) を順に加え、該反応液を 80 °C で 18 h 攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 × 250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1 % トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25 °C)、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 6 - メチル - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 3, 5, 10 - トリアザ - 1 (3, 6) - インドール - 2 (4, 2) - ピリミジン - 4 (1, 3) - シクロペンタンシクロウンデカン - 11 - オン (4¹S, 4³S) - 1⁷ - (dimethylphosphoryl) - 6 - methyl - 2⁵ - (trifluoromethyl) - 1¹H - 3, 5, 10 - triaza - 1 (3, 6) - indola - 2 (4, 2) - pyrimidina - 4 (1, 3) - cyclopentanacycoundecaphan - 11 - one (Z58) (10.50 mg、収率 15 %、トリフルオロ酢酸塩) を得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 549.2, t_R = 0.69 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.58 (s, 1H), 8.51 - 8.36 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 1H), 4.42 - 4.11 (m, 1H), 3.95 - 3.74 (m, 1H), 3.30 - 3.17 (m, 1H), 3.13 - 2.99 (m, 1H), 2.98 - 2.74 (m, 2H), 2.66 - 2.50 (m, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.26 (t, J = 6.0 Hz, 3H).

【0311】

【化58】

実施例 20 化合物 Z59 の合成



【0312】

ステップ 1: 25 °C で、7 - [ジメチル (オキソ) - λ⁵ - メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - アミノシクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 6 - カルボン酸メチルエステル (200 mg、0.71 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (6 mL) 溶液に、[(6 - プロモヘキシル) アミノ] メタン酸 - 2 - メチルプロパン - 2 - イル (353 mg、0.71 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (460 mg、3.57 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、80 °C で 16 時間攪拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に水 (50 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で

抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～3／1）で精製し、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S, 3S）-3-〔（2, 2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（180 mg、収率33%）を無色油状物として得た。LCMS： m/z （ESI）：[M+H]⁺=694.7, t_R =1.33 min。

【0313】

ステップ2：室温条件において、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S, 3S）-3-〔（2, 2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（180 mg、0.26 mmol）のメタノール（3 mL）、水（3 mL）及びテトラヒドロフラン（3 mL）に水酸化リチウム水和物（109 mg、2.59 mmol）を加えた。窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮乾固して、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S, 3S）-3-〔（2, 2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（180 mg、粗生成物）をホワイト固体の粗生成物として得た。LCMS：MS m/z （ESI）：[M+H]⁺=681.3, t_R =0.87 min。

【0314】

ステップ3：室温条件において、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S, 3S）-3-〔（2, 2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（160 mg、0.24 mmol）のメタノール（4 mL）に塩酸メタノール（1.12 mL、4 mol/L）を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮塩酸を除去し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃）、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S, 3S）-3-〔（6-アミノヘキシル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（80 mg、収率56%）をホワイト固体物として得た。LCMS：MS m/z （ESI）：[M+H]⁺=581.4, t_R =0.68 min。

【0315】

ステップ4：室温条件において、7-〔ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S, 3S）-3-〔（6-アミノヘキシル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（70 mg、0.12 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（5 mL）に、2-（7-アゾベンゾトリアゾール）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（55.2 mg、0.15 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（78 mg、0.61 mmol）を順に加えた。窒素雰囲気下、60℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮して、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃）、

(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 3, 5, 12 - triaza - 1 (3, 6) - indol - 2 (4, 2) - pyrimidin - 4 (1, 3) - cyclopentanacyclotridecaphan - 13 - one (Z59) (14 mg、収率18%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 563.0, t_R = 0.68 min. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.99 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.60 - 8.57 (m, 1H), 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.19 - 3.14 (m, 1H), 2.95 - 2.92 (m, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 2.01 - 1.89 (m, 7H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.69 - 1.48 (m, 9H).

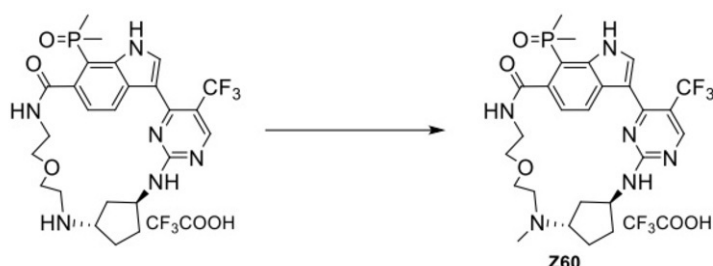
10

【0316】

【化59】

20

実施例21 化合物Z60の合成



30

【0317】

ステップ1: 室温条件において、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 8 - オキサ - 3, 5, 11 - triaza - 1 (3, 6) - indol - 2 (4, 2) - pyrimidin - 4 (1, 3) - シクロペンタンシクロドデカン - 12 - オン2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (20 mg、0.030 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 mL) に、パラホルムアルデヒド (20 mg、0.22 mmol) 及びチタン酸イソプロピル (10.3 mg、0.036 mmol) を順に加えた。窒素雰囲気下、60℃で14時間攪拌した。反応液を30℃まで降温した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (20 mg、0.318 mmol) を加えて、4時間保温した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 5 - メチル - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 8 - オキサ - 3, 5, 11 - triaza - 1 (3, 6) - indol - 2 (4, 2) - pyrimidin - 4 (1, 3) - シクロペンタンシクロドデカン - 12 - オン - 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (4¹S, 4³S) - 1⁷ - (dimethylphosphoryl) - 5 - methyl - 2⁵ - (trifluoromethyl) - 1¹H - 8 - oxa - 3, 5, 11 - triaza - 1 (3, 6) - indol - 2 (4, 2) - pyrimidin - 4 (1, 3) - cyclopentanacyclododecaphan

40

50

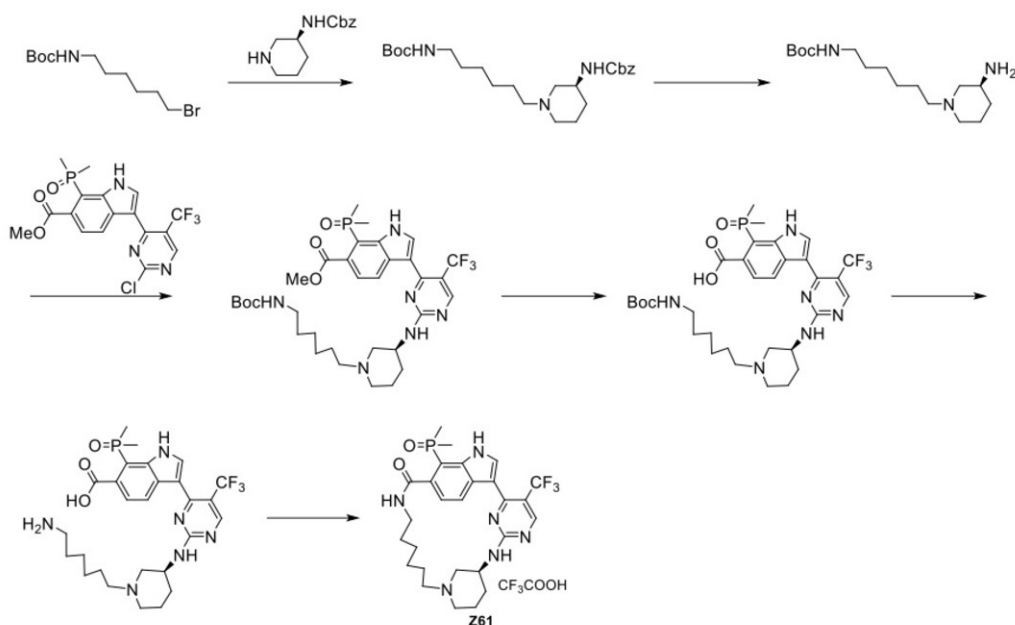
−12−one (Z60) (7.8 mg、収率38%)を得た。LCMS: MS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 565.2$, $t_R = 0.73 \text{ min}$. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (s, 1H), 8.50 – 8.28 (m, 1H), 7.94 – 7.89 (m, 1H), 7.69 – 7.50 (m, 1H), 4.28 – 4.15 (m, 1H), 3.99 – 3.68 (m, 6H), 3.52 – 3.42 (m, 1H), 3.24 – 3.14 (m, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 1H), 2.37 – 2.15 (m, 3H), 2.14 – 1.92 (m, 7H), 1.87 – 1.70 (m, 2H).

【0318】

10

【化60】

実施例22 化合物Z61の合成



20

30

【0319】

ステップ1: 25℃で、[(6-ブロモヘキシル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (300 mg、1.28 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 溶液に {[(3S)-ヘキサヒドロピリジン-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (395 mg、1.41 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (662 mg、5.12 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を80℃で6時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (30 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=30/1~10/1) で精製し、{[(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル)ヘキサヒドロピリジン-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (555 mg、収率92%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): $[M+H]^+ = 434.2$, $t_R = 1.57 \text{ min}$.

40

【0320】

ステップ2: {[(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル)ヘキサヒドロピリジン-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (555 mg、1.17 mmol) をメタノール (10 mL) 溶液に溶解し、パラジウム炭素 (60 mg、含有量10%、含水量60%) を加えた。水素雰囲気下、該反応液

50

を25℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濾過して濃縮したし、({6-[(3S)-3-アミノヘキサヒドロピリジン-1-イル] ヘキシル} アミノ) メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (350mg、粗生成物) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 300.0, t_R = 0.98min。

【0321】

ステップ3: 室温条件において、{6-[(3S)-3-アミノヘキサヒドロピリジン-1-イル] ヘキシル} アミノ (280mg、0.94mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (8mL) 溶液に、3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (404mg、0.94mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (483mg、3.74mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水溶液 (40mL) を加えて、ジクロロメタン (50mL×3) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 30/1~10/1) で精製し、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{ [(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル) ヘキサヒドロピリジン-3-イル] アミノ } -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (473mg、収率72%) を黄色油状物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 695.4, t_R = 1.15min。

【0322】

ステップ4: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{ [(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル) ヘキサヒドロピリジン-3-イル] アミノ } -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (243mg、0.35mmol) のメタノール (3mL)、水 (3mL) 及びテトラヒドロフラン (3mL) に水酸化リチウム水和物 (74mg、1.75mmol) を加え、窒素雰囲気下、該反応液を40℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮乾固し、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{ [(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル) ヘキサヒドロピリジン-3-イル] アミノ } -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (320mg、粗生成物、純度90%) を黄色固体の粗生成物を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 680.8, t_R = 1.21min。

【0323】

ステップ5: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{ [(3S)-1-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサウンデカン-11-イル) ヘキサヒドロピリジン-3-イル] アミノ } -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (420mg、粗生成物、純度90%) のメタノール (4mL) 溶液に塩化水素/メタノール溶液 (6mL、4mol/L) を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を40℃で4時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮して塩酸を除去し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速: 70mL/min、カラム温度: 25℃)、7-[ジメチル(オキソ)-λ5-メチルホスホリル]-3-(2-{ [(3S)-1-(6-アミノヘキシル) ヘキサヒドロピリジン-3-イル] アミノ } -5-(トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (275mg、収率85%) をホワ

イト固体物として得た。LCMS:MS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 581.4$, $t_R = 0.64 \text{ min}$ 。

【0324】

ステップ6: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-3-(2-{[(3S)-1-(6-アミノヘキシル)ヘキサヒドロピリジン-3-イル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(100mg、0.17mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)に、2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(65.4mg、0.17mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(88.9mg、0.69mmol)を順に加え、窒素雰囲気下、該反応液を80℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム:Ultimate XB-C18、50*250mm、10 μ m(PARP-02)、移動相:アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速:70mL/min、カラム温度:25℃)、(4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3,11-ジアザ-1(3,6)-インドール-2(4,2)-ピリミジン-4(1,3)-ピペリジンシクロドデカン-12-オン(4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3,11-diaza-1(3,6)-indola-2(4,2)-pyrimidina-4(3,1)-piperidinacyclododecaphan-12-one(Z61)(18.90mg、収率19%、トリフルオロ酢酸塩)を得た。LCMS:MS m/z (ESI): $[M+H]^+ = 563.2$, $t_R = 0.67 \text{ min}$. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.64 (s, 1H), 8.22 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 3.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.49 (m, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 3.19 - 3.09 (m, 2H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 1H), 2.16 - 1.89 (m, 9H), 1.80 - 1.27 (m, 9H)。

【0325】

10

20

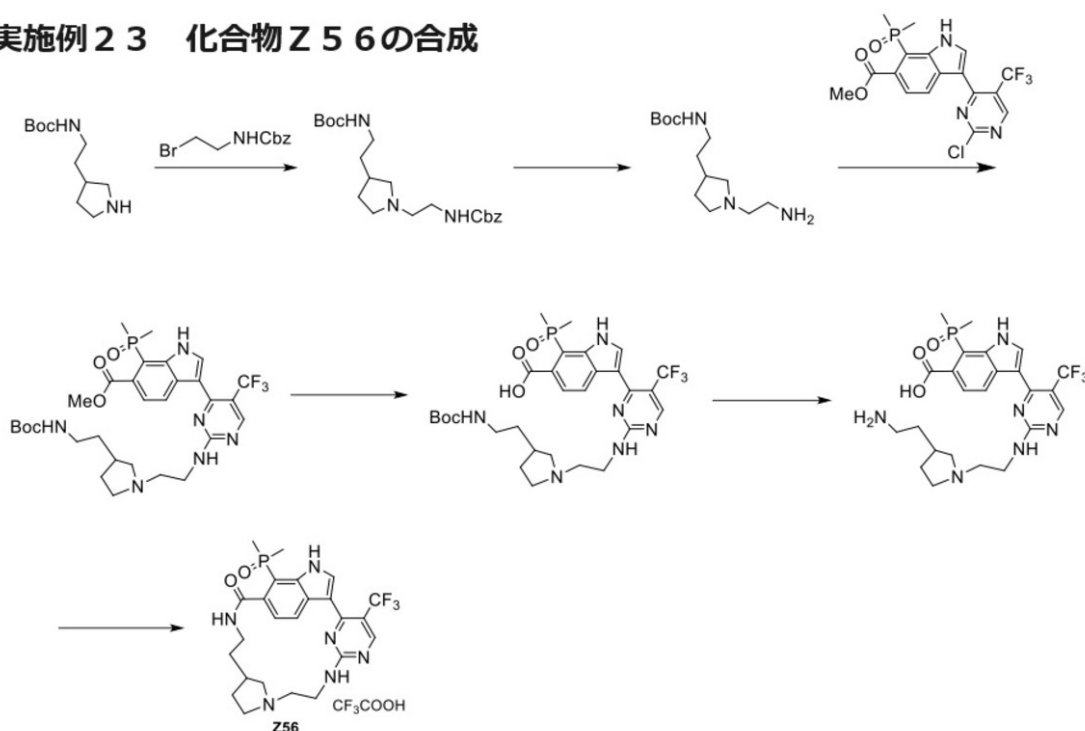
30

40

50

【化 6 1】

実施例 2 3 化合物 Z 5 6 の合成



10

20

【0326】

ステップ1：25℃で、{[2-(テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル)エチル]アミノ}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(200mg、0.93mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)溶液に[(2-ブロモエチル)アミノ]メタン酸ベンジル(241mg、0.93mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(602mg、4.67mmol)を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を80℃で5時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(20mL)を加えて、酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(20mL)で洗淨し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1)で精製し、({2-[1-(3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサヘキサン-6-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]エチル}アミノ)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(218mg、収率54%)を無色油状物として得た。LCMS：m/z (ESI)：[M+H]⁺=392.4，t_R=1.40min。

30

【0327】

ステップ2：室温条件において、({2-[1-(3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサヘキサン-6-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]エチル}アミノ)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(200mg、0.51mmol)のメタノールにPd/C(20mg、含有量10%、含水量60%)を加えた。水素雰囲気下、該反応液を25℃で5時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮乾固し、({2-[1-(2-アミノエチル)テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]エチル}アミノ)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(100mg、収率53%)をホワイト固体の粗生成物として得た。LCMS：MS m/z (ESI)：[M+H]⁺=258.2，t_R=0.47min。

40

【0328】

ステップ3：室温条件において、({2-[1-(2-アミノエチル)テトラヒドロ-1H-ピロール-3-イル]エチル}アミノ)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(100mg、0.39mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(6mL)に3-[

50

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(168 mg、0.39 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(150 mg、1.17 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(20 mL)を加えて、酢酸エチル(30 mL $\times$ 3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1)で精製し、7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-3-[2-({2-[3-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサヘプチル-7-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]エチル} アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(220 mg、収率78%)を無色油状物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺=653.2, t_R=1.41 min。

10

【0329】

ステップ4: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-3-[2-({2-[3-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサヘプチル-7-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]エチル} アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(220 mg、0.34 mmol)のメタノール(3 mL)、水(3 mL)及びテトラヒドロフラン(3 mL)に水酸化リチウム水和物(141 mg、3.37 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、を濃縮乾固し、7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-3-[2-({2-[3-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサヘプチル-7-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]エチル} アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボン酸(200 mg)をホワイト固体の粗生成物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺=638.7, t_R=1.11 min。

20

【0330】

ステップ5: 室温条件において、7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-3-[2-({2-[3-(2,2-ジメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサヘプチル-7-イル)テトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]エチル} アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-6-カルボン酸(200 mg、0.31 mmol)の1,4-ジオキサン(4 mL)に塩酸1,4-ジオキサン(0.78 mL、3.13 mmol、4 mol/L)を加えた。窒素雰囲気下、40℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮して、粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50 $\times$ 250 mm、10 μ m (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、3-[2-({2-[3-(2-アミノエチル)テトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]エチル} アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸(70 mg、収率37%)をホワイト固体物として得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺=538.8, t_R=0.98 min。

30

40

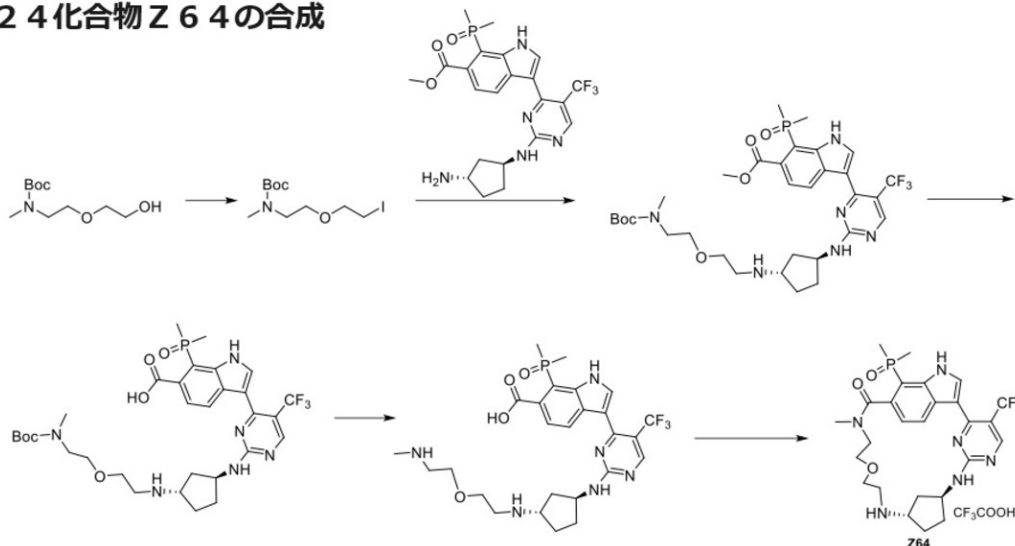
【0331】

ステップ6: 室温条件において、3-[2-({2-[3-(2-アミノエチル)テトラヒドロ-1H-ピロール-1-イル]エチル} アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)- λ 5-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸(70 mg、0.11 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)に、2-(7-アゾベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テト

50

ラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (51 mg、0.13 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (43 mg、0.33 mmol) を順に加えた。窒素雰囲気下、65℃で3時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮し、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 µm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、1⁷-(ジメチルホスホリル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 9-ジアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-6(1, 3)-ピロリジンシクロデカン-10-オン1⁷-(dimethylphosphoryl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 9-diaza-1(3, 6)-indol-2(4, 2)-pyrimidin-6(1, 3)-pyrrolidinacyclodecaphan-10-one (Z56) (6.0 mg、収率10%、トリフルオロ酢酸塩) を得た。LCMS: MS m/z (ESI): [M+H]⁺ = 521.3, t_R = 0.71 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.65 (s, 1H), 8.58 – 8.43 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.09 – 3.82 (m, 3H), 3.63 – 3.36 (m, 4H), 3.18 – 2.98 (m, 2H), 2.78 – 2.57 (m, 1H), 2.49 – 2.35 (m, 1H), 2.23 – 1.99 (m, 7H), 1.70 – 1.14 (m, 3H).
 【0332】
 【化62】

実施例24化合物Z64の合成



【0333】

ステップ1: 50 mL の一口フラスコに、(1-ヒドロキシ-6-アザ-3-オキサヘプチル-6-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (300 mg、1.37 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、イミダゾール (140 mg、2.05 mmol)、トリフェニルホスフィン (431 mg、1.64 mmol) 及びヨウ素単体 (521 mg、2.05 mmol) を順に加えた。窒素雰囲気下、5℃で2時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を加えて希釈し、次にジクロロメタン (10 mL×3) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1) で精製して、(1-ヨード-6-アザ-3-オキサヘプチル-6-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (314 mg、収率70%) を淡黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): [M-100+H]⁺ = 230.0, t_R = 1.20 min

n。

【0334】

ステップ2：50 mLの一口フラスコに、(1-ヨード-6-アザ-3-オキサヘプチル-6-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(350 mg、1.06 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)溶液に7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(553 mg、1.12 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.88 mL、5.32 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、100℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(30 mL)を加えて希釈し、酢酸エチル(15 mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得て、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン：メタノール=100：6)で精製し、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(610 mg、収率82%)を淡黄色固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：[M+H]⁺=697.4, t_R =0.97 min。

10

【0335】

ステップ3：7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(610 mg、0.88 mmol)を水(3 mL)、メタノール(3 mL)及びテトラヒドロフラン(3 mL)の混合系に溶解した。水酸化リチウム-水和物(184 mg、4.38 mmol)を加えて、40℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸を含む反応液を得て、この反応液をそのまま次のステップに直接使用した。LCMS： m/z (ESI)：[M+H]⁺=683.3, t_R =0.86 min。

20

30

【0336】

ステップ4：前のステップ反応液に、塩酸メタノール溶液(5 mL、4 M)を加え、5℃で5時間撹拌した。LCMSにより終了したのを検出した後に、反応液を濃縮して、粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μ m (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃)、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(6-アザ-3-オキサヘプチル-1-イルアミノ)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(260 mg、2段階での収率51%)をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：[M+H]⁺=582.6, t_R =0.92 min。

40

【0337】

ステップ5：7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(6-アザ-3-オキサヘプチル-1-イルアミノ)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(260 mg、0.45 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(187 mg、0.49 mmol)及びN,

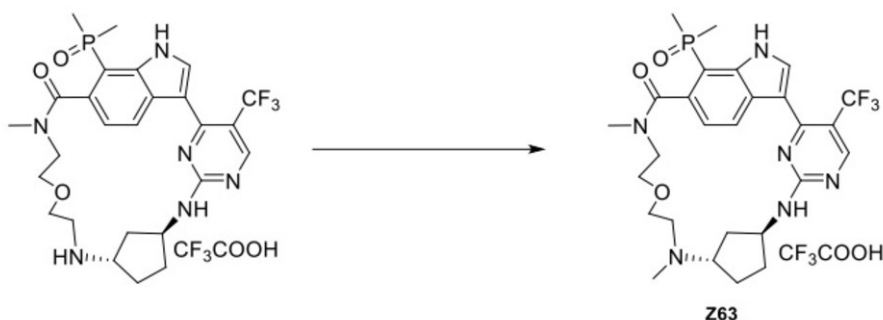
50

N-ジイソプロピルエチルアミン (0.37 mL、2.23 mmol) を順に加えた。60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-11-メチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-8-オキサ-3, 5, 11-トリアザ-1 (3, 6)-インドール-2 (4, 2)-ピリミジン-4 (1, 3)-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン ((4¹S, 4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-11-methyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-8-oxa-3, 5, 11-triaza-1 (3, 6)-indola-2 (4, 2)-pyrimidina-4 (1, 3)-cyclopentanacyclododecaphan-12-one) (Z64) (120 mg、収率 48%、トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 564.8, t_R = 0.97 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.43 (br, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 4.36-4.39 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.78-3.83 (m, 2H), 3.53-3.72 (m, 3H), 3.67-3.42 (m, 1H), 3.23-3.61 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.65-2.71 (m, 1H), 2.32-2.39 (m, 1H), 2.21-2.23 (m, 1H), 2.14-1.62 (m, 10H).

【0338】

【化63】

実施例25 化合物Z63の合成



【0339】

ステップ1: 10 mL の一口フラスコに、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-11-メチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-8-オキサ-3, 5, 11-トリアザ-1 (3, 6)-インドール-2 (4, 2)-ピリミジン-4 (1, 3)-シクロペンタンシクロドデカン-12-オントリフルオロ酢酸塩 (35 mg、0.06 mmol) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、パラホルムアルデヒド (9.30 mg、0.31 mmol) 及びテトライソプロピルチタネート (35.2 mg、0.12 mmol) を順に加えた。該反応液を70℃で16時間攪拌して、35℃まで降温し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (7.79 mg、0.12 mmol) を加えて、35℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-5, 11-ジメチル-2⁵-(トリフルオロ

メチル) - 1¹H - 8 - オキサ - 3, 5, 11 - トリアザ - 1 (3, 6) - インドール - 2 (4, 2) - ピリミジン - 4 (1, 3) - シクロペンタンシクロドデカン - 12 - オン (4¹S, 4³S) - 1⁷ - (dimethylphosphoryl) - 5, 11 - dimethyl - 2⁵ - (trifluoromethyl) - 1¹H - 8 - oxa - 3, 5, 11 - triaza - 1 (3, 6) - indola - 2 (4, 2) - pyrimidina - 4 (1, 3) - cyclopentanacyclododecaphan - 12 - one) (Z63) (2 mg、収率 6%、トリフルオロ酢酸塩) を得た。LCMS: m/z (ESI): [M+H]⁺ = 579.2, t_R = 0.77 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.24 - 8.58 (m, 2H), 7.88 - 8.01 (m, 1H), 7.41 - 7.43 (m, 1H), 4.11 - 4.18 (m, 1H), 3.94 - 3.97 (m, 1H), 3.79 - 3.85 (m, 3H), 3.66 - 3.70 (m, 2H), 3.36 - 3.41 (m, 1H), 3.13 - 3.18 (m, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.55 - 2.73 (m, 2H), 2.25 - 2.32 (m, 3H), 1.82 - 1.97 (m, 9H).

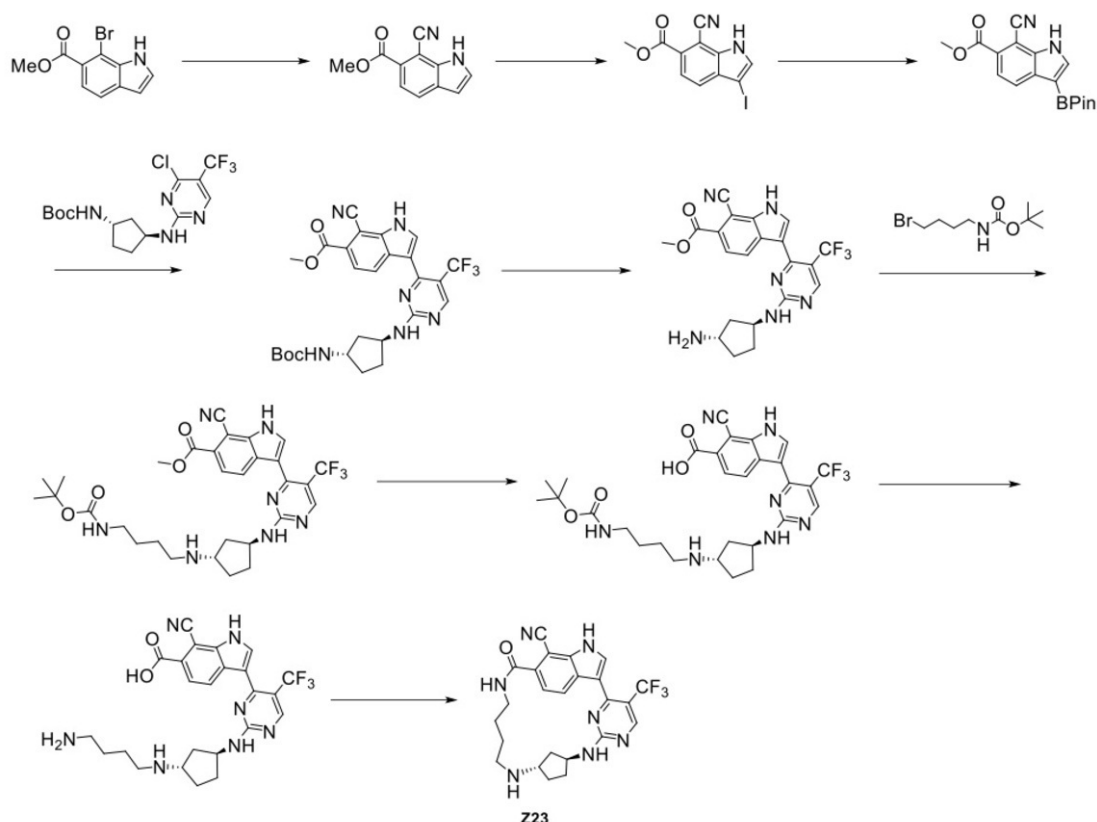
10

【0340】

【化64】

実施例 26 化合物 Z 23 の合成

20



30

40

【0341】

ステップ 1: 25℃で、7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (1.0 g、3.9 mmol) の N, Nジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.45 g、0.39 mmol) 及びシアン化亜鉛 (0.46 g、3.9 mmol) を加えた。窒素を 1 分間吹き込み、マイクロ波 150℃で 1 時間反応させた。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を徐々に加え、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をカラムク

50

ロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）で精製し、7-シアノ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（黄色固体、800mg、収率81%）を得た。LCMS： m/z （ESI）：201.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.22\text{ min}$ 。

【0342】

ステップ2：25℃で、7-シアノ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（800mg、4.0mmol）のN，Nジメチルホルムアミド（10mL）溶液にN-ヨードスクシンイミド（1.35g、6.0mmol）を加えた。窒素置換し、40℃で3時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した。反応液に水（30mL）を加え、酢酸エチル（40mL×2）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（40mL×4）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝1／1）で精製し、7-シアノ-3-ヨード-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（灰ホワイト固体、740mg、収率51%）を得た。LCMS： m/z （ESI）：327.0 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.95\text{ min}$ 。

10

【0343】

ステップ3：25℃で、7-シアノ-3-ヨード-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（740mg、2.27mmol）と4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（871mg、6.81mmol）のテトラヒドロフラン（15mL）溶液に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（312mg、0.34mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2'，4'，6'-トリイソプロピルビフェニル（108mg、0.227mmol）及びトリエチルアミン（689mg、6.81mmol）を順に加えた。窒素置換し、90℃条件において、14時間反応させ、LCMSにより反応の終了を検出した。反応液に水（20mL）を加えて、酢酸エチル（30mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1～1／1）で精製し、6-ホルミル-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-7-カルボニトリルメタン（黄色固体、600mg、収率81%）を得た、LCMS： m/z （ESI）：327.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.26\text{ min}$ 。

20

【0344】

ステップ4：25℃で、6-ホルミル-3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-インドール-7-カルボニトリルメタン（600mg、1.84mmol）と{[(1S，3S)-3-{[4-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（583mg、1.53mmol）のテトラヒドロフラン溶液（10mL）に、クロロ[(n-ブチルビス（1-アダマンチル）ホスフィン）-2-（2-アミノビフェニル）]パラジウム（II）（102mg、0.153mmol）及びリン酸カリウム（976mg、4.6mmol）の水（2mL）溶液を順に加えた。窒素置換し、60℃で14時間反応させ、LCMSにより反応の終了を検出した。反応液に水（20mL）を加えて、酢酸エチル（20mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝5／1）で精製し、7-シアノ-3-（2-{[(1S，3S)-3-（{[(2-メチルプロパン-2-イル）オキシ]カルボニル}アミノ）シクロペンチル]アミノ}-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（黄色油状、580mg、収率69%）を得た。LCMS： m/z （ESI）：544.8 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.66\text{ min}$ 。

30

40

【0345】

ステップ5：25℃で、7-シアノ-3-（2-{[(1S，3S)-3-（{[(2-メチルプロパン-2-イル）オキシ]カルボニル}アミノ）シクロペンチル]アミノ}

50

－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（５００ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（２．５ｍＬ）を加えた。２０℃で３時間反応させ、ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（３０ｍＬ）を加えて、ジクロロメタンとメタノール（５：１）の混合溶液（５０ｍＬ×６）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（黄色油状、５００ｍｇ、純度７５％、収率９２％）を粗生成物として得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ m/z （ＥＳＩ）：４４５．２〔Ｍ＋Ｈ〕⁺， t_R ＝０．７９ｍｉｎ。

10

【０３４６】

ステップ６：室温で、７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－アミノシクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（１００ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド溶液（２ｍＬ）に、〔（４－ブロモブチル）アミノ〕メタン酸－２－メチルプロパン－２－イル（５６ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１６ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を順に加えた。窒素置換し、８０℃で１６時間攪拌し、ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した。反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）を加えて、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝２０／１～１０／１）で精製し、７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－〔（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサノン－９－イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（黄色油状、７０ｍｇ、収率４０％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ m/z （ＥＳＩ）：６１５．８〔Ｍ＋Ｈ〕⁺， t_R ＝１．２８ｍｉｎ。

20

【０３４７】

ステップ７：７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－〔（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサノン－９－イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（７０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３ｍＬ）とメタノール（３ｍＬ）の混合溶液に、水酸化リチウム一水和物（１９．０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）溶液を加えた。４０℃で１２ｈ攪拌し、ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した。反応液を直接濃縮して、粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ－Ｃ１８－０８、５０×２５０ｍｍ、１０μｍ（ＰＡＲＰ－０２）、移動相：アセトニトリル－水（０．１％炭酸水素アンモニウム）、流速：７０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：２５℃）、７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－〔（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサノン－９－イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（ホワイト固体、３０ｍｇ、収率５５％）を得た。ＬＣＭＳ：ＭＳ m/z （ＥＳＩ）：６０２．２〔Ｍ＋Ｈ〕⁺， t_R ＝０．８６ｍｉｎ。

30

40

【０３４８】

ステップ８：７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－〔（２，２－ジメチル－４－オキソ－５－アザ－３－オキサノン－９－イル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（０．９ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）を加えた。１５℃で４５分間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、向反応液にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミンを加えてｐＨ＝８となるまで調整した。濃縮して、７－シアノ－３－（２－〔（１Ｓ，３Ｓ）－３－〔（４－アミノブチル）アミノ〕シクロペンチル〕アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピ

50

リミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(黄色油状物、12mg、収率72%)を得た。粗生成物をそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS:MS m/z (ESI): 502.0 [M+H]⁺, t_R=1.20min。

【0349】

ステップ9: 7-シアノ-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(4-アミノブチル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(12mg、0.02mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(15mg、0.04mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(21mg、0.16mmol)を順に加えた。80℃で14h攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した。濃縮して、粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム:Ultimate XB-C18-08、50*250mm、10µm(PARP-02)、移動相:アセトニトリル-水(0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速:70mL/min、カラム温度:25℃)、(4¹S, 4³S)-11-オキサ-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 11-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-1⁷-カルボニトリル(4¹S, 4³S)-11-oxo-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaz a-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphane-1⁷-carboni trile(Z23、0.8mg、収率7%)を得た。LCMS:MS m/z (ESI): 484.2 [M+H]⁺, t_R=0.84min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 1H), 3.28-3.23 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.34-2.08 (m, 4H), 1.84-1.73 (m, 1H), 1.72-1.61 (m, 1H), 1.56-1.39 (m, 5H)。

【0350】

10

20

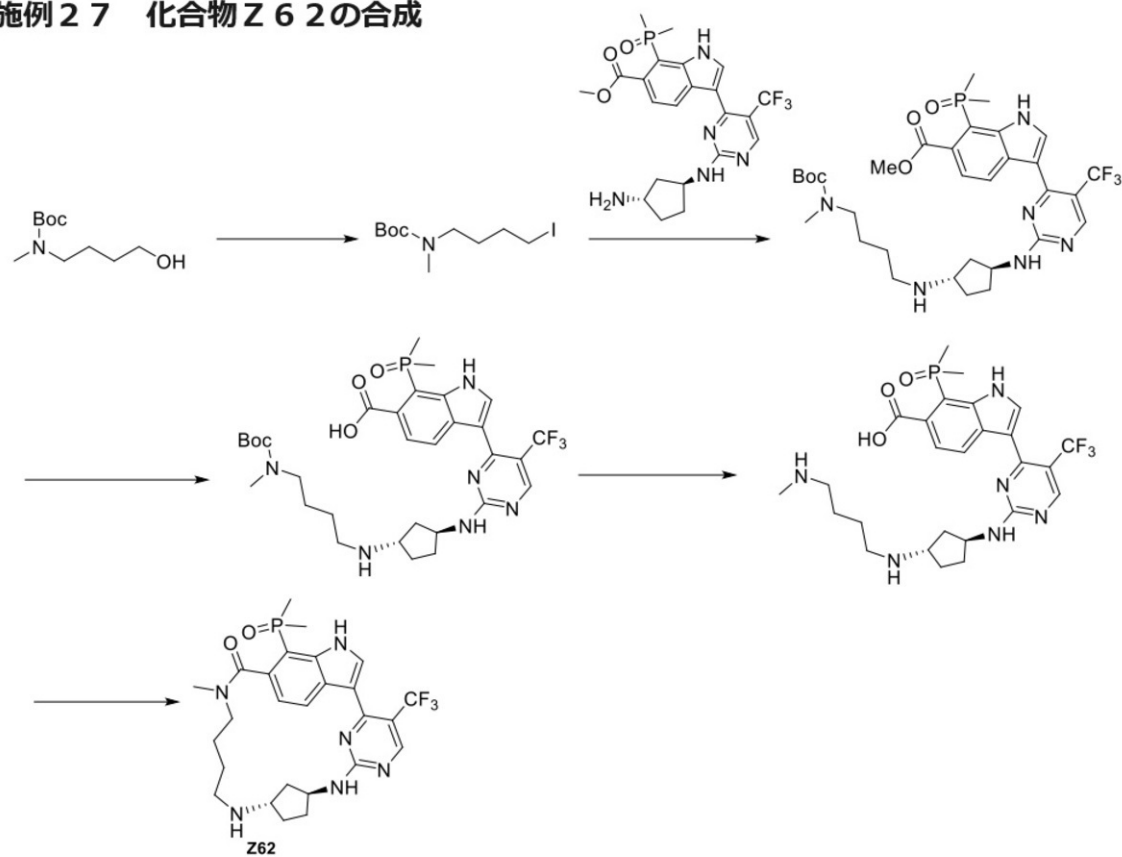
30

40

50

【化 6 5】

実施例 27 化合物 Z 62 の合成



10

20

【0351】

ステップ1：窒素雰囲気下、0℃でトリフェニルホスフィン（129mg、0.49mmol）のジクロロメタン（3mL）溶液に、〔（4-ヒドロキシブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（100mg、0.49mmol）、ヨウ素単体（125mg、0.49mmol）及びイミダゾール（50mg、0.74mmol）を順に加えた。0℃で5分間攪拌した後に室温まで昇温し、反応物を室温で4時間攪拌した。LCMS反応が完了した後、水（10mL）を加えて希釈し、ジクロロメタン（20mL×3）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで有機相を乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～3／1）で精製し、〔（4-ヨードブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（120mg、収率78%）を無色油状物として得た。LCMS：m/z（ESI）：258.0〔M+H-56〕⁺，t_R=1.63min。

30

40

【0352】

ステップ2：7-〔ジメチル（オキソ）-λ⁵-メチルホスホリル〕-3-（2-〔（1S，3S）-3-アミノシクロペンチル〕アミノ}-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（27mg、0.054mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（2mL）に溶解した。〔（4-ヨードブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（20mg、0.065mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（28mg、0.218mmol）を順に加えた。80℃で16時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した。反応液を濾過して固体不純物を除去し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、分取TLC（ジクロロメタン／メタノール＝10／1）で精製し、7-〔ジメチル（オキソ）-

50

λ 5-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - [(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (黄色固体、28mg、収率75%) を得た。LCMS : m/z (ESI) : 681.3 [M+H]⁺, t_R = 1.17 min.

【0353】

ステップ3 : 7 - [ジメチル (オキソ) - λ 5-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - [(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (110mg、0.162mmol) を、水 (2mL)、メタノール (2mL) 及びテトラヒドロフラン (2mL) の混合系に溶解した。水酸化リチウム (結晶水1個、34mg、0.808mmol) を加えた。40℃で6時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、回転乾燥して溶媒を除去し、7 - [ジメチル (オキソ) - λ 5-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - [(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (黄色固体、110mg、収率94%) を粗生成物として得て、これをそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS : m/z (ESI) : 667.4 [M+H]⁺, t_R = 1.04 min.

【0354】

ステップ4 : 7 - [ジメチル (オキソ) - λ 5-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - [(2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (110mg、0.164mmol) に塩化水素/メタノール溶液 (5mL、4M) を加え、系を40℃で4時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、回転乾燥し、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム : Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm (PARP-02)、移動相 : アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速 : 70mL/min、カラム温度 : 25℃)、7 - [ジメチル (オキソ) - λ 5-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - { [4-(メチルアミノ) ブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (ホワイト固体、80mg、収率94%) を得た。LCMS : m/z (ESI) : 567.3 [M+H]⁺, t_R = 0.83 min.

【0355】

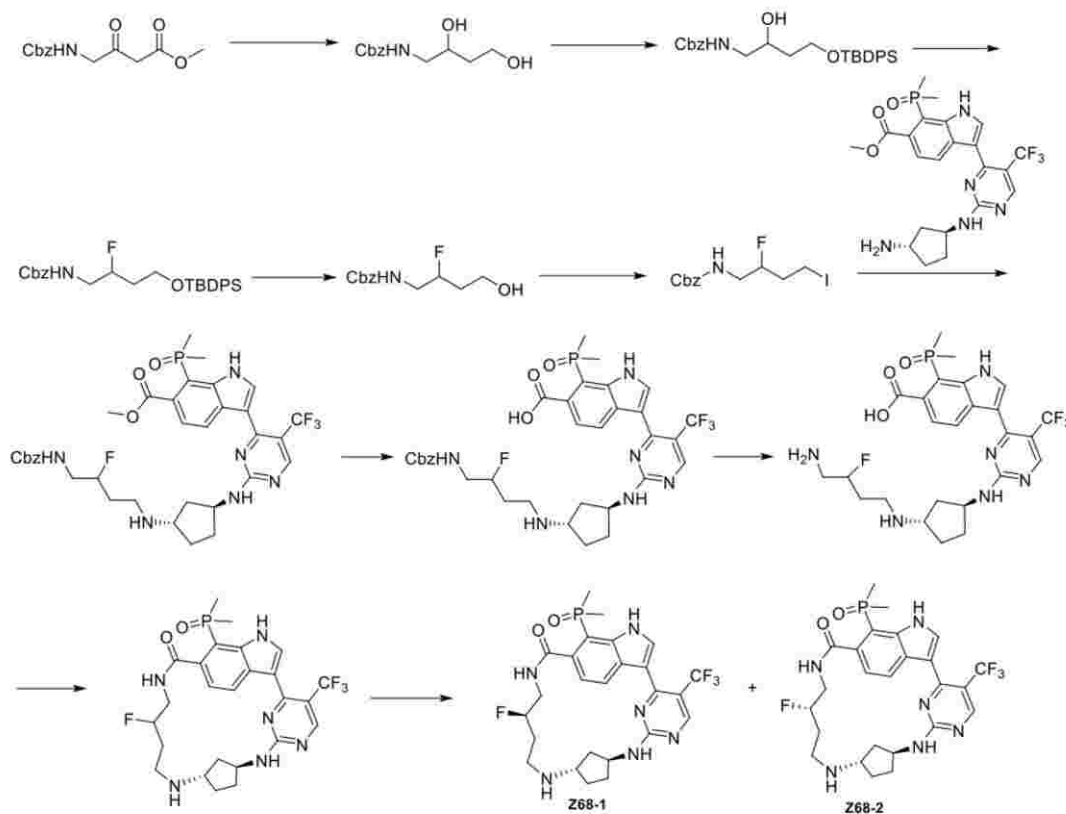
ステップ5 : 7 - [ジメチル (オキソ) - λ 5-メチルホスホリル] - 3 - (2 - { [(1S, 3S) - 3 - { [4-(メチルアミノ) ブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} - 5 - (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) - 1H-インドール-6-カルボン酸 (60mg、0.106mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、2 - (7-アザベンゾトリアゾール) - N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (40mg、0.106mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (68mg、0.530mmol) を順に加えた。80℃で4h攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した。濃縮して、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム : Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm (PARP-02)、移動相 : アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速 : 70mL/min、カラム温度 : 25℃)、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 10-メチル-2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン (4¹S, 4³S) - 1⁷ - (dimethyl phosphoryl) - 10-methyl-2⁵ - (trifluoromethyl)

l) -1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one (Z62、16mg、収率28%、トリフルオロ酢酸塩)を得た。LCMS: m/z (ESI): 549.2 [M+H]⁺, t_R=0.84 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.72-8.36 (m, 2H), 8.05-7.89 (m, 1H), 7.36-7.19 (m, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 3.23-3.13 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.08-2.98 (m, 1H), 2.83-2.63 (m, 3H), 2.41-2.06 (m, 4H), 2.00-1.55 (m, 12H).

【0356】

【化66】

実施例28 化合物Z68-1及びZ68-2の合成



【0357】

ステップ1: 5℃で、4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)-3-オキソブタン酸メチル (5.0g、18.9mmol) のテトラヒドロフラン (100mL) 溶液に水素化アルミニウムリチウムのテトラヒドロフラン溶液 (28.3mL、1M、28.3mmol) を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を5℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液 (100mL) を加えて、酢酸エチル (100mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (100mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1) で精製し、ベンジル (2, 4-ジヒドロキシブチル) カルバメート (1.2g、収率27%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 239.8 [M+H]⁺, t_R=0.99 min.

【0358】

ステップ2: 5℃で、ベンジル (2, 4-ジヒドロキシブチル) カルバメート (1.2

g、5.02 mmol) のジクロロメタン (50 mL) 溶液にイミダゾール (0.68 g、10.04 mmol) 及び tert-ブチルジフェニルクロシラン (1.38 g、5.02 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、5℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (50 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1) で精製し、ベンジル (4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシブチル) カルバメート (2.2 g、収率92%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 400.2 [M+H]⁺, t_R=1.69 min。

10

【0359】

ステップ3: ベンジル (4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-ヒドロキシブチル) カルバメート (2.2 g、4.61 mmol) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、次に0℃でジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (1.1 g、6.92 mmol) を徐々に加え、反応物を5℃で3時間攪拌した。TLCにより反応の終了を検出した後に、水 (20 mL) を加えてクエンチし、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=15/1~1/1) で精製し、ベンジル (4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-フルオロブチル) カルバメート (0.7 g、収率29%) を無色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.80 - 7.18 (m, 16H), 5.04 (s, 2H), 4.77 (d, J = 50.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.22 (m, 2H), 1.85 - 1.70 (m, 2H), 0.99 (s, 9H)。

20

【0360】

ステップ4: ベンジル (4-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-2-フルオロブチル) カルバメート (700 mg、1.46 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、フッ化セシウム (888 mg、5.84 mmol) を加えた。該反応物を5℃で18時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、水 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (30 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=15/1~0/1) で精製し、ベンジル (2-フルオロ-4-ヒドロキシブチル) カルバメート (300 mg、収率85%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 242.0 [M+H]⁺, t_R=1.13 min。

30

【0361】

ステップ5: 50 mLの一口フラスコに、ベンジル (2-フルオロ-4-ヒドロキシブチル) カルバメート (300 mg、1.24 mmol) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、イミダゾール (126 mg、1.86 mmol)、トリフェニルホスフィン (390 mg、1.50 mmol) 及び単体ヨウ素 (381 mg、1.50 mmol) を加えた。該反応物を10℃で1時間攪拌した。TLCスポットにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを直接的に加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=20/1~3/1) で精製し、ベンジル (2-フルオロ-4-ヨードブチル) カルバメート (330 mg、収率76%) を無色油状物として得た。

40

【0362】

ステップ6: 3-(2-((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(ジメチルホスホリル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (220 mg、0.44 mmol) をN,

50

N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、ベンジル (2-フルオロ-4-ヨードブチル) カルバメート (156 mg、0.44 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (286 mg、2.20 mmol) を加えた。100℃で18時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを直接的に加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール = 40/1 ~ 5/1) で精製し、メチル 3- (2- ((1S, 3S) -3- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -3-フルオロブチルアミノ) シクロペンチルアミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -7- (ジメチルホスホリル) -1H-インドール-6-カルボキシレート (290 mg、収率92%) をホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 719.2 [M+H]⁺, t_R = 1.12 min。 10

【0363】

ステップ7: メチル 3- (2- ((1S, 3S) -3- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -3-フルオロブチルアミノ) シクロペンチルアミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -7- (ジメチルホスホリル) -1H-インドール-6-カルボキシレート (290 mg、0.40 mmol) を、メタノール (5 mL)、テトラヒドロフラン (5 mL) 及び水 (5 mL) の混合系に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (84 mg、2.00 mmol) を加えた。該反応物を40℃で18時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、3- (2- ((1S, 3S) -3- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -3-フルオロブチルアミノ) シクロペンチルアミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -7- (ジメチルホスホリル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (300 mg) をホワイト固体の粗生成物として得た。LCMS: m/z (ESI): 705.2 [M+H]⁺, t_R = 0.94 min。 20

【0364】

ステップ8: 3- (2- ((1S, 3S) -3- ((ベンジルオキシ) カルボニル) アミノ) -3-フルオロブチルアミノ) シクロペンチルアミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -7- (ジメチルホスホリル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (300 mg、0.43 mmol) の反応フラスコにトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加え、60℃で3h攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate X B-C18、50*250 mm、10 µm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、3- (2- ((1S, 3S) -3- ((4-アミノ-3-フルオロブチル) アミノ) シクロペンチル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -7- (ジメチルホスホリル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (140 mg、収率57%、トリフルオロ酢酸塩) をホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 571.2 [M+H]⁺, t_R = 0.97 min。 30

【0365】

ステップ9: 室温条件において、3- (2- ((1S, 3S) -3- ((4-アミノ-3-フルオロブチル) アミノ) シクロペンチル) アミノ) -5- (トリフルオロメチル) ピリミジン-4-イル) -7- (ジメチルホスホリル) -1H-インドール-6-カルボン酸 (70 mg、0.12 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に、2- (7-アゾベンゾトリアゾール) -N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (55 mg、0.15 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (78 mg、0.61 mmol) を順に加えた。窒素雰囲気下、60℃で18時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮し、(4¹S, 4³S) -1⁷- (ジメチルホスホリル) -8-フルオロ-2⁵- (トリフルオロメチル) -1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1 (3, 6) -インドール-2 (4, 2) -ピリミジン-4 (1, 3) -シクロペンタンシクロウンデカン-11-オンを粗生成物として得た。 40 50

【0366】

ステップ10：前のステップで得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、2つの異性体化合物を得た。そのうち一方の異性体化合物は、(4¹S, 4³S, 8R)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-8-フルオロ-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン(4¹S, 4³S, 8R)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-8-fluoro-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one (Z68-1、4mg、収率6%、トリフルオロ酢酸塩)のホワイト固体物として任意に指定された。LCMS:MS m/z (ESI): 553.2 [M+H]⁺, t_R=1.07min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.45 - 8.42 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 4.80-4.61 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.28-3.17 (m, 2H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 2.40-2.26 (m, 2H), 2.11 - 1.94 (m, 8H), 1.92 - 1.69 (m, 3H)。他方の異性体化合物は、(4¹S, 4³S, 8S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-8-フルオロ-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン(4¹S, 4³S, 8S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-8-fluoro-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one (Z68-2、3mg、収率5%、トリフルオロ酢酸塩)として任意に指定された。LCMS:MS m/z (ESI): 553.3 [M+H]⁺, t_R=1.08min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 1H), 3.88-3.78 (m, 1H), 3.27 - 3.08 (m, 2H), 2.92-2.72 (m, 2H), 2.67 - 2.51 (m, 1H), 2.40 - 2.17 (m, 2H), 2.08 - 1.71 (m, 11H)。

【0367】

10

20

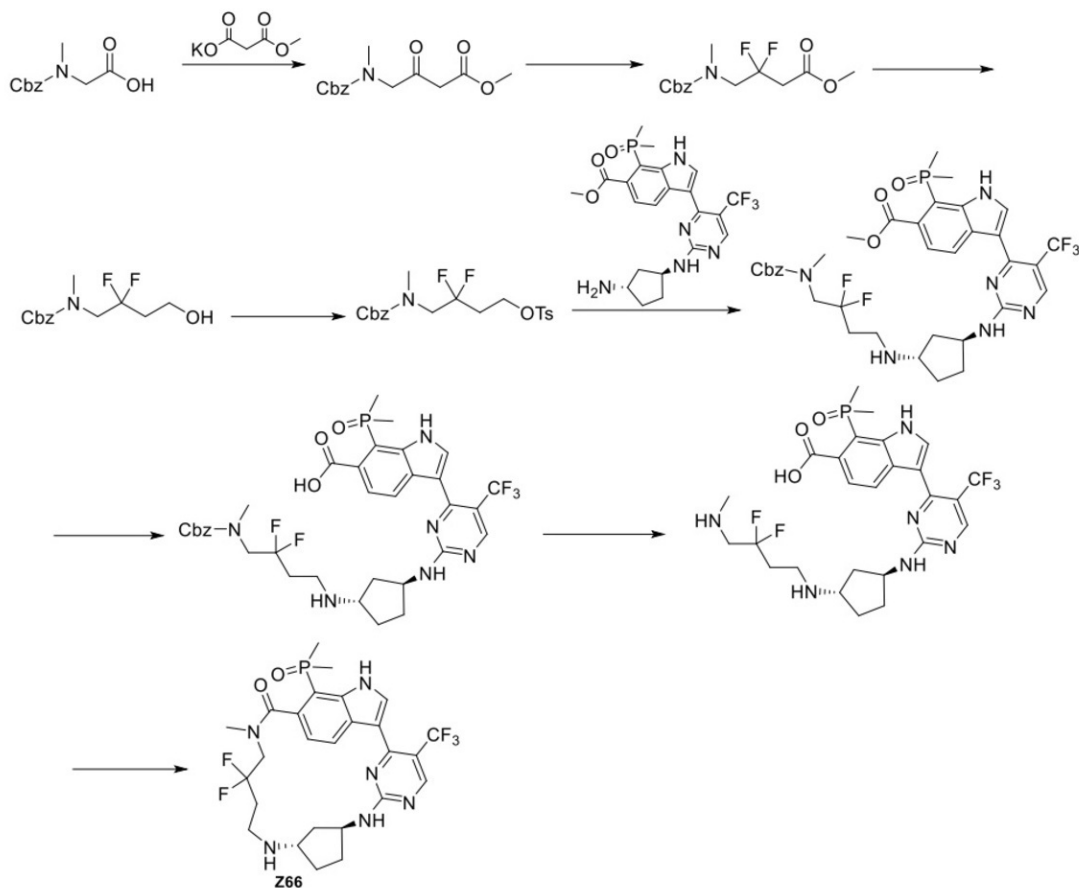
30

40

50

【化 6 7】

実施例 29 化合物 Z 6 6 の合成



10

20

【0368】

30

ステップ1：250 mLの三口フラスコに、N-[(ベンジロキシ)カルボニル]-N-メチルグリシン（10.8 g、48.4 mmol）、テトラヒドロフラン（100 mL）及びカルボニルジイミダゾール（7.8 g、48.4 mmol）を順に加えた。反応液を窒素置換し、10℃で12時間攪拌、塩化マグネシウム（2.3 g、24.2 mmol）及びマロン酸モノメチルカリウム塩（7.6 g、48.4 mmol）を加え、60℃まで昇温して6時間攪拌し、TLCにより反応の終了を検出した。反応液を濃縮し、水（100 mL）を加えて希釈し、酢酸エチル（50 mL×3）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル＝50／50）で精製し、（3，5-ジオキソ-7-アザ-2-オキサオクター-7-イル）メタン酸ベンジル（5.8 g、収率43%）を淡黄色油状液体として得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 7.47 - 7.21（m，5 H），5.13 - 5.06（m，2 H），4.29 - 4.25（m，2 H），3.70 - 3.64（m，3 H），2.94 - 2.91（m，3 H）。

40

【0369】

ステップ2：（3，5-ジオキソ-7-アザ-2-オキサオクター-7-イル）メタン酸ベンジル（5.8 g、20.8 mmol）をジクロロメタン（50 mL）に溶解し、0℃で三フッ化ジエチルアミン硫酸（5.0 g、31.2 mmol）を滴下した。25℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、水（40 mL）を加えてクエンチし、ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-

50

C18、50×250mm、10μm (PARP-02)、流速：アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、(5, 5-ジフルオロ-3-オキソ-7-アザ-2-オキサオクタ-7-イル)メタン酸ベンジル (1.4g、収率22%)をオフホワイト固体として得た。LCMS:m/z (ESI): 301.8 [M+H]⁺, t_R=1.48min。

【0370】

ステップ3: (5, 5-ジフルオロ-3-オキソ-7-アザ-2-オキサオクタ-7-イル)メタン酸ベンジル (1.4g、4.7mmol)をテトラヒドロフラン (20mL)に溶解し、0℃でリチウムアルミニウムテトラヒドロフランのテトラヒドロフラン溶液 (4.7mL、1M)を滴下し、10℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、水 (20mL)を加えてクエンチし、酢酸エチル (20mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル=80/20)で精製し、[(2, 2-ジフルオロ-4-ヒドロキシブチル) (メチル)アミノ]メタン酸ベンジル (1.0g、収率80%)を無色油状液体として得た。LCMS:m/z (ESI): 274.2 [M+H]⁺, t_R=1.14min。

10

【0371】

ステップ4: [(2, 2-ジフルオロ-4-ヒドロキシブチル) (メチル)アミノ]メタン酸ベンジル (400mg、1.46mmol)のピリジン (5mL)溶液に塩化p-メチルスルホン (558mg、2.93mmol)を加え、10℃で3時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを直接的に加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン100%)で精製し、4-メチルベンゼンスルホン酸-6, 6-ジフルオロ-4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル (370mg、収率59%)を黄色油状物として得た。LCMS:m/z (ESI): 428.2 [M+H]⁺, t_R=1.44min。

20

【0372】

ステップ5: 7-[ジメチル (オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (426mg、0.86mmol)をN, N-ジメチルホルムアミド (7mL)に溶解し、4-メチルベンゼンスルホン酸-6, 6-ジフルオロ-4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル (350mg、0.82mmol)及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.68mL、4.09mmol)を加えた。100℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール=100:6)で精製し、7-[ジメチル (オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(6, 6-ジフルオロ-4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (350mg、収率57%)を黄色固体として得た。LCMS:m/z (ESI): 751.3 [M+H]⁺, t_R=1.15min。

30

40

【0373】

ステップ6: 7-[ジメチル (オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(6, 6-ジフルオロ-4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (330mg、0.46mmol)を水 (3mL)、メタノール (3mL)及びテトラヒドロフラン (3mL)の混合系に溶解し、水酸化リチウム-水和物 (96.6mg、2.30mmol)を加え、40℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終

50

了を検出した後に、直接濃縮して7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(6, 6-ジフルオロ-4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸を加え、これをそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS:m/z (ESI): 737.4 [M+H]⁺, t_R=1.43 min。

【0374】

ステップ7: 7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(6, 6-ジフルオロ-4-メチル-3-オキソ-1-フェニル-4-アザ-2-オキサオクタ-8-イル)アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (350 mg、0.48 mmol) にトリフルオロ酢酸 (5 mL) を加えた。60℃で1.5時間攪拌し、LCMSにより終了したのを検出した後、濃縮して、粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-[(3, 3-ジフルオロ-4-(メチルアミノ)ブチル]アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (215 mg、2段階での収率81%) をホワイト固体として得た。LCMS:m/z (ESI): 603.2 [M+H]⁺, t_R=0.78 min。

【0375】

ステップ8: 7-[ジメチル(オキソ)- λ^5 -メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-{[(3, 3-ジフルオロ-4-(メチルアミノ)ブチル]アミノ]シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸 (215 mg、0.36 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (149 mg、0.39 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.30 mL、1.78 mmol) を順に加えた。60℃で16h攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、濃縮して、粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-8, 8-ジフルオロ-10-メチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン (4¹S, 4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-8, 8-difluoro-10-methyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one (Z66、22 mg、収率11%、トリフルオロ酢酸塩) を得た。LCMS:m/z (ESI): 585.2 [M+H]⁺, t_R=0.87 min。
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.45-8.65 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.00-4.38 (m, 1H), 3.96-3.47 (m, 3H), 3.25 (s, 3H), 3.01-2.52 (m, 3H), 2.52-2.09 (m, 4H), 2.08-1.51 (m, 9H)。

【0376】

10

20

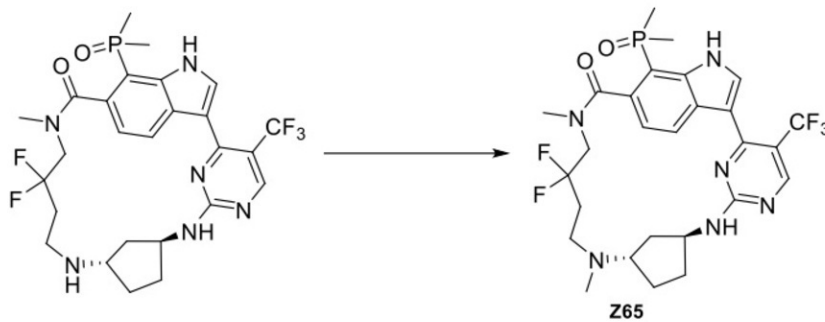
30

40

50

【化 6 8】

実施例 30 化合物 Z 65 の合成



10

【0377】

ステップ1：10 mL の一口フラスコに、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 8, 8 - ジフルオロ - 10 - メチル - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 3, 5, 10 - トリアザ - 1 (3, 6) - インドール - 2 (4, 2) - ピリミジン - 4 (1, 3) - シクロペンタンシクロウンデカン - 11 - オン (14 mg、0.02 mmol、トリフルオロ酢酸塩) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、パラホルムアルデヒド (9 mg、0.10 mmol) 及びテトライソプロピルチタネート (28 mg、0.10 mmol) を順に加えた。70 °C で14時間攪拌し、反応液を25 °Cまで降温し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4 mg、0.06 mmol) を加え、25 °C で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して、粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB - C18、50 * 250 mm、10 μm (PARP - 02)、移動相：アセトニトリル - 水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速：70 mL / min、カラム温度：25 °C)、(4¹S, 4³S) - 1⁷ - (ジメチルホスホリル) - 8, 8 - ジフルオロ - 5, 10 - ジメチル - 2⁵ - (トリフルオロメチル) - 1¹H - 3, 5, 10 - トリアザ - 1 (3, 6) - インドール - 2 (4, 2) - ピリミジン - 4 (1, 3) - シクロペンタンシクロウンデカン - 11 - オン (4¹S, 4³S) - 1⁷ - (dimethylphosphoryl) - 8, 8 - difluoro - 5, 10 - dimethyl - 2⁵ - (trifluoromethyl) - 1¹H - 3, 5, 10 - triaza - 1 (3, 6) - indola - 2 (4, 2) - pyrimidina - 4 (1, 3) - cyclopentanacycloundecaphan - 11 - one (Z65、2 mg、収率14%、トリフルオロ酢酸塩) を得た。LCMS : m/z (ESI) : 599.2 [M+H]⁺, t_R = 1.31 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) : δ 8.86 - 8.41 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.06 (m, 1H), 3.92 - 3.76 (m, 1H), 3.68 - 3.47 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 5H), 2.13 - 1.94 (m, 6H), 1.90 - 1.86 (m, 3H), 1.78 - 1.55 (m, 3H).

20

30

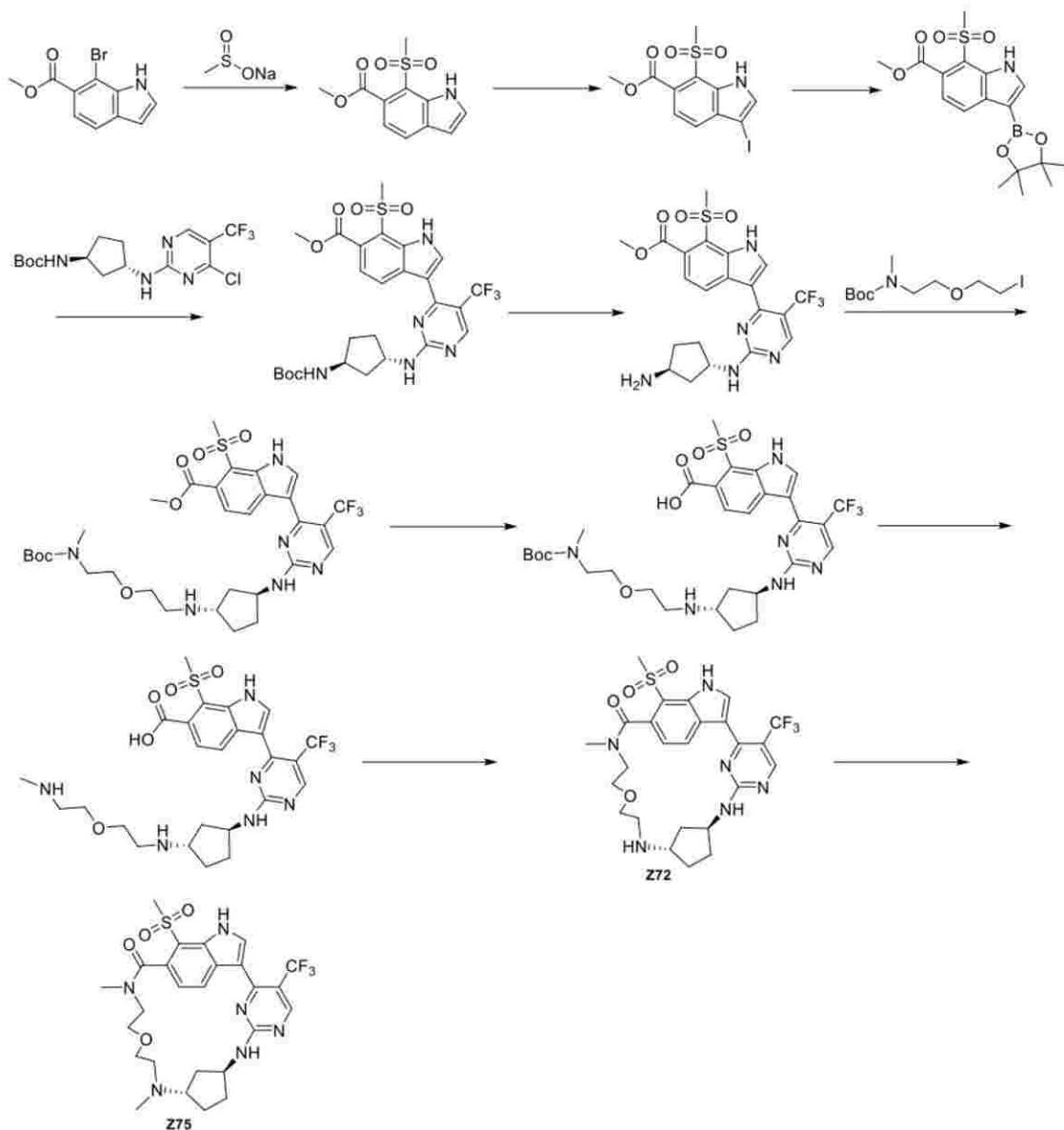
40

【0378】

50

【化 6 9】

実施例 3 1 化合物 Z 7 2 及び Z 7 5 の合成



【0379】

ステップ 1：室温条件において、7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（2.0 g、7.9 mmol）のジメチルスルホキシド（15 mL）溶液に、L-プロリン（0.18 g、1.6 mmol）、ヨウ化銅（0.95 g、0.8 mmol）及びメチル亜硫酸ナトリウム（1.1 g、9.5 mmol）を加えた。窒素雰囲気下、90℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液（30 mL）を徐々に加えてクエンチし、酢酸エチル（30 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝30／1～2／1）で精製し、7-（メタンスルホニル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（1.4 g、収率70%）をホワイト固体として得た。LCMS：m/z（ESI）：254.0 [M+H]⁺，t_R＝1.10 min。

【0380】

ステップ2：室温で、7-(メタンスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.4 g、5.5 mmol)のN,Nジメチルホルムアミド(15 mL)溶液にN-ヨードスクシンイミド(1.5 g、6.6 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を室温で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(30 mL)を加えて、酢酸エチル(30 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=20/1~1:1)で精製し、3-ヨード-7-(メタンスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.8 g、収率86%)を得た。LCMS:m/z(ESI): 380.0 [M+H]⁺, t_R=1.25 min。

10

【0381】

ステップ3：室温条件において、密閉管に、3-ヨード-7-(メタンスルホニル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(1.8 g、4.7 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0.44 g、0.47 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2,4,6-トリイソプロピルピフェニル(0.45 g、0.94 mmol)、ピナコールボラン(0.91 g、7.1 mmol)、トリエチルアミン(1.4 g、14.1 mmol)及びテトラヒドロフラン(15 mL)溶液を順に加えた。窒素雰囲気下、90℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を直接的に回転蒸発して濃縮し、粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~2/1)で精製し、メチル7-(メタンスルホニル)-3-(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-6-カルボキシレート(1.1 g、収率61%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI): 380.2 [M+H]⁺, t_R=1.35 min。

20

【0382】

ステップ4：室温条件において、乾燥した50 mL一口フラスコに、メチル7-(メタンスルホニル)-3-(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-6-カルボキシレート(1.1 g、2.9 mmol)、クロロ[(n-ブチルビス(1-アダマンチル)ホスフィン)-2-(2-アミノピフェニル)]パラジウム(II)(0.19 g、0.29 mmol)、リン酸カリウム(1.8 g、8.7 mmol)、tert-ブチル((1S,3S)-3-(4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロペンチルカルバメート(1.1 g、2.9 mmol)、テトラヒドロフラン(25 mL)及び水(5 mL)の混合溶液を順に加えた。窒素雰囲気下、該反応物を60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を直接的に回転蒸発して濃縮し、粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0/1)で精製し、メチル3-(2-((1S,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(メタンスルホニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(0.57 g、収率33%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI): 598.2 [M+H]⁺, t_R=1.38 min。

30

40

【0383】

ステップ5：室温で、メチル3-(2-((1S,3S)-3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(メタンスルホニル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(570 mg、0.95 mmol)を塩化水素/酢酸エチル(5 mL、4 M)と酢酸エチル(3 mL)の混合溶液に溶解し、30℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30 mL)を加えて、ジクロロメタン(20 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫

50

酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝20：1）で精製し、3-（2-（（1S, 3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メタンスルホニル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（300mg、収率64%）をホワイト固体として得た。LCMS： m/z （ESI）：498.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.12\text{ min}$ 。

【0384】

ステップ6：室温で、3-（2-（（1S, 3S）-3-アミノシクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メタンスルホニル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（300mg、0.60mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（10mL）溶液に、tert-ブチル（2-（2-ヨードエトキシ）エチル）（メチル）カルバメート（197mg、0.60mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（310mg、2.40mmol）を順に加え、80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液（30mL）を加えて、酢酸エチル（20mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝30：1）で精製し、メチル3-（2-（（1S, 3S）-3-（（2-（2-（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メチルスルホニル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（180mg、収率43%）をホワイト固体として得た。LCMS： m/z （ESI）：699.4 $[M+H]^+$, $t_R=1.29\text{ min}$ 。

【0385】

ステップ7：メチル3-（2-（（1S, 3S）-3-（（2-（2-（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メチルスルホニル）-1H-インドール-6-カルボキシレート（180mg、0.26mmol）を、水（3mL）、メタノール（3mL）及びテトラヒドロフラン（3mL）の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム一水和物（55mg、1.3mmol）を加え、40℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、回転蒸発により反応液を直接的に回転乾燥し、3-（2-（（1S, 3S）-3-（（2-（2-（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メチルスルホニル）-1H-インドール-6-カルボン酸（176mg、収率100%）を粗生成物として得て、これを精製せずに次のステップに直接使用した。LCMS： m/z （ESI）：685.3 $[M+H]^+$, $t_R=1.21\text{ min}$ 。

【0386】

ステップ8：3-（2-（（1S, 3S）-3-（（2-（2-（tert-ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）エトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メチルスルホニル）-1H-インドール-6-カルボン酸（176mg、0.26mmol）をメタノール（5mL）に溶解し、次に塩酸／メタノール（5mL、4M）を加え、40℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10 μ m（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、流速：70mL/min、カラム温度：25℃）、3-（2-（（1S, 3S）-3-（（2-（メチルアミノ）エトキシ）エチル）アミノ）シクロペンチルアミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-7-（メタンスルホニル）-1H-インドール-6-カルボン酸（110mg、収率72%、トリフルオロ酢酸塩）

をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：585.2 $[M+H]^+$, $t_R=0.78\text{ min}$ 。

【0387】

ステップ9：3-((1*S*, 3*S*)-3-((2-(メチルアミノ)エトキシ)エチル)アミノ)シクロペンチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-(メタンスルホニル)-1*H*-インドール-6-カルボン酸(110mg、0.16mmol、トリフルオロ酢酸塩)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-*N,N,N',N'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(61mg、0.16mmol)及び*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(83mg、0.64mmol)を順に加え、60℃で16h攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10µm (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、(4¹*S*, 4³*S*)-11-メチル-1⁷-(メチルスルホニル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹*H*-8-オキサ-3,5,11-トリアザ-1(3,6)-インドール-2(4,2)-ピリミジン-4(1,3)-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン(4¹*S*, 4³*S*)-11-methyl-1⁷-(methylsulfonyl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹*H*-8-oxa-3,5,11-triaza-1(3,6)-indola-2(4,2)-pyrimidina-4(1,3)-cyclopentanacyclododecaphan-12-one(Z72、55mg、収率51%、トリフルオロ酢酸塩)をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：567.2 $[M+H]^+$, $t_R=1.12\text{ min}$. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)：δ 8.59 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.48 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.60 (m, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 3H), 3.33 (s, 3H), 3.25 - 3.16 (m, 2H), 3.16 - 3.09 (m, 3H), 2.80 - 2.52 (m, 1H), 2.44 - 2.25 (m, 1H), 2.24 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.53 (m, 2H)。

【0388】

ステップ10：10mLの一口フラスコに、(4¹*S*, 4³*S*)-11-メチル-1⁷-(メチルスルホニル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹*H*-8-オキサ-3,5,11-トリアザ-1(3,6)-インドール-2(4,2)-ピリミジン-4(1,3)-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン(30mg、0.044mmol、トリフルオロ酢酸塩)のテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、パラホルムアルデヒド(20mg、0.221mmol)及びテトライソプロピルチタネート(63mg、0.221mmol)を順に加え、該反応液を70℃で14時間攪拌し、反応液を30℃まで降温し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(41mg、0.660mmol)を加えて、30℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10µm (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、(4¹*S*, 4³*S*)-5,11-ジメチル-1⁷-(メチルスルホニル)-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹*H*-8-オキサ-3,5,11-トリアザ-1(3,6)-インドール-2(4,2)-ピリミジン-4(1,3)-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン(4¹*S*, 4³*S*)-5,11-dimethyl-1⁷-(methylsulfonyl)-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹*H*-8-oxa-3,5,11-triaza-1(3,6)-indola-2(4,2)-pyrimidina

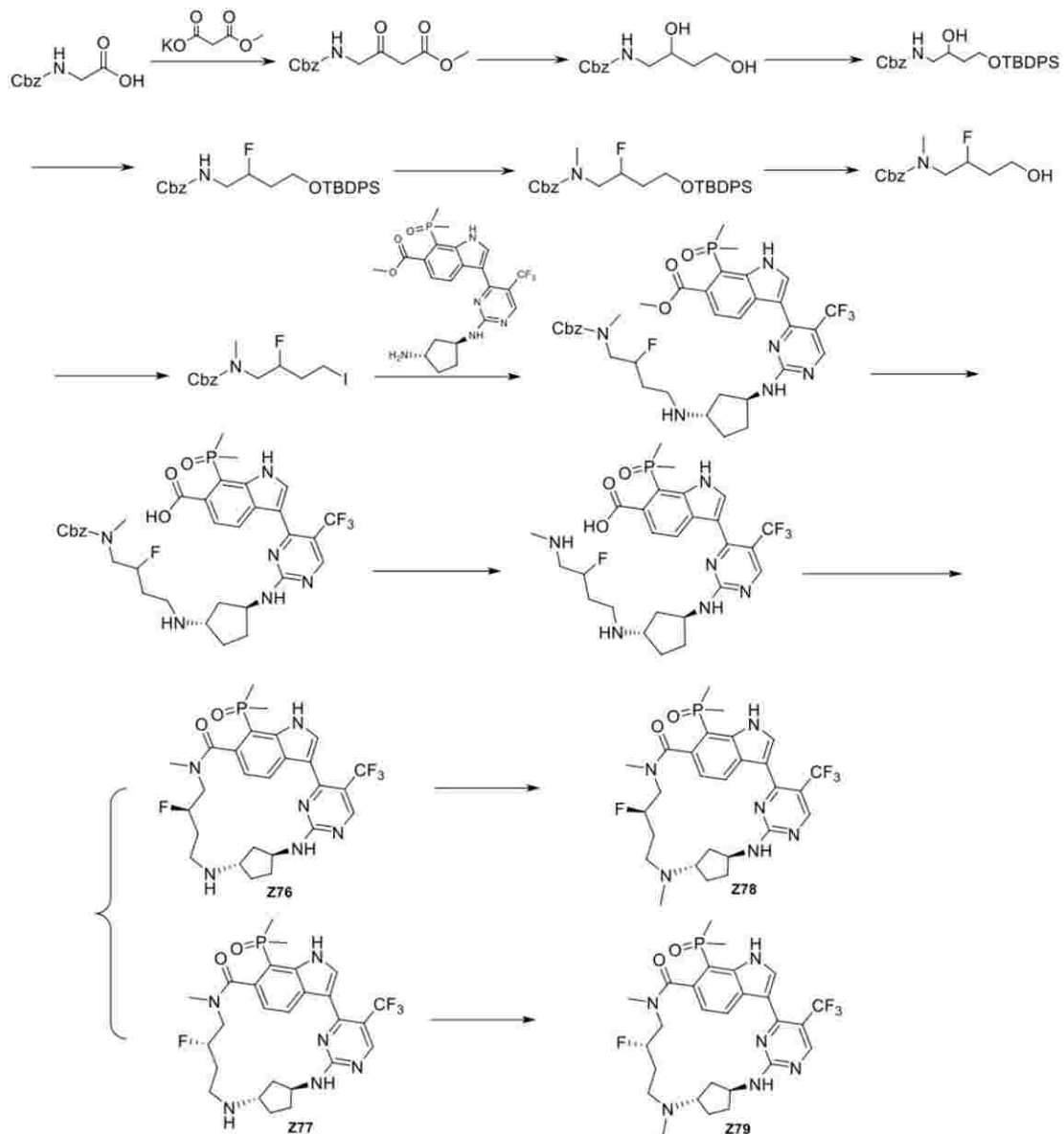
-4 (1,3)-cyclopentanacyclododecaphan-12-one (Z75、8mg、収率26%、トリフルオロ酢酸塩)を得た。LCMS： m/z (ESI)：581.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.12\text{min}$ 。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 8.60 (s, 1H)，8.25 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)，7.82 (s, 1H)，7.36 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H)，4.19–4.03 (m, 1H)，3.98–3.89 (m, 1H)，3.88–3.72 (m, 3H)，3.70–3.52 (m, 2H)，3.49–3.37 (m, 1H)，3.32 (s, 3H)，3.19–3.11 (m, 5H)，2.87–2.82 (m, 3H)，2.61–2.43 (m, 1H)，2.31–2.21 (m, 3H)，1.86–1.73 (m, 2H)。

10

【0389】

【化70】

実施例32 化合物Z76、Z77、Z78、Z79の合成



20

30

40

【0390】

50

ステップ1：15℃で、N-[(ベンジルオキシ)カルボニル]グリシン(100.0 g、478.49 mmol)のテトラヒドロフラン(1000 mL)溶液にカルボニルジイミダゾール(85.3 g、526.34 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を15℃で18時間攪拌した。次に反応液に塩化マグネシウム(22.8 g、239.25 mmol)及びマロン酸モノメチルカリウム塩(82.2 g、526.34 mmol)を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を45℃で6時間攪拌し続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(600 mL)を加えて、酢酸エチル(500 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=15/1~3/1)で精製し、[(1-メトキシ-1,3-ジオキソブチル-4-イル)アミノ]メタン酸ベンジル(85.3 g、収率67%)を無色油状物として得た。LCMS:m/z(ESI):220.0[M-44+H]⁺, t_R=1.58 min。

10

【0391】

ステップ2：15℃で、[(1-メトキシ-1,3-ジオキソブチル-4-イル)アミノ]メタン酸ベンジル(85.3 g、321.89 mmol)のテトラヒドロフラン(900 mL)溶液にホウ素水素化リチウム(14.0 g、643.78 mmol)を少しずつ加えた。窒素雰囲気下、該反応液を15℃で18時間攪拌した。TLCにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)を加えて、酢酸エチル(600 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(600 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/2)で精製し、[(2,4-ジヒドロキシブチル)アミノ]メタン酸ベンジル(60.0 g、収率78%)を無色油状物として得た。

20

【0392】

ステップ3：15℃で、[(2,4-ジヒドロキシブチル)アミノ]メタン酸ベンジル(60.0 g、251.05 mmol)のジクロロメタン(600 mL)溶液にイミダゾール(22.2 g、326.37 mmol)を加え、次にtert-ブチルジフェニルクロロシラン(69.0 g、251.05 mmol)を徐々に滴下した。窒素雰囲気下、該反応液を15℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)を加えて、酢酸エチル(600 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(600 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~2/1)で精製し、[(7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,3-ジフェニル-4-オキサ-3-シラオクタ-8-イル)アミノ]メタン酸ベンジル(88.0 g、収率74%)を無色油状物として得た。LCMS:m/z(ESI):402.2[M-77+H]⁺, t_R=1.74 min。

30

【0393】

ステップ4：[(7-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-3,3-ジフェニル-4-オキサ-3-シラオクタ-8-イル)アミノ]メタン酸ベンジル(88.0 g、184.49 mmol)をジクロロメタン(900 mL)に溶解し、次に室温で、三フッ化ジエチルアミン硫黄(38.7 g、239.83 mmol)を徐々に滴下した。該反応物を15℃で2時間攪拌した。TLCにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液(400 mL)を加えて、酢酸エチル(600 mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水(600 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=30/1~5/1)で精製し、[(7-フルオロ-2,2-ジメチル-3,3-ジフェニル-4-オキサ-3-シラオクタ-8-イル)アミノ]メタン酸ベンジル(20.5 g、収率23%)を無色油状物として得た。LCMS:m/z(ESI):502.2[M+Na]⁺, t_R=1.74 min。

40

50

【0394】

ステップ5：〔（7-フルオロ-2，2-ジメチル-3，3-ジフェニル-4-オキサ-3-シラオクタ-8-イル）アミノ〕メタン酸ベンジル（20.5 g、42.80 mmol）をテトラヒドロフラン（150 mL）に溶解し、室温で水素化ナトリウム（5.1 g、60%含有量を鉱油に分散させたもの、128.40 mmol）を少しずつ加えて、ヨウ化メチル（12.2 g、85.60 mmol）を徐々に滴下した。該反応物を15℃で12時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（200 mL）を加えて、酢酸エチル（200 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（200 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝30／1～5／1）で精製し、（7-フルオロ-2，2-ジメチル-3，3-ジフェニル-9-アザ-4-オキサ-3-シラデカ-9-イル）メタン酸ベンジル（16.5 g、収率78%）を無色油状物として得た。LCMS：m/z（ESI）：516.2 [M+N]⁺，t_R=1.85 min。

10

【0395】

ステップ6：（7-フルオロ-2，2-ジメチル-3，3-ジフェニル-9-アザ-4-オキサ-3-シラデカ-9-イル）メタン酸ベンジル（10.0 g、20.24 mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（60 mL）溶液に溶解し、次にフッ化セシウム（15.4 g、101.20 mmol）を加え、50℃で8時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（100 mL）を加えて、酢酸エチル（100 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～2／1）で精製し、〔（2-フルオロ-4-ヒドロキシブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸ベンジル（4.4 g、収率85%）を無色油状物として得た。LCMS：m/z（ESI）：256.2 [M+H]⁺，t_R=1.08 min。

20

【0396】

ステップ7：室温条件において、〔（2-フルオロ-4-ヒドロキシブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸ベンジル（4.4 g、17.25 mmol）をジクロロメタン（40 mL）溶液に溶解し、次にイミダゾール（1.4 g、20.70 mmol）、トリフェニルホスフィン（5.4 g、20.70 mmol）及びヨウ素単体（5.3 g、20.70 mmol）を順に加えた。該反応物を室温で2時間攪拌し続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（50 mL）を加えて、ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝30／1～10／1）で精製し、〔（2-フルオロ-4-ヨードブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸ベンジル（5.0 g、収率79%）を無色油状物として得た。LCMS：m/z（ESI）：366.0 [M+H]⁺，t_R=1.44 min。

30

【0397】

ステップ8：250 mLの一口フラスコに、7-〔ジメチル（オキソ）-λ⁵-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S，3S）-3-アミノシクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（5.0 g、10.10 mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（70 mL）に溶解し、次に〔（2-フルオロ-4-ヨードブチル）（メチル）アミノ〕メタン酸ベンジル（3.7 g、10.10 mmol）及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（5.2 g、40.40 mmol）を加えて、100℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、シリカゲルを直接的に加え、オイルポンプで回転乾燥してサンプルを混合し、カラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝100：8）で精製し、7-〔ジメチル（オキソ）-λ⁵-メチルホスホリル〕-3-（2

40

50

－ { [(1 S, 3 S) － 3 － [(6 －フルオロ－ 4 －メチル－ 3 －オキソ－ 1 －フェニル－ 4 －アザ－ 2 －オキサオクタ－ 8 －イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} － 5 － (トリフルオロメチル) ピリミジン－ 4 －イル) － 1 H －インドール－ 6 －カルボン酸メチルエステル (7.0 g、収率 95%) を黄色固体として得た。LCMS : m/z (ESI) : 733.2 [M+H]⁺, t_R = 1.14 min。

【0398】

ステップ 9 : 7 － [ジメチル (オキソ) － λ⁵ －メチルホスホリル] － 3 － (2 － { [(1 S, 3 S) － 3 － [(6 －フルオロ－ 4 －メチル－ 3 －オキソ－ 1 －フェニル－ 4 －アザ－ 2 －オキサオクタ－ 8 －イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} － 5 － (トリフルオロメチル) ピリミジン－ 4 －イル) － 1 H －インドール－ 6 －カルボン酸メチルエステル (7.0 g、9.56 mmol) を水 (20 mL)、メタノール (20 mL) 及びテトラヒドロフラン (20 mL) の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム－水和物 (1.6 g、38.24 mmol) を加えて、反応物を 40℃ で 16 時間撹拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、オイルポンプで溶媒を回転除去して、7 － [ジメチル (オキソ) － λ⁵ －メチルホスホリル] － 3 － (2 － { [(1 S, 3 S) － 3 － [(6 －フルオロ－ 4 －メチル－ 3 －オキソ－ 1 －フェニル－ 4 －アザ－ 2 －オキサオクタ－ 8 －イル) アミノ] シクロペンチル] アミノ} － 5 － (トリフルオロメチル) ピリミジン－ 4 －イル) － 1 H －インドール－ 6 －カルボン酸 (塩を含む粗生成物) を得て、これを精製せずに次のステップの反応に直接使用した。LCMS : m/z (ESI) : 719.2 [M+H]⁺, t_R = 1.09 min。

【0399】

ステップ 10 : 前工程の粗生成物にトリフルオロ酢酸 (30 mL) を加えて、60℃ で 3 時間撹拌し、LCMS により終了したのを検出した後、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (70 mL/min、25℃、Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、アセトニトリル－水 (0.1% トリフルオロ酢酸))、7 － [ジメチル (オキソ) － λ⁵ －メチルホスホリル] － 3 － (2 － { [(1 S, 3 S) － 3 － { [3 －フルオロ－ 4 － (メチルアミノ) ブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} － 5 － (トリフルオロメチル) ピリミジン－ 4 －イル) － 1 H －インドール－ 6 －カルボン酸 (4.0 g、2 段階での収率 72%、ホワイト固体) を得た。LCMS : m/z (ESI) : 585.2 [M+H]⁺, t_R = 1.13 min。

【0400】

ステップ 11 : 7 － [ジメチル (オキソ) － λ⁵ －メチルホスホリル] － 3 － (2 － { [(1 S, 3 S) － 3 － { [3 －フルオロ－ 4 － (メチルアミノ) ブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} － 5 － (トリフルオロメチル) ピリミジン－ 4 －イル) － 1 H －インドール－ 6 －カルボン酸 (4.0 g、6.85 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、2 － (7-アザベンゾトリアゾール) － N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (2.6 g、6.85 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3.6 g、27.4 mmol) を順に加え、該反応液を 60℃ で 16 h 撹拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム : Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相 : アセトニトリル－水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速 : 70 mL/min、カラム温度 : 25℃)、2 つの異性体化合物を得た。そのうち一方の異性体化合物は、(4¹ S, 4³ S, 8 R) － 1⁷ － (ジメチルホスホリル) － 8-フルオロ－ 10-メチル－ 2⁵ － (トリフルオロメチル) － 1¹ H-3, 5, 10-トリアザ－ 1 (3, 6) －インドール－ 2 (4, 2) －ピリミジン－ 4 (1, 3) －シクロペンタンシクロウンデカン－ 11-オン (4¹ S, 4³ S, 8 R) － 1⁷ － (dimethylphosphoryl) － 8-fluoro-10-methyl-2⁵ － (trifluoromethyl) － 1¹ H-3, 5, 10-triaza-1 (3, 6) -indola-2 (4, 2) -pyrimidina-4 (1, 3) -cyclopentanacycloundecaphan-11

one (Z 76、0.7 g、収率 18%、トリフルオロ酢酸塩) のオフホワイト固体として任意に指定された。LCMS: m/z (ESI): 567.2 $[M+H]^+$, $t_R = 0.86$ min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.55 (s, 1H), 8.30–7.70 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 5.69–4.98 (m, 1H), 4.28–3.95 (m, 1H), 3.87–3.76 (m, 1H), 3.69–3.37 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.89–2.78 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.48–2.14 (m, 3H), 2.12–1.54 (m, 11H)。他方の異性体化合物は、(4¹S, 4³S, 8S)–1⁷–(ジメチルホスホリル)–8–フルオロ–10–メチル–2⁵–(トリフルオロメチル)–1¹H–3, 5, 10–トリアザ–1(3, 6)–インドール–2(4, 2)–ピリミジン–4(1, 3)–シクロペンタンシクロウンデカン–11–オン(4¹S, 4³S, 8S)–1⁷–(dimethylphosphoryl)–8–fluoro–10–methyl–2⁵–(trifluoromethyl)–1¹H–3, 5, 10–triazol–1(3, 6)–indol–2(4, 2)–pyrimidin–4(1, 3)–cyclopentanacycloundecaphan–11–one (Z 77、0.8 g、収率 21%、トリフルオロ酢酸塩) のオフホワイト固体として任意に指定された。LCMS: m/z (ESI): 567.2 $[M+H]^+$, $t_R = 0.87$ min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.0, 3.2$ Hz, 1H), 5.26–4.96 (m, 1H), 4.32–3.97 (m, 1H), 3.86–3.72 (m, 1H), 3.54–3.31 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.91–2.79 (m, 1H), 2.73–2.37 (m, 2H), 2.36–2.16 (m, 2H), 2.12–1.65 (m, 11H)。

【0401】

ステップ 12: (4¹S, 4³S, 8R)–1⁷–(ジメチルホスホリル)–8–フルオロ–10–メチル–2⁵–(トリフルオロメチル)–1¹H–3, 5, 10–トリアザ–1(3, 6)–インドール–2(4, 2)–ピリミジン–4(1, 3)–シクロペンタンシクロウンデカン–11–オン (Z 76、220 mg、0.39 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、パラホルムアルデヒド (176 mg、1.95 mmol) 及びテトライソプロピルチタネート (554 mg、1.95 mmol) を順に加え、該反応液を 70℃ で 16 h 撹拌した。次に反応物を 10℃ に冷却し、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (74 mg、1.17 mmol) を加えて 2 時間撹拌し続けた。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB–C18、50×250 mm、10 μ m (PARP–02)、移動相: アセトニトリル–水 (0.1% トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹S, 4³S, 8R)–1⁷–(ジメチルホスホリル)–8–フルオロ–5, 10–ジメチル–2⁵–(トリフルオロメチル)–1¹H–3, 5, 10–トリアザ–1(3, 6)–インドール–2(4, 2)–ピリミジン–4(1, 3)–シクロペンタンシクロウンデカン–11–オン (4¹S, 4³S, 8R)–1⁷–(dimethylphosphoryl)–8–fluoro–5, 10–dimethyl–2⁵–(trifluoromethyl)–1¹H–3, 5, 10–triazol–1(3, 6)–indol–2(4, 2)–pyrimidin–4(1, 3)–cyclopentanacycloundecaphan–11–one (Z 78、45 mg、収率 20%、トリフルオロ酢酸塩) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 581.2 $[M+H]^+$, $t_R = 0.92$ min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8.57 (s, 1H), 8.24–7.73 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.46–4.85 (m, 1H), 4.49–3.80 (m, 2H), 3.80–3

. 4 6 (m, 1 H), 3. 2 7-3. 0 9 (m, 4 H), 2. 8 3-2. 6 6 (m, 4 H), 2. 5 8-2. 4 7 (m, 1 H), 2. 4 5-2. 2 1 (m, 3 H), 2. 1 3-1. 6 5 (m, 1 1 H).

【0402】

ステップ13: (4¹S, 4³S, 8S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-8-フルオロ-10-メチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン(Z77、200mg、0.35mmol)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、パラホルムアルデヒド(158mg、1.75mmol)及びテトライソプロピルチタネート(497mg、1.75mmol)を順に加え、該反応液を70℃で16h攪拌した。次に反応物を10℃に冷却し、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(66mg、1.05mmol)を加えて2時間攪拌し続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し(クロマトグラフィーカラム:Ultimate XB-C18、50*250mm、10um(PARP-02)、移動相:アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速:70mL/min、カラム温度:25℃)、(4¹S, 4³S, 8S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-8-フルオロ-5, 10-ジメチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン(4¹S, 4³S, 8S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-8-fluoro-5, 10-dimethyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one(Z79、30mg、収率15%、トリフルオロ酢酸塩)を得た。LCMS:m/z(ESI):581.2[M+H]⁺, t_R=0.92min. ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.57 (s, 2H), 8.22-7.91 (m, 1H), 7.56-7.05 (m, 1H), 5.27-4.99 (m, 1H), 4.37-4.19 (m, 1H), 4.07-3.82 (m, 1H), 3.74-3.44 (m, 1H), 3.41-3.35 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.88-2.64 (m, 3H), 2.57-2.44 (m, 1H), 2.40-2.23 (m, 3H), 2.16-1.64 (m, 12H).

【0403】

10

20

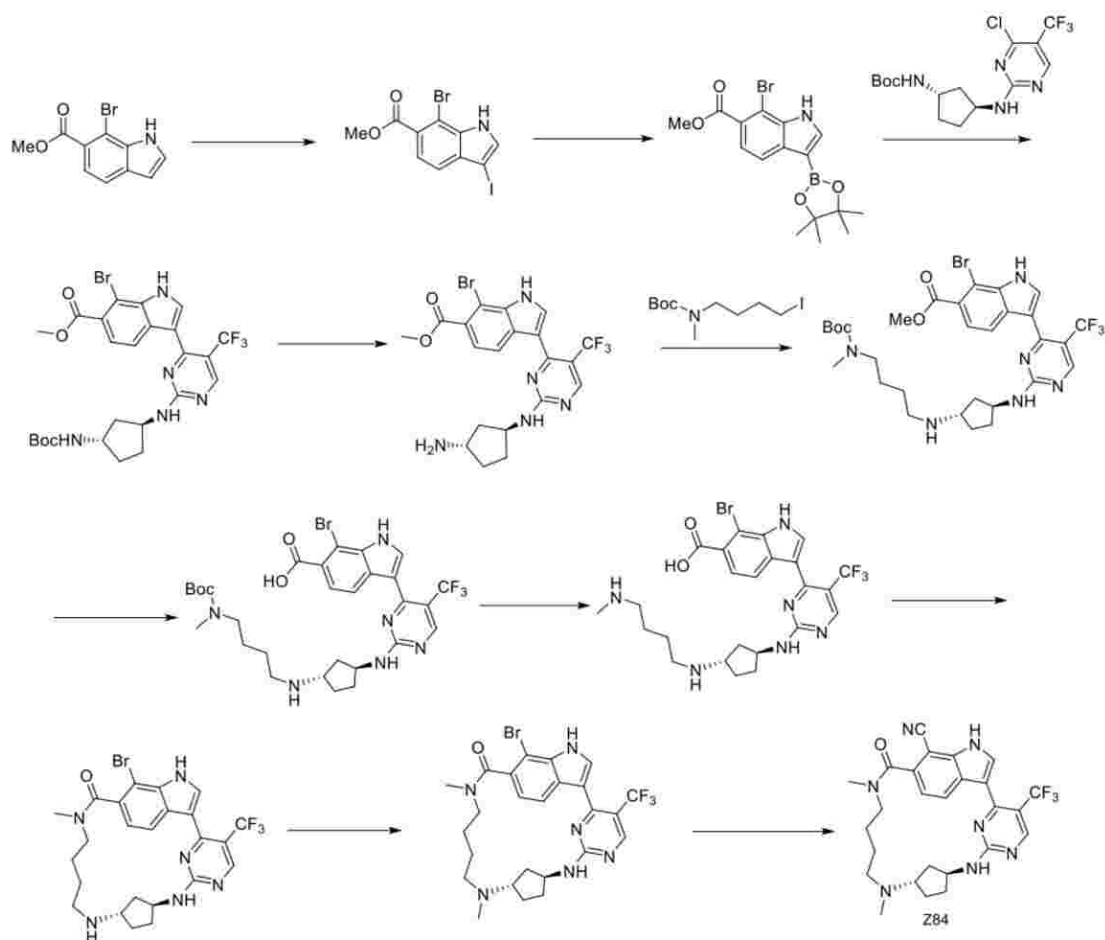
30

40

50

【化 7 1】

実施例 3 3 化合物 Z 8 4 の合成



10

20

30

40

50

【0404】

ステップ 1：室温で、7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（5.0 g、19.8 mmol）の N,Nジメチルホルムアミド（30 mL）溶液に N-ヨードスクシンイミド（6.7 g、29.7 mmol）を加えた。窒素雰囲気下、該反応を 40℃で 2 時間撹拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液に飽和塩化アンモニウム溶液（40 mL）を加えて、酢酸エチル（40 mL × 3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1～1：1）で精製し、7-ブロモ-3-ヨード-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（6.5 g、収率 87%）をオフホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：379.8 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.32$ min。

【0405】

ステップ 2：室温条件において、密閉管に、7-ブロモ-3-ヨード-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（6.5 g、17.2 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（1.6 g、1.7 mmol）、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2,4,6-トリイソプロピルピフェニル（0.8 g、1.7 mmol）、ピナコールボラン（6.5 g、51.6 mmol）、トリエチルアミン（5.2 g、51.6 mmol）及びテトラヒドロフラン（60 mL）を順に加えた。窒素雰囲気下、90℃で 15 時間撹拌した。LCMS により反応の終了を検出した後に、反応液を直接的に回転蒸発して濃縮し、粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石

油エーテル／酢酸エチル＝10／1～2／1)で精製し、7-ブロモ-3-(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-6-カルボン酸メチルエステル(2.4g、収率37%)をオフホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):380.0[M+H]⁺, t_R=1.48min。

【0406】

ステップ3:室温条件において、乾燥した100mL一口フラスコに、7-ブロモ-3-(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-6-カルボン酸メチルエステル(2.4g、6.3mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.44g、0.63mmol)、炭酸カリウム(1.7g、12.6mmol)、tert-ブチル((1S,3S)-3-((4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロペンチル)カルバメート(2.4g、6.3mmol)、ジオキサン(30mL)及び水(6mL)の混合溶液を順に加えた。窒素雰囲気下、該反応を90℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を直接的に回転蒸発して濃縮し、粗生成物を得て、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル／酢酸エチル＝10／1～0／1)で精製し、メチル7-ブロモ-3-(2-((1S,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(1.4g、収率37%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):598.2[M+H]⁺, t_R=1.46min。

【0407】

ステップ4:室温で、メチル7-ブロモ-3-(2-((1S,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(1.4g、2.3mmol)を、塩化水素／酢酸エチル(15mL、4M)と酢酸エチル(10mL)の混合溶液に溶解し、40℃で16時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(50mL)を加えて、ジクロロメタン(40mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン／メタノール＝20:1)で精製し、メチル3-(2-((1S,3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボキシレート(0.8g、収率69%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):498.0[M+H]⁺, t_R=1.08min。

【0408】

ステップ5:室温で、メチル3-(2-((1S,3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-7-ブロモ-1H-インドール-6-カルボキシレート(500mg、1.0mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)溶液に、tert-ブチル(4-ヨードブチル)(メチル)カルバメート(344mg、1.1mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(645mg、5.0mmol)を順に加え、70℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液(30mL)を加えて、酢酸エチル(20mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン／メタノール＝30:1)で精製し、メチル7-ブロモ-3-(2-((1S,3S)-3-((4-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(60mg、収率9%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):683.2[M+H]⁺, t_R=1.32min。

【0409】

ステップ6：メチル7-ブロモ-3-(2-((1S, 3S)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボキシレート(60mg、0.09mmol)を水(3mL)、メタノール(3mL)及びテトラヒドロフラン(3mL)の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム-水和物(19mg、0.45mmol)を加えて、40℃で6時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を回転蒸発して直接的に回転乾燥し、7-ブロモ-3-(2-((1S, 3S)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(60mg、収率>100%)を粗生成物として得て、粗生成物を精製せずにそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS： m/z (ESI)：669.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.34$ min。

10

【0410】

ステップ7：7-ブロモ-3-(2-((1S, 3S)-3-(4-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(60mg、0.09mmol)をメタノール(5mL)に溶解し、次に塩酸/メタノール(5mL、4M)を加え、20℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50*250mm、10um (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、7-ブロモ-3-(2-((1S, 3S)-3-(4-(メチルアミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(30mg、収率59%、トリフルオロ酢酸塩)をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：569.3 $[M+H]^+$ ， $t_R=8.51$ min。

20

【0411】

ステップ8：7-ブロモ-3-(2-((1S, 3S)-3-(4-(メチルアミノ)ブチル)アミノ)シクロペンチル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(30mg、0.053mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N,N,N',N'-тетраметилуonioumヘキサフルオロホスファート(19mg、0.05mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(32mg、0.25mmol)を順に加えた。該反応物を60℃で18時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50*250mm、10um (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70mL/min、カラム温度：25℃)、(8S, 11S)-20-ブロモ-17-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,7,12,17,22,28-ヘキサアザペンタシクロ[17.4.3.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{21,24}]オクタコサー-1(23),2(3),4,6(28),19(20),21(24),25-ヘプタエン-18-オン(12mg、収率41%、トリフルオロ酢酸塩)。LCMS： m/z (ESI)：551.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=0.87$ min。

30

40

【0412】

ステップ9：50mLの一口フラスコに、(8S, 11S)-20-ブロモ-17-メチル-3-(トリフルオロメチル)-5,7,12,17,22,28-ヘキサアザペンタシクロ[17.4.3.1^{2,6}.1^{8,11}.0^{21,24}]オクタコサー-1(23),2(3),4,6(28),19(20),21(24),25-ヘプタエン-18-オン(12mg、0.022mmol、トリフルオロ酢酸塩)のテトラヒドロフラン(5

50

mL) 溶液に、パラホルムアルデヒド (10 mg、0.11 mmol) 及びテトライソプロピルチタネート (31 mg、0.11 mmol) を順に加え、該反応液を 60℃で14時間攪拌し、反応液を30℃まで降温し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (7 mg、0.11 mmol) を加え、30℃で4時間攪拌し続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 µm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(8 S, 11 S) - 20-ブロモ-12, 17-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5, 7, 12, 17, 22, 28-ヘキサアザペンタシクロ [17.4.3.1².6.1⁸.11.0²¹.2⁴] オクタコサ-1 (23), 2 (3), 4, 6 (28), 19 (20), 21 (24), 25-ヘプタエン-18-オン (5 mg、収率40%、トリフルオロ酢酸塩) をホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 567.2 [M+H]⁺, t_R=0.86 min.

10

【0413】

ステップ10: 室温条件において、マイクロ波チューブに、(8 S, 11 S) - 20-ブロモ-12, 17-ジメチル-3-(トリフルオロメチル)-5, 7, 12, 17, 22, 28-ヘキサアザペンタシクロ [17.4.3.1².6.1⁸.11.0²¹.2⁴] オクタコサ-1 (23), 2 (3), 4, 6 (28), 19 (20), 21 (24), 25-ヘプタエン-18-オン (5 mg、0.009 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスファン) パラジウム (2 mg、0.002 mmol)、シアン化亜鉛 (3 mg、0.027 mmol) 及びN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液を順に加えた。窒素雰囲気下、150℃で1時間、マイクロ波反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し (クロマトグラフィーカラム: Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 µm (PARP-02)、移動相: アセトニトリル-水、流速: 70 mL/min、カラム温度: 25℃)、(4¹ S, 4³ S) - 5, 10-ジメチル-11-オキサ-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1 (3, 6)-インドール-2 (4, 2)-ピリミジン-4 (1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-1⁷-カルボニトリル ((4¹ S, 4³ S) - 5, 10-dimethyl-11-oxo-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1 (3, 6)-indola-2 (4, 2)-pyrimidina-4 (1, 3)-cyclopentanacycloundecaphane-1⁷-carbonitrile) (Z 84、1.6 mg、収率35%) を得た。LCMS: m/z (ESI): 512.2 [M+H]⁺, t_R=0.85 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.15-4.06 (m, 1H), 3.19-3.04 (m, 5H), 2.57-2.45 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 1H), 2.23-2.11 (m, 4H), 2.05-1.90 (m, 3H), 1.76-1.61 (m, 3H), 1.47-1.36 (m, 3H), 1.35-1.29 (m, 1H).

20

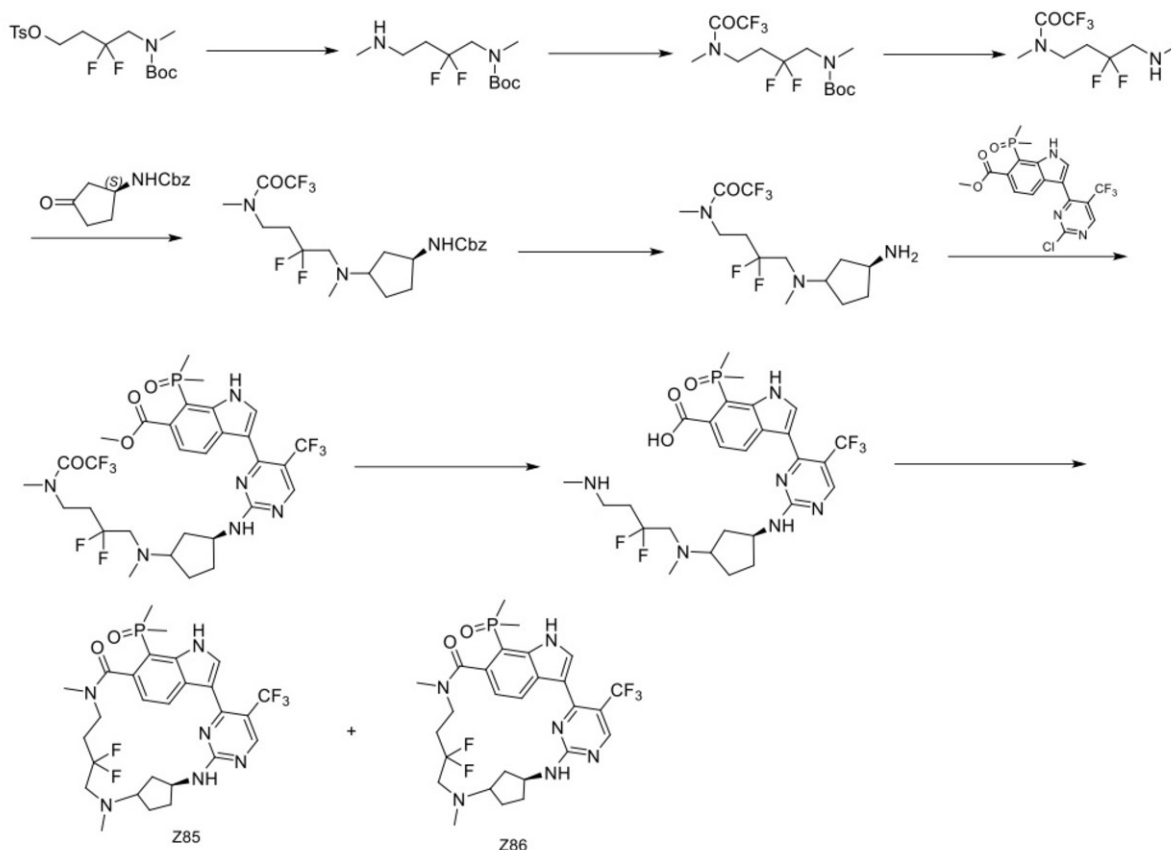
30

40

【0414】

【化 7 2】

実施例 3 4 化合物 Z 8 5、Z 8 6 の合成



10

20

【0 4 1 5】

ステップ 1：室温で、4-メチルベンゼンスルホン酸-7,7-ジフルオロ-2,2,5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル (1.50 g、3.81 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に、メチルアミンメタノール溶液 (含有量 30%、20 mL) 及びヨウ化ナトリウム (60 mg、0.38 mmol) を加えて、50℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し溶媒を除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=100/1~10/1) で精製し、(4,4-ジフルオロ-2,7-ジアザオクタ-2-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.0 g、収率83%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 253.2 [M+H]⁺, t_R=1.09 min.

30

【0 4 1 6】

ステップ 2：(4,4-ジフルオロ-2,7-ジアザオクタ-2-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.10 g、3.49 mmol) をテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、次にトリフルオロ酢酸エチル (2.48 g、17.4 mmol) 及びトリエチルアミン (1.5 mL、10.5 mmol) を順に加えて、50℃で14時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に酢酸エチル (30 mL) 及び水 (20 mL) を加え、有機相を分離して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=100/1~5/1) で精製し、(4,4,9,9,9-ペンタフルオロ-7-メチル-8-オキソ-2,7-ジアザノン-2-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (660 mg、収率54%) を無色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 249.1 [M+H-99]⁺, t

40

50

$t_R = 1.35 \text{ min}$ 。

【0417】

ステップ3：(4, 4, 9, 9, 9-ペンタフルオロ-7-メチル-8-オキソ-2, 7-ジアザノン-2-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (566 mg、1.63 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、次に反応液にトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加えて、25℃で3時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に酢酸エチル (10 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (5 mL) を加え、有機相を濃縮して、N-[3, 3-ジフルオロ-4-(メチルアミノ)ブチル]-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (400 mg、収率99%) を無色油状の粗生成物として得て、これをそのまま次のステップの反応に使用できる。LCMS： m/z (ESI)：249.2 [M+H]⁺, $t_R = 0.89 \text{ min}$ 。

10

【0418】

ステップ4：N-[3, 3-ジフルオロ-4-(メチルアミノ)ブチル]-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (399 mg、1.61 mmol) をメタノール (5 mL) に溶解し、次に{[(3S)-1-オキソシクロペンチル-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (562 mg、2.41 mmol)、4A分子篩 (100 mg)、氷酢酸 (2 滴) を順に加えて、25℃で2時間攪拌し、その後、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (303 mg、4.82 mmol) を加えて、25℃で14時間攪拌し続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、固体不純物を濾過して除去し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃)、{[(3S)-1-(4, 4, 9, 9, 9-ペンタフルオロ-7-メチル-8-オキソ-2, 7-ジアザノン-2-イル)シクロペント-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (380 mg、収率50%) を無色油状物として得た。LCMS： m/z (ESI)：466.4 [M+H]⁺, $t_R = 1.33 \text{ min}$ 。

20

【0419】

ステップ5：{[(3S)-1-(4, 4, 9, 9, 9-ペンタフルオロ-7-メチル-8-オキソ-2, 7-ジアザノン-2-イル)シクロペント-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル (330 mg、2.21 mmol) をメタノール (10 mL) に溶解し、反応液にパラジウム炭素 (30 mg、含有量10%、含水量55%)、氷酢酸 (30 mg、0.50 mmol) を加え、水素ガスを置換し、25℃で2時間攪拌し、TLCにより反応の終了を検出した後に、濾過して有機相を濃縮し、N-(3, 3-ジフルオロ-4-{[(3S)-3-アミノシクロペンチル] (メチル) アミノ}ブチル)-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (310 mg、収率96%) を無色油状の粗生成物として得て、これをそのまま次のステップの反応に使用できる。LCMS： m/z (ESI)：332.2 [M+H]⁺, $t_R = 0.99 \text{ min}$ 。

30

【0420】

ステップ6：N-(3, 3-ジフルオロ-4-{[(3S)-3-アミノシクロペンチル] (メチル) アミノ}ブチル)-2, 2, 2-トリフルオロ-N-メチルアセトアミド (310 mg、0.94 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、反応液に3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (424 mg、0.98 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.77 mL、4.68 mmol) を順に加え、窒素雰囲気下、反応物を130℃で5時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (10 mL) を加えて、酢酸エチル (10 mL×2) で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水 (0.1%トリフルオロ酢酸)、流速：7

40

50

0 mL/min、カラム温度：25℃）、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(4, 4, 9, 9, 9-ペンタフルオロ-7-メチル-8-オキソ-2, 7-ジアザノン-2-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(125 mg、収率18%)をホワイト固体として得た。LCMS：m/z (ESI)：727.4 [M+H]⁺, t_R=1.38 min。

【0421】

ステップ7：7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(4, 4, 9, 9, 9-ペンタフルオロ-7-メチル-8-オキソ-2, 7-ジアザノン-2-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル(125 mg、0.17 mmol)を水(1 mL)、メタノール(3 mL)及びテトラヒドロフラン(3 mL)の混合溶媒に溶解し、水酸化リチウム(結晶水1個、300 mg、7.09 mmol)を加えて、40℃で14時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃)、7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(4, 4-ジフルオロ-2, 7-ジアザオクター-2-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(60 mg、収率57%)をホワイト固体として得た。LCMS：m/z (ESI)：617.4 [M+H]⁺, t_R=1.13 min。

【0422】

ステップ8：7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-3-(2-{[(1S, 3S)-3-(4, 4-ジフルオロ-2, 7-ジアザオクター-2-イル)シクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-6-カルボン酸(30 mg、0.05 mmol)のN, N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(37.7 mg、0.29 mmol)及び2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(74 mg、0.20 mmol)を順に加えて、60℃で14時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250 mm、10 μm (PARP-02)、移動相：アセトニトリル-水(0.1%炭酸水素アンモニウム)、流速：70 mL/min、カラム温度：25℃)、(4¹S, 4³S)-1⁷-(ジメチルホスホリル)-7, 7-ジフルオロ-5, 10-ジメチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-インドール-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン(4¹S, 4³S)-1⁷-(dimethylphosphoryl)-7, 7-difluoro-5, 10-dimethyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triaza-1(3, 6)-indola-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycloundecaphan-11-one(Z85、1.51 mg、収率5.2%)をホワイト固体として得た。LCMS：m/z (ESI)：599.2 [M+H]⁺, t_R=0.91 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD)：δ 8.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 3.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.16 (m, 1H), 3.29 - 3.18 (m, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.47 -

2.08 (m, 8H), 2.05 – 1.93 (m, 4H), 1.91 – 1.81 (m, 3H), 1.65 – 1.52 (m, 2H).

【0423】

(4¹S, 4³S) – 1⁷ – (ジメチルホスホリル) – 7, 7 – ジフルオロ – 5, 10 – ジメチル – 2⁵ – (トリフルオロメチル) – 1¹H – 3, 5, 10 – トリアザ – 1 (3, 6) – インドール – 2 (4, 2) – ピリミジン – 4 (1, 3) – シクロペンタンシクロウンデカン – 11 – オン (4¹S, 4³S) – 1⁷ – (dimethylphosphoryl) – 7, 7 – difluoro – 5, 10 – dimethyl – 2⁵ – (trifluoromethyl) – 1¹H – 3, 5, 10 – triaza – 1 (3, 6) – indola – 2 (4, 2) – pyrimidina – 4 (1, 3) – cyclopentanacycloundecaphan – 11 – one (Z86、1.27mg、収率4.4%)を得た。LCMS:m/z (ESI): 599.3 [M+H]⁺, t_R = 0.93 min. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.53 (s, 1H), 8.16 – 8.12 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 8.0, 3.2 Hz, 1H), 3.74 – 3.68 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.96 – 2.77 (m, 2H), 2.68 – 2.41 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.06 – 1.84 (m, 9H), 1.76 – 1.58 (m, 4H).

10

20

30

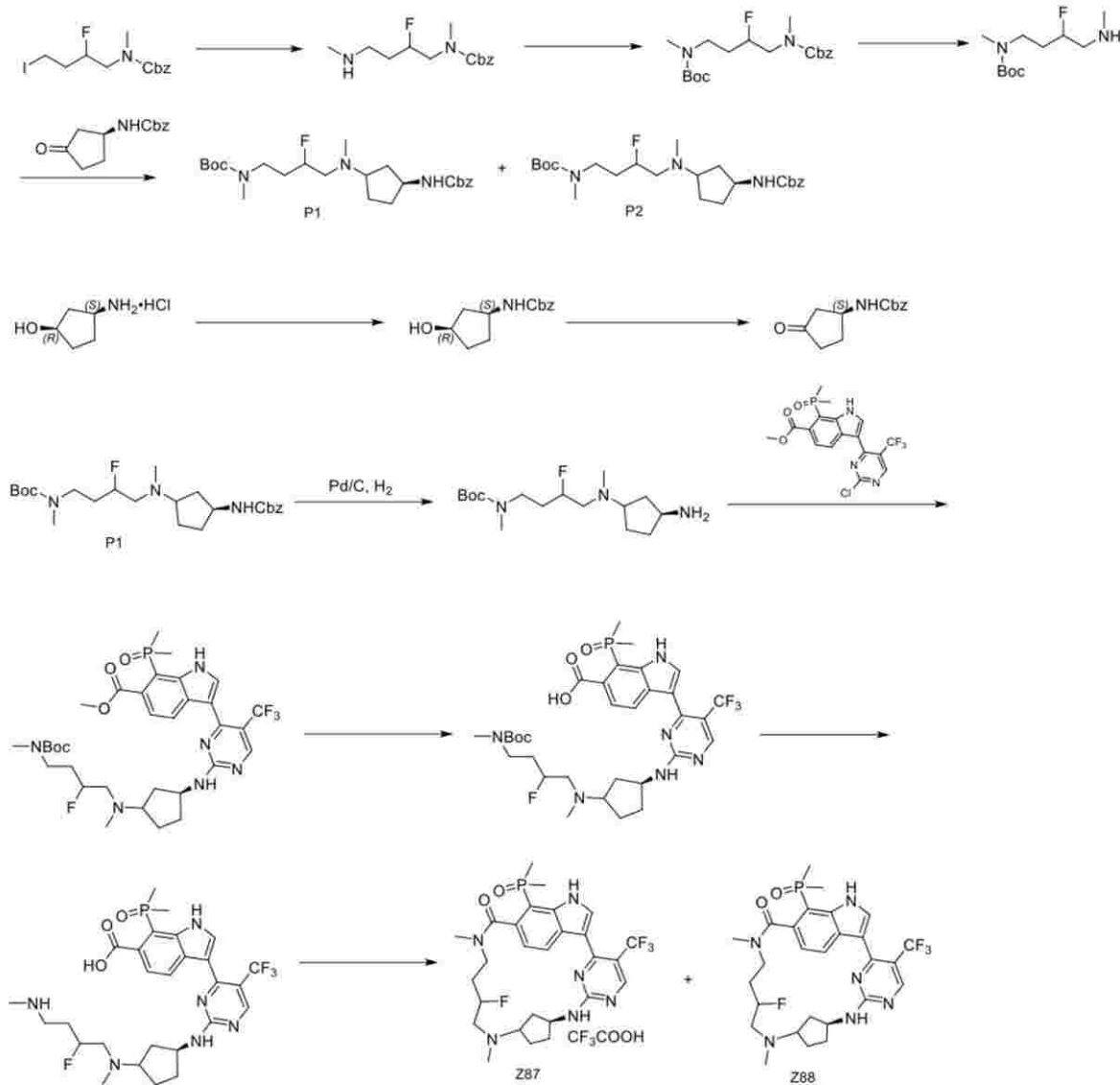
40

50

【0424】

【化 7 3】

実施例 3 5 化合物 Z 8 7、Z 8 8 の合成



【0 4 2 5】

ステップ 1：室温で、(2-フルオロ-4-ヨードブチル)(メチル)カルバミン酸ベンジルエステル(2.07g、5.67mmol)のメタノール(20mL)溶液にメチルアミンメタノール溶液(含有量30%、5.87g、56.7mmol)を加えて、50℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し溶媒を除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/1~20/1)で精製し、ベンジル(4-フルオロ-2,7-ジアザオクチル-2-イル)ホルメート(1.50g、収率98%)を無色油状物として得た。LCMS:m/z(ESI):269.2[M+H]⁺, t_R=1.17min。

【0 4 2 6】

ステップ 2：ベンジル(4-フルオロ-2,7-ジアザオクチル-2-イル)ホルメート(1.50g、5.59mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解し、次に4-ジメチルアミノピリジン(0.07g、0.56mmol)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(1.46g、6.71mmol)を順に加えて、25℃で14時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮して溶媒を除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/1~

20/1)で精製し、(8-フルオロ-2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)メタン酸ベンジル(1.20g、収率58%)を無色油状物として得た。LCMS:m/z(ESI):269.2[M+H-9]⁺, t_R=1.71min。

【0427】

ステップ3:(8-フルオロ-2, 2, 5-トリメチル-4-オキソ-5, 10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル)メタン酸ベンジル(1.20g、3.26mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、反応液にパラジウム炭素(120mg、含有量10%、含水量55%)を加えた。水素ガスを置換し、25℃で14時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、濾過して有機相を濃縮し、(5-フルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(0.70g、収率92%)を無色油状の粗生成物として得て、これをそのまま次のステップの反応に使用できる。LCMS:m/z(ESI):235.2[M+H]⁺, t_R=1.08min。

10

【0428】

ステップ4:(5-フルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(600mg、2.56mmol)をメタノール(15mL)に溶解し、{[(3S)-1-オキソシクロペンチル-3-イル]アミノ}メタン酸ベンジル(597mg、2.56mmol)及び氷酢酸(30mg、0.50mmol)を順に加えて、25℃で2時間攪拌し、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(483mg、7.68mmol)を加えて、25℃で16時間攪拌し続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、濾過し、回転乾燥し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し(クロマトグラフィーカラム:Ultimate XB-C18、50*250mm、10μm(PARP-02)、移動相:アセトニトリル-水(0.1%トリフルオロ酢酸)、流速:70mL/min、カラム温度:25℃)、{7-[(3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロペンチル]-5-フルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(P1、240mg、収率20.7%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):452.3[M+H]⁺, t_R=3.21min。{7-[(3S)-3-{[(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロペンチル]-5-フルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル(P2、360mg、収率31.1%)をホワイト固体として得た。LCMS:m/z(ESI):452.3[M+H]⁺, t_R=3.22min。

20

30

【0429】

ステップ5:3-アミノシクロペンチル-1-オール塩酸塩(10.0g、72.7mmol)をジクロロメタン(100mL)に溶解し、反応液にベンジルオキシカルボニルスクシンイミド(21.7g、87.2mmol)及びトリエチルアミン(14.7g、145mmol)を加えた。窒素雰囲気下、25℃で14時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水(100mL)を加えて、ジクロロメタン(200mL×3)で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール=100/1~20/1)で精製し、有機相を濃縮して、[(3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ]メタン酸ベンジル(9.0g、収率53%)を無色油状物として得た。LCMS:m/z(ESI):236.2[M+H]⁺, t_R=1.26min。

40

【0430】

ステップ6:-78℃で、ジクロロメタン(20mL)に、ジメチルスルホキシド(1.69g、21.7mmol)及び塩化オキサリル(1.38g、10.8mmol)を順に加え、該反応液を-78℃で1h攪拌した。反応液に[(3-ヒドロキシシクロペンチル)アミノ]メタン酸ベンジル(1.7g、7.23mmol)を加えて、3h反応さ

50

せ続け、反応液にトリエチルアミン（3.66 g、36.1 mmol）を加えた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水（30 mL）を加えて、ジクロロメタン（50 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／1～30／1）で精製し、有機相を濃縮して、〔（3-オキシシクロペンチル）アミノ〕メタン酸ベンジル（1.0 g、収率59%）を無色油状物として得た。LCMS：m/z（ESI）：256.1 [M+Na]⁺，t_R＝1.00 min。

【0431】

ステップ7：〔7-〔（3S）-3-〔〔（ベンジルオキシ）カルボニル〕アミノ〕シクロペンチル〕-5-フルオロ-2，7-ジアザオクタ-2-イル〕メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（P1、1.00 g、2.21 mmol）をメタノール（20 mL）に溶解し、反応液にパラジウム炭素（100 mg、含有量10%、含水量55%）及び氷酢酸（30.0 mg、0.50 mmol）を加え、水素雰囲気下、反応物を25℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、固体不純物を濾過して除去し、有機相を濃縮して、〔7-〔（3S）-3-アミノシクロペンチル〕-5-フルオロ-2，7-ジアザオクタ-2-イル〕メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（0.75 g、純度90%、収率96%）を無色油状の粗生成物として得て、これをそのまま次のステップの反応に使用できる。LCMS：m/z（ESI）：318.4 [M+H]⁺，t_R＝0.99 min。

【0432】

ステップ8：〔7-〔（3S）-3-アミノシクロペンチル〕-5-フルオロ-2，7-ジアザオクタ-2-イル〕メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（0.75 g、純度90%、2.13 mmol）をN，N-ジメチルホルムアミド（10 mL）に溶解し、反応液にN，N-ジイソプロピルエチルアミン（1.37 g 10.63 mmol）及び3-〔2-クロロ-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル〕-7-〔ジメチル（オキシ）-λ5-メチルホスホリル〕-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（1.01 g、2.34 mmol）を加えた。窒素雰囲気下、130℃で5時間攪拌し、TLCにより反応の終了を検出した後に、反応液に水（20 mL）を加えて、酢酸エチル（30 mL×3）で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝100／1～20／1）で精製し、有機相を濃縮して、7-〔ジメチル（オキシ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S）-3-（8-フルオロ-2，2，5-トリメチル-4-オキソ-5，10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル）シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（1.01 g、収率67%）をホワイト固体として得た。

【0433】

ステップ9：7-〔ジメチル（オキシ）-λ5-メチルホスホリル〕-3-（2-〔〔（1S）-3-（8-フルオロ-2，2，5-トリメチル-4-オキソ-5，10-ジアザ-3-オキサウンデカン-10-イル）シクロペンチル〕アミノ〕-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル（1.01 g、1.42 mmol）を水（5 mL）、メタノール（5 mL）及びテトラヒドロフラン（5 mL）の混合系に溶解し、次に水酸化リチウム（結晶水1個、0.30 g、7.09 mmol）を加えて、40℃で5時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、この反応液をそのまま次のステップの反応に使用した。LCMS：m/z（ESI）：699.4 [M+H]⁺，t_R＝0.93 min。

【0434】

ステップ10：ステップ7の反応液に塩化水素／メタノール溶液（10 mL、4 M）を加え、系を40℃で5時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を

直接的に回転乾燥し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%炭酸水素アンモニウム）、移動相：70mL/min、カラム温度：25℃）、7-[ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル]-3-（2-（（1S）-3-（4-フルオロ-2，7-ジアザオクタ-2-イル）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（530mg、収率62%）をホワイト固体として得た。LCMS： m/z （ESI）：599.2 [M+H]⁺， t_R =0.73min。

【0435】

ステップ11：7-[ジメチル（オキソ）-λ5-メチルホスホリル]-3-（2-（（1S）-3-（4-フルオロ-2，7-ジアザオクタ-2-イル）シクロペンチル）アミノ）-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-6-カルボン酸（100mg、0.17mmol）のN，N-ジメチルホルムアミド（8mL）溶液に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（108mg、0.84mmol）及び2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N，N，N'，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（254mg、0.67mmol）を順に加え、該反応液を60℃で14h攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18、50×250mm、10μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1%トリフルオロ酢酸）、移動相：70mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-7-フルオロ-5，10-ジメチル-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5，10-トリアザー1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン（（4¹S）-1⁷-（dimethylphosphoryl）-7-fluoro-5，10-dimethyl-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-3，5，10-triaza-1（3，6）-indola-2（4，2）-pyrimidina-4（1，3）-cyclopentanacycloundecaphan-11-one）（Z87、12.22mg、収率12.4%、トリフルオロ酢酸塩）を得た。LCMS： m/z （ESI）：581.3 [M+H]⁺， t_R =0.85min。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 8.70 - 8.16（m，2H），7.88（s，1H），7.18（dd，J = 7.6，2.4 Hz，1H），4.34 - 4.08（m，1H），3.96 - 3.80（m，1H），3.35 - 3.25（m，1H），3.14 - 3.05（m，2H），3.04（s，3H），2.96 - 2.81（m，1H），2.71（s，3H），2.48 - 2.36（m，1H），2.30 - 2.12（m，3H），2.06 - 1.46（m，11H）。

【0436】

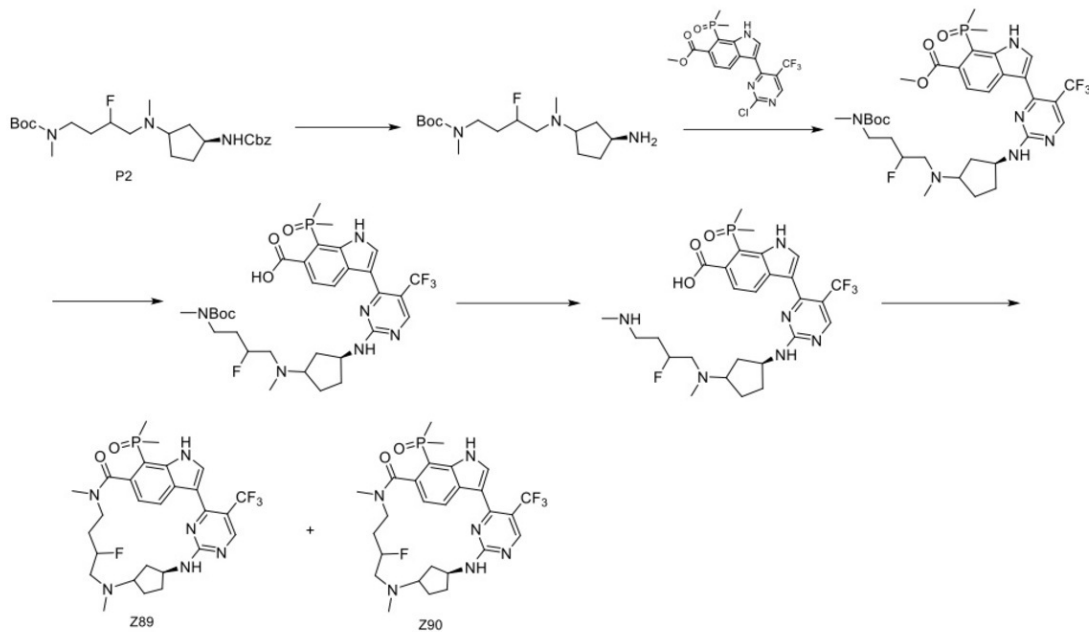
（4¹S）-1⁷-（ジメチルホスホリル）-7-フルオロ-5，10-ジメチル-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-3，5，10-トリアザー1（3，6）-インドール-2（4，2）-ピリミジン-4（1，3）-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン（（4¹S）-1⁷-（dimethylphosphoryl）-7-fluoro-5，10-dimethyl-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-3，5，10-triaza-1（3，6）-indola-2（4，2）-pyrimidina-4（1，3）-cyclopentanacycloundecaphan-11-one）（Z88、8.24mg、トリフルオロ酢酸塩、収率8.34%）を得た。LCMS： m/z （ESI）：581.2 [M+H]⁺， t_R =0.88min。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：δ 8.63 - 8.39（m，2H），7.92（s，1H），7.21（dd，J = 8.0，3.2 Hz，1H），4.36 - 4.20（m，1H），3.98 - 3.86（m，1H），3.55 - 3.43（m，1H），3.13 -

3.00 (m, 5H), 2.72 – 2.55 (m, 4H), 2.49 – 2.40 (m, 1H), 2.28 – 1.69 (m, 13H), 1.63 – 1.44 (m, 1H).

【0437】

【化74】

実施例36 化合物Z89、Z90の合成



10

20

【0438】

ステップ1：{7-[(3S)-3-{ [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロペンチル]-5-フルオロ-2,7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (P2、530mg、1.17mmol) をメタノール (10mL) に溶解し、次に反応液にパラジウム炭素 (53mg、含有量10%、含水量55%) 及び氷酢酸 (30mg、0.50mmol) を加えた。水素雰囲気下、25℃で14時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、固体不純物を濾過して除去し、有機相を濃縮して、{7-[(3S)-3-アミノシクロペンチル]-5-フルオロ-2,7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (380mg、純度90%、収率92%) を無色油状の粗生成物として得て、これをそのまま次のステップの反応に使用できる。LCMS：m/z (ESI)：318.3 [M+H]⁺, t_R=1.01min。

30

【0439】

ステップ2：{7-[(3S)-3-アミノシクロペンチル]-5-フルオロ-2,7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (380mg、純度90%、1.08mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (8mL) に溶解し、反応液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (696mg、5.39mmol)、3-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-7-[ジメチル(オキソ)-λ⁵-メチルホスホリル]-1H-インドール-6-カルボン酸メチルエステル (465mg、1.08mmol) を加えた。窒素雰囲気下、130℃で5時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20mL) を加えて、酢酸エチル (30mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ

40

50

ー（ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～２０／１）で精製し、７－[ジメチル（オキソ）－λ⁵－メチルホスホリル]－３－（２－{[(１Ｓ)－３－（８－フルオロ－２，２，５－トリメチル－４－オキソ－５，１０－ジアザ－３－オキサウンデカン－１０－イル）シクロペンチル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（４４０ｍｇ、収率５７％）をホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：７１３．３〔Ｍ＋Ｈ〕⁺， t_R ＝１．３４ｍｉｎ。

【０４４０】

ステップ３：７－[ジメチル（オキソ）－λ⁵－メチルホスホリル]－３－（２－{[(１Ｓ)－３－（８－フルオロ－２，２，５－トリメチル－４－オキソ－５，１０－ジアザ－３－オキサウンデカン－１０－イル）シクロペンチル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸メチルエステル（３３０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）を水（３ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（３ｍＬ）の混合系に溶解し、水酸化リチウム（結晶水１個、９７ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）を加えて、反応物を４０℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、この反応液をそのまま次のステップの反応に使用した。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：６９９．３〔Ｍ＋Ｈ〕⁺， t_R ＝１．２２ｍｉｎ。

【０４４１】

ステップ４：ステップ３の反応液に塩化水素／メタノール溶液（８ｍＬ、４Ｍ）を加え、系を４０℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、得られた粗生成物を逆相分取ＨＰＬＣで精製し（クロマトグラフィーカラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ－Ｃ１８、５０＊２５０ｍｍ、１０μｍ（ＰＡＲＰ－０２）、移動相：アセトニトリル－水（０．１％炭酸水素アンモニウム）、流速：７０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：２５℃）、７－[ジメチル（オキソ）－λ⁵－メチルホスホリル]－３－（２－{[(１Ｓ)－３－（４－フルオロ－２，７－ジアザオクタ－２－イル）シクロペンチル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１９０ｍｇ、収率７４％）をホワイト固体として得た。ＬＣＭＳ：ｍ／ｚ（ＥＳＩ）：５９９．４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺， t_R ＝０．７２ｍｉｎ。

【０４４２】

ステップ５：７－[ジメチル（オキソ）－λ⁵－メチルホスホリル]－３－（２－{[(１Ｓ)－３－（４－フルオロ－２，７－ジアザオクタ－２－イル）シクロペンチル]アミノ}－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－６－カルボン酸（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及び２－（７－アザベンゾトリアゾール）－Ｎ，Ｎ，Ｎ'，Ｎ'－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（２５４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を順に加え、該反応液を６０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取ＨＰＬＣで精製し（クロマトグラフィーカラム：Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ－Ｃ１８、５０＊２５０ｍｍ、１０μｍ（ＰＡＲＰ－０２）、移動相：アセトニトリル－水（０．１％トリフルオロ酢酸）、流速：７０ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度：２５℃）、生成物（トリフルオロ酢酸塩であるＰ１及びＰ２）を得て、得られた生成物をそれぞれ酢酸エチルで溶解し、順に飽和炭酸水素ナトリウム溶液及び飽和食塩水で洗浄し、有機相を濃縮して凍結乾燥し、（４¹Ｓ）－１⁷－（ジメチルホスホリル）－７－フルオロ－５，１０－ジメチル－２⁵－（トリフルオロメチル）－１¹Ｈ－３，５，１０－トリアザ－１（３，６）－インドール－２（４，２）－ピリミジン－４（１，３）－シクロペンタンシクロウンデカン－１１－オン（４¹Ｓ）－１⁷－（dimethylphosphoryl）－７-fluoro-5,10-dimethyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3,5,10-triaza-1(3,6)-indola-2(4,2)-pyrimidina-4(1,3)-cyclopentana cycloundecaphan-11-one（Ｚ８９、１７．０ｍｇ、収率１７．２

1%)を得た。LCMS： m/z (ESI)：581.1 $[M+H]^+$ ， $t_R=0.73$ min. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD)： δ 8.55 (s, 1H)，8.10 – 7.90 (m, 1H)，7.80 (s, 1H)，7.31 – 7.20 (m, 1H)，4.73 – 4.47 (m, 1H)，3.92 – 3.59 (m, 1H)，3.29 – 2.98 (m, 5H)，2.84 (m, 2H)，2.58 – 2.46 (m, 1H)，2.38 – 2.17 (m, 4H)，2.16 – 1.95 (m, 5H)，1.92 – 1.72 (m, 6H)，1.67 – 1.54 (m, 2H)。

【0443】

(4¹S) – 1⁷ – (ジメチルホスホリル) – 7 – フルオロ – 5, 10 – ジメチル – 2⁵ – (トリフルオロメチル) – 1¹H – 3, 5, 10 – トリアザ – 1 (3, 6) – インドール – 2 (4, 2) – ピリミジン – 4 (1, 3) – シクロペンタンシクロウンデカン – 11 – オン ((4¹S) – 1⁷ – (dimethylphosphoryl) – 7 – fluoro – 5, 10 – dimethyl – 2⁵ – (trifluoromethyl) – 1¹H – 3, 5, 10 – triaza – 1 (3, 6) – indola – 2 (4, 2) – pyrimidina – 4 (1, 3) – cyclopentanacycloundecapahan – 11 – one) (Z90、15.0mg、収率15.18%)を得た。LCMS： m/z (ESI)：581.3 $[M+H]^+$ ， $t_R=0.76$ min. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)： δ 11.76 (s, 1H)，8.60 – 8.45 (m, 2H)，8.00 – 7.90 (m, 1H)，7.13 (s, 1H)，6.00 – 5.50 (br, 1H)，4.55 – 4.45 (s, 1H)，3.15 – 3.10 (m, 2H)，2.99 – 2.90 (m, 3H)，2.60 – 2.20 (m, 6H)，2.13 – 1.82 (m, 15H)。

【0444】

10

20

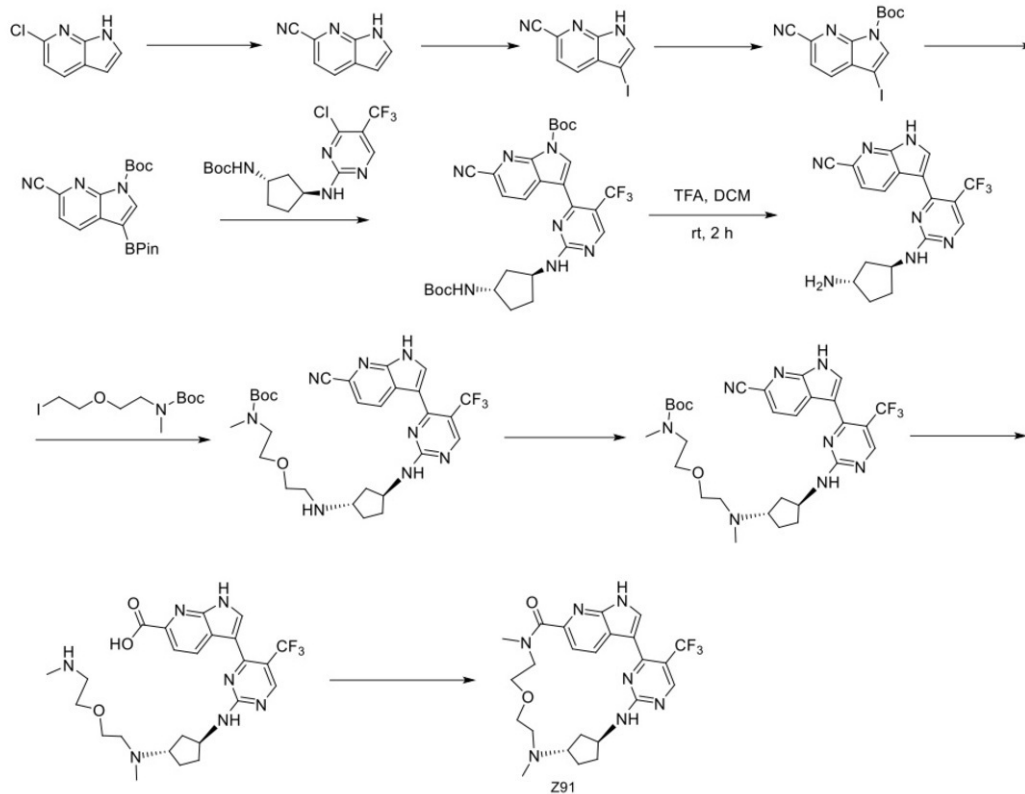
30

40

50

【化 7 5】

実施例 3 7 化合物 Z 9 1 の合成



10

20

【0 4 4 5】

ステップ 1 : 25 mL のマイクロ波チューブに、6-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン (1.0 g、6.55 mmol)、N-メチルピロリドン (15 mL)、シアン化亜鉛 (0.77 g、6.55 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.76 g、0.66 mmol) 及び亜鉛粉末 (0.21 g、3.28 mmol) を順に加え、150℃で6時間マイクロ波反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 1.5/1) で精製し、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリル (250 mg、収率 26%) をオフホワイト固体として得た。LCMS : m/z (ESI) : 144.2 [M+H]⁺, t_R = 1.20 min.

30

【0 4 4 6】

ステップ 2 : 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリル (1.20 g、8.38 mmol) の N,Nジメチルホルムアミド (25 mL) 溶液に N-ヨードスクシンイミド (2.26 g、10.1 mmol) を加えた。窒素雰囲気下、45℃で2時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (50 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 4/1) で精製し、3-ヨード-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-カルボニトリル (1.87 g、収率 83%) を茶色固体として得た。LCMS : m/z (ESI) : 270.0 [M+H]⁺, t_R = 1.49 min.

40

【0 4 4 7】

50

ステップ3：室温で、3-ヨード-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-カルボニトリル (1.87 g、6.95 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 溶液にトリエチルアミン (1.76 g、17.4 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.17 g、1.39 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (2.28 g、10.4 mmol) を加えた。室温で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (50 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=10/1) で精製し、6-シアノ-3-ヨードピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.90 g、収率74%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 314.0 [M+H-56]⁺, t_R=1.77 min。

10

【0448】

ステップ4：室温で密閉管に、6-シアノ-3-ヨードピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.90 g、5.15 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (470 mg、0.515 mmol)、テトラヒドロフラン (20 mL)、2-ジシクロヘキシルホスフィン-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (242 mg、0.515 mmol)、トリエチルアミン (1.56 g、15.4 mmol) 及び4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (1.98 g、15.4 mmol) を順に加えた。窒素雰囲気下、90℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=5/1) で精製し、6-シアノ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.30 g、収率68%) をホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 314.4 [M+H-56]⁺, t_R=1.61 min。

20

【0449】

ステップ5：室温で、6-シアノ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.30 g、3.52 mmol) のテトラヒドロフラン (13 mL) 溶液に { [(1S, 3S)-3-{ [4-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.34 g、3.52 mmol)、クロロ[(n-ブチルビス(1-アダマンチル)ホスフィン)-2-(2-アミノビフェニル)]パラジウム(II) (0.24 g、0.352 mmol) 及びリン酸カリウム (2.24 g、10.6 mmol) の水溶液 (3 mL) を加えた。窒素雰囲気下、該反応液を60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (20 mL) を加えて、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル=2:1) で精製し、6-シアノ-3-(2-{ [(1S, 3S)-3-({ [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) シクロペンチル] アミノ} -5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (1.20 g、収率58%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 588.2 [M+H]⁺, t_R=1.88 min。

30

40

【0450】

ステップ6：室温で、6-シアノ-3-(2-{ [(1S, 3S)-3-({ [(2-メチルプロパン-2-イル) オキシ] カルボニル} アミノ) シクロペンチル] アミノ} -5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1

50

ーカルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (700 mg、1.20 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、反応液を 25℃で2時間反応させた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) でpHを約8に調整し、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (水/メタノール=5:1) で精製し、6-シアノ-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (450 mg、収率98%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z (ESI): 388.2 [M+H]⁺, t_R=1.18 min。

10

【0451】

ステップ7: 室温で、6-シアノ-3-(2-{[(1S, 3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピロロ[2, 3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (300 mg、0.774 mmol) のN-メチルピロリドン (5 mL) に、(1-ヨード-6-アザ-3-オキサヘプチル-6-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (255 mg、0.77 mmol) 及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.384 mL、2.32 mmol) を順に加え、反応物を80℃で16時間撹拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (30 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10:1) で精製し、(1-{[(1S, 3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}-6-アザ-3-オキサヘプチル-6-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (75 mg、収率17%) を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 589.4 [M+H]⁺, t_R=1.45 min。

20

【0452】

ステップ8: 室温で、(1-{[(1S, 3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}-6-アザ-3-オキサヘプチル-6-イル)メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (130 mg、0.221 mmol) のメタノール (5 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (100 mg、1.11 mmol)、酢酸 (0.1 mL) 及び4A分子篩 (130 mg) を加え、窒素雰囲気下、25℃で2時間撹拌した。次に、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (41.7 mg、0.663 mmol) を加えて14時間反応させ続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、直接的に濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10:1) で精製し、{8-[(1S, 3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]-2, 8-ジアザ-5-オキサノン-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (100 mg、収率75%) を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 603.4 [M+H]⁺, t_R=1.10 min。

30

40

【0453】

ステップ9: 室温で、{8-[(1S, 3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]-2, 8-ジアザ-5-オキサノン-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (100 mg、0.167 mmol) の酢酸 (4 mL) 溶液に濃塩酸 (2 mL) を加え、反応液を120℃で16時間撹拌した。LCMSに

50

より反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、粗生成物を得て、逆相分取 HPLC で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18-08、25×150 mm、10 μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1% NH₄HCO₃）、流速：25 mL/min、カラム温度：25℃）、3-（2- { [（1S, 3S）-3-（2, 8-ジアザ-5-オキサノン-2-イル）シクロペンチル] アミノ} -5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸（30 mg、収率 35%）を得た。LCMS：m/z（ESI）：522.2 [M+H]⁺, t_R=1.06 min。

【0454】

ステップ10：3-（2- { [（1S, 3S）-3-（2, 8-ジアザ-5-オキサノン-2-イル）シクロペンチル] アミノ} -5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-6-カルボン酸（15 mg、0.029 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.048 mL、0.29 mmol）及び2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（54.7 mg、0.144 mmol）を順に加え、該反応液を60℃で4 h 攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取 HPLC で精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18-08、25×150 mm、10 μm（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1% NH₄HCO₃）、流速：25 mL/min、カラム温度：25℃）、（4¹S, 4³S）-5, 11-ジメチル-2⁵-（トリフルオロメチル）-1¹H-8-オキサ-3, 5, 11-トリアザ-1（3, 6）-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-2（4, 2）-ピリミジン-4（1, 3）-シクロペンタンシクロドデカン-12-オン（4¹S, 4³S）-5, 11-dimethyl-2⁵-（trifluoromethyl）-1¹H-8-oxa-3, 5, 11-triaza-1（3, 6）-pyrrolo [2, 3-b] pyridina-2（4, 2）-pyrimidina-4（1, 3）-cyclopentanacyclocododecaphan-12-one（Z91、2.5 mg、収率 17%）を得た。LCMS：m/z（ESI）：504.2 [M+H]⁺, t_R=0.77 min. ¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）：δ 8.66（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 8.50（s, 1H）, 7.92（s, 1H）, 7.41（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 4.31 - 4.13（m, 1H）, 3.71 - 3.36（m, 5H）, 3.22（m, 2H）, 3.15（s, 3H）, 2.72 - 2.56（m, 1H）, 2.46 - 2.26（m, 2H）, 2.16（s, 3H）, 2.14 - 2.08（m, 1H）, 2.00（m, 1H）, 1.70 - 1.53（m, 3H）。

【0455】

10

20

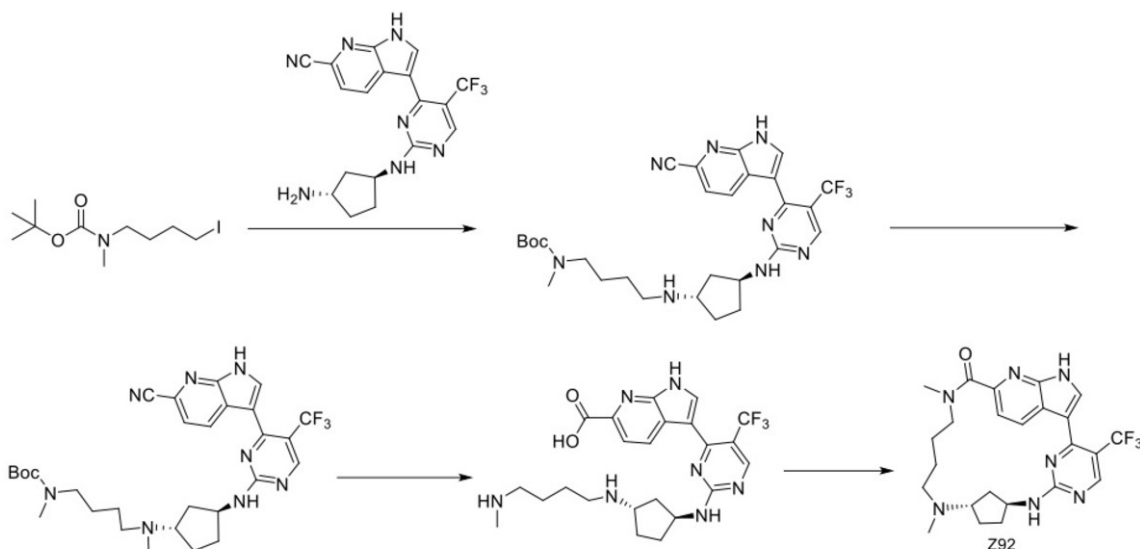
30

40

50

【化 7 6】

実施例 38 化合物 Z 92 の合成



10

20

【0456】

ステップ1：室温で、3-((2-((1S,3S)-3-((4-((6-cyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclopentyl)butyl)amino)propanoic acid derivative) (220 mg, 0.57 mmol) のN-メチルピロリドン (5 mL) に、[(4-((1S,3S)-3-((4-((6-cyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclopentyl)butyl)amino)propanoic acid derivative) (178 mg, 0.57 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (147 mg, 1.14 mmol) を順に加えた。130℃で16時間攪拌し、LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (30 mL) を加えて、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10:1) で精製し、[(4-((1S,3S)-3-((4-((6-cyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclopentyl)butyl)amino)propanoic acid derivative) (70.0 mg, 収率22%) を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 573.4 [M+H]⁺, t_R=1.45 min.

30

【0457】

ステップ2：室温で、[(4-((1S,3S)-3-((4-((6-cyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclopentyl)butyl)amino)propanoic acid derivative) (120 mg, 0.21 mmol) のメタノール (6 mL) 溶液にパラホルムアルデヒド (94.0 mg, 1.05 mmol)、酢酸 (30.0 mg)、4A分子篩 (120 mg) を加え、窒素雰囲気下、反応物を25℃で2.0時間攪拌した。次に反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (40.0 mg, 0.63 mmol) を加えて14時間反応させ続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、直接的に濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10:1) で精製し、[(4-((1S,3S)-3-((4-((6-cyano-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)amino)cyclopentyl)butyl)amino)propanoic acid derivative) (120 mg, 収率98%) を黄色油状

40

50

物として得た。LCMS： m/z (ESI)：587.0 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.13$ min。

【0458】

ステップ3：室温で、{7-[(1S, 3S) -3-{ [4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル] アミノ} シクロペンチル]-2, 7-ジアザオクタ-2-イル} メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (110mg、0.19mmol) の酢酸 (4mL) 溶液に濃塩酸 (2mL) を加え、120℃で14時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、粗生成物を得て、逆相分取HPLCで精製し (クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18-08、25×150mm、10μm (PARP-02)、移動相アセトニトリル-水 (0.1% NH_4HCO_3)、流速：25mL/min、カラム温度：25℃)、3-(2-{ [(1S, 3S) -3-{ [4-(メチルアミノ) ブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} -5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-カルボン酸 (54mg、収率57%) をホワイト固体として得た。LCMS： m/z (ESI)：506.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=0.96$ min。

10

【0459】

ステップ4：3-(2-{ [(1S, 3S) -3-{ [4-(メチルアミノ) ブチル] アミノ} シクロペンチル] アミノ} -5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-カルボン酸 (40.0mg、0.08mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (5mL) 溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (51.0mg、0.40mmol) 及び2-(7-アザベンゾトリアゾール)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (36.0mg、0.10mmol) を順に加え、該反応液を60℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し (クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18-08、25×150mm、10μm (PARP-02)、移動相アセトニトリル-水 (0.1% NH_4HCO_3)、流速：25mL/min、カラム温度：25℃)、(4¹S, 4³S)-5, 10-ジメチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1(3, 6)-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2(4, 2)-ピリミジン-4(1, 3)-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン (4¹S, 4³S)-5, 10-dimethyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triazol-1(3, 6)-pyrrolo[2, 3-b]pyridina-2(4, 2)-pyrimidina-4(1, 3)-cyclopentanacycoundecaphan-11-one (Z92、4.70mg、収率12%) を得た。LCMS： m/z (ESI)：488.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=0.77$ min。¹H NMR (400 MHz, CD_3OD)：δ 8.77 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.07 (m, 1H), 3.33 - 3.27 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.14 - 2.98 (m, 2H), 2.55 - 2.27 (m, 2H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 2.09 - 1.84 (m, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 3H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.42 - 1.27 (m, 2H)。

20

30

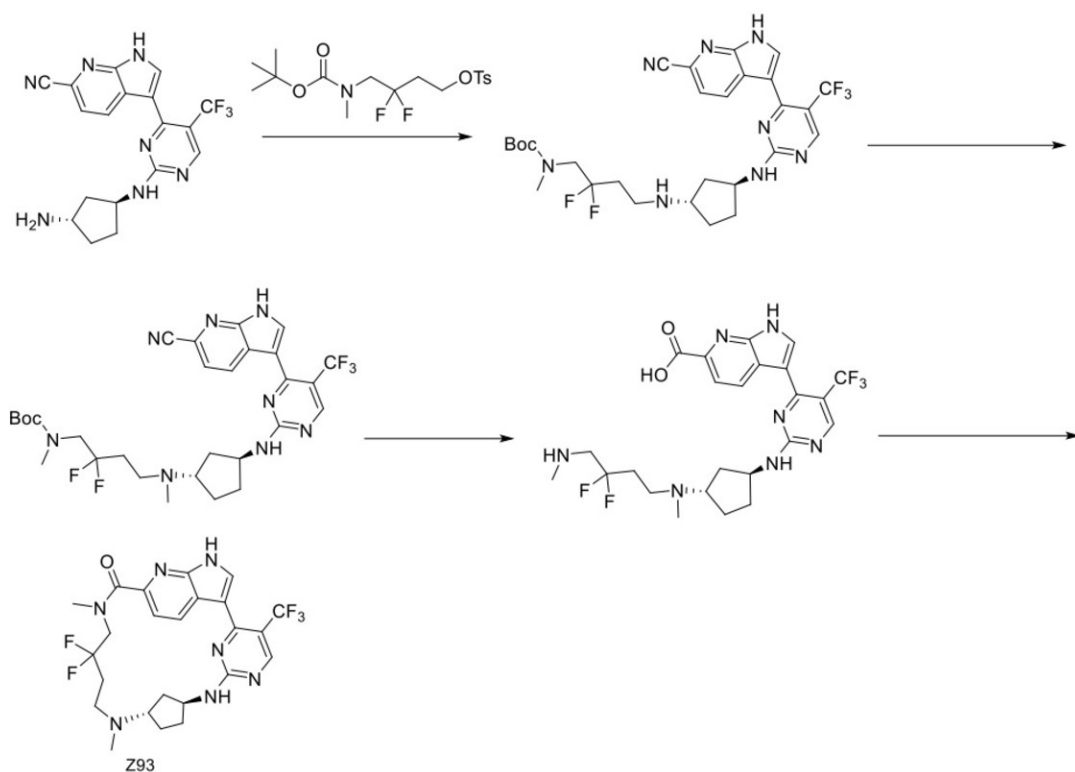
40

【0460】

50

【化 7 7】

実施例 39 化合物 Z 93 の合成



10

20

【0461】

ステップ1：室温で、6-シアノ-3-(2-{[(1S,3S)-3-アミノシクロペンチル]アミノ}-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボン酸-2-メチルプロパン-2-イル (2.0 g、5.16 mmol) のN-メチルピロリドン (20 mL) 溶液に、4-メチルベンゼンスルホン酸-7,7-ジフルオロ-2,2,5-トリメチル-4-オキソ-5-アザ-3-オキサノン-9-イル (2.44 g、6.20 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.15 g、1.03 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.56 mL、15.49 mmol) を順に加える、反応物を80℃で16時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、反応液に水 (50 mL) を加えて、酢酸エチル (100 mL×3) で抽出し、合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール=10:1) で精製し、[(2,2-ジフルオロ-4-{[(1S,3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}ブチル)(メチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (480 mg、収率15%) を黄色油状物として得た。LCMS: m/z (ESI): 609.5 [M+H]⁺, t_R = 1.33 min.

30

40

【0462】

ステップ2：室温で、[(2,2-ジフルオロ-4-{[(1S,3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}ブチル)(メチル)アミノ]メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル (480 mg、0.789 mmol)

50

）のメタノール（5 mL）溶液に、パラホルムアルデヒド（118 mg、3.95 mmol）、酢酸（0.1 mL）及び4 A分子篩（480 mg）を加え、窒素雰囲気下、反応物を25℃で2.0時間攪拌した。次に反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（149 mg、2.37 mmol）を加えて14時間反応させ続けた。LCMSにより反応の終了を検出した後に、直接的に濾過して濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝10：1）で精製し、{7-[(1S, 3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]-4, 4-ジフルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（330 mg、収率67%）を黄色油状物として得た。LCMS： m/z （ESI）：623.3 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.12$ min。

10

【0463】

ステップ3：室温で、{7-[(1S, 3S)-3-{[4-(6-シアノ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ}シクロペンチル]-4, 4-ジフルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル}メタン酸-2-メチルプロパン-2-イル（330 mg、0.53 mmol）の酢酸（2 mL）溶液に濃塩酸（1 mL）を加え、反応液を120℃で5時間攪拌した。LCMSにより反応の終了を検出した後に、溶媒を直接的に回転乾燥し、粗生成物を得て、逆相分取HPLCで精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18-08、25×150 mm、10 μ m（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1% NH_4HCO_3 ）、流速：25 mL/min、カラム温度：25℃）、3-（2-{[(1S, 3S)-3-（5, 5-ジフルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル）シクロペンチル]アミノ}-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-カルボン酸（220 mg、収率76%）をホワイト固体として得た。LCMS： m/z （ESI）：542.2 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.05$ min。

20

【0464】

ステップ4：3-（2-{[(1S, 3S)-3-（5, 5-ジフルオロ-2, 7-ジアザオクタ-2-イル）シクロペンチル]アミノ}-5-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-6-カルボン酸（100 mg、0.19 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（2 mL）溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.15 mL、0.92 mmol）及び2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート（280 mg、0.74 mmol）を順に加え、該反応液を60℃で16時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた粗生成物を逆相分取HPLCで精製し（クロマトグラフィーカラム：Ultimate XB-C18-08、25×150 mm、10 μ m（PARP-02）、移動相：アセトニトリル-水（0.1% $NH_3 \cdot H_2O$ ）、流速：25 mL/min、カラム温度：25℃）、(4¹S, 4³S)-8, 8-ジフルオロ-5, 10-ジメチル-2⁵-(トリフルオロメチル)-1¹H-3, 5, 10-トリアザ-1（3, 6）-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2（4, 2）-ピリミジン-4（1, 3）-シクロペンタンシクロウンデカン-11-オン（(4¹S, 4³S)-8, 8-difluoro-5, 10-dimethyl-2⁵-(trifluoromethyl)-1¹H-3, 5, 10-triazol-1（3, 6）-pyrrolo[2, 3-b]pyridine-2（4, 2）-pyrimidina-4（1, 3）-cyclopentanacycloundecaphan-11-one）（Z93、2.50 mg、収率2.6%）を得た。LCMS： m/z （ESI）：524.4 $[M+H]^+$ ， $t_R=1.10$ min。 ¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）： δ 9.06 - 8.61（m, 1H），8.56 - 8.23（m, 1H），8.20 - 7.91（m, 1H），7.71 - 7.32（m, 1H），4.77 - 4.18（m, 2H），4.13 - 3.38（m, 2H），3.29 -

30

40

50

3.17 (m, 3H), 3.15 – 2.38 (m, 3H), 2.34 – 2.15 (m, 3H), 2.13 – 1.82 (m, 5H), 1.79 – 1.48 (m, 2H).

【0465】

以下の表に示される化合物は、上記実施例の合成方法に従って調製することか、又は既存の文献の方法に従って合成することができる。

【0466】

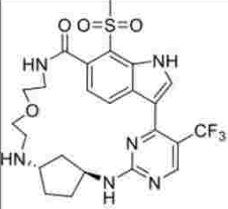
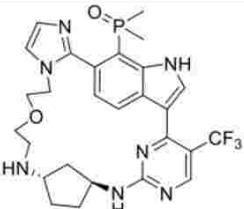
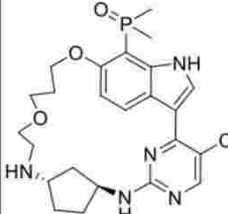
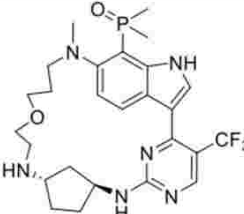
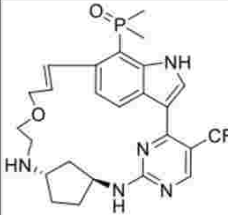
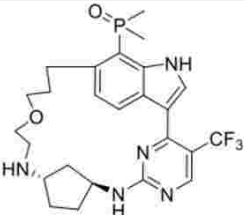
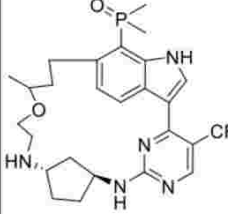
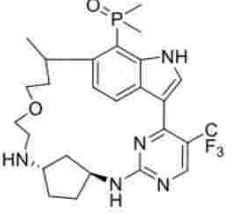
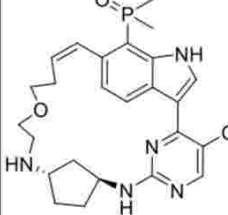
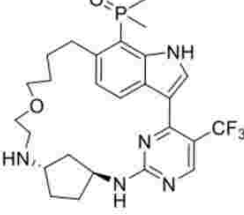
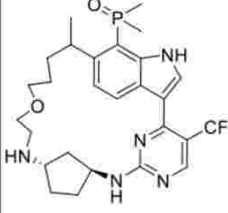
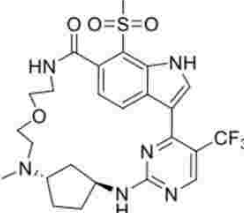
【表2-1】

表A

番号	構造	MS [M+H] ⁺	番号	構造	MS [M+H] ⁺
Z17		547.2	Z18		563.2
Z20		558.2	Z21		535.2
Z22		549.2	Z24		460.2
Z25		483.2	Z26		497.2
Z28		558.2	Z29		572.2

【0467】

【表 2 - 2】

Z 3 0		5 5 3 . 2	Z 3 1		5 7 4 . 2
Z 3 2		5 3 8 . 2	Z 3 3		5 5 1 . 2
Z 3 4		5 2 0 . 2	Z 3 5		5 2 2 . 2
Z 3 6		5 3 6 . 2	Z 3 7		5 3 6 . 2
Z 3 8		5 3 4 . 2	Z 3 9		5 3 6 . 2
Z 4 0		5 5 0 . 3	Z 4 1		5 6 7 . 2

10

20

30

40

【 0 4 6 8 】

50

【表 2 - 3】

Z 4 2		5 8 8 . 2	Z 4 3		5 5 2 . 2
Z 4 4		5 6 5 . 3	Z 4 5		5 3 4 . 2
Z 4 6		5 3 6 . 2	Z 4 7		5 5 0 . 3
Z 4 8		5 5 0 . 3	Z 4 9		5 4 8 . 2
Z 5 0		5 5 0 . 3	Z 5 1		5 6 4 . 3
Z 5 2		5 5 8 . 2	Z 5 3		5 2 2 . 2

【 0 4 6 9 】

10

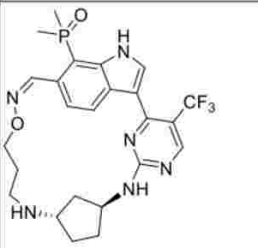
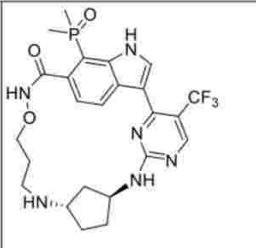
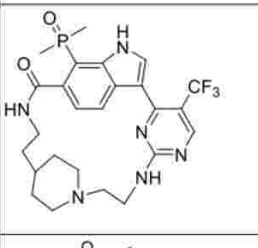
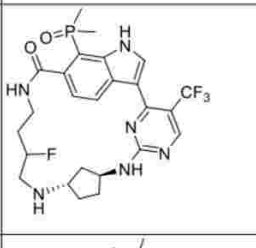
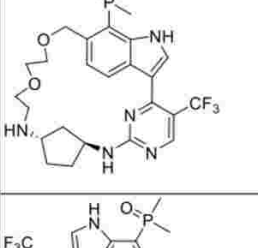
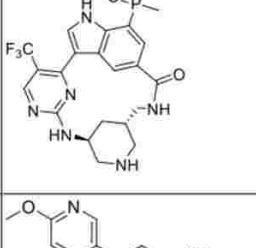
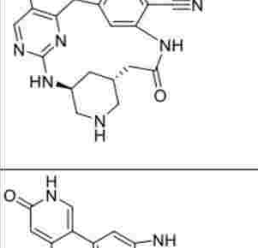
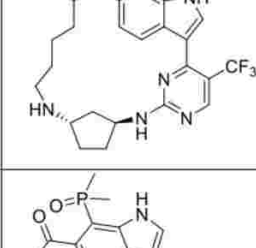
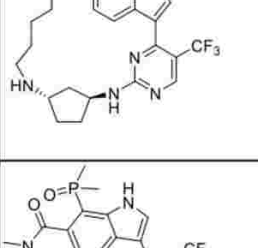
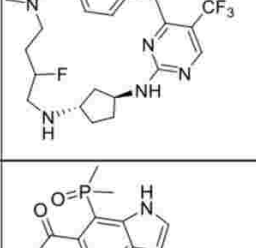
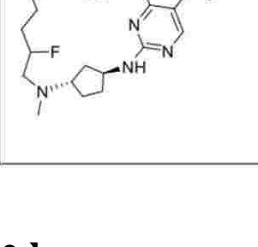
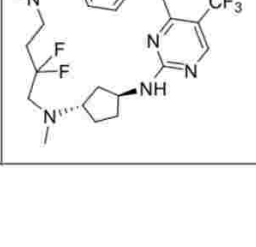
20

30

40

50

【表 2 - 4】

Z 5 4		5 2 1. 2	Z 5 5		5 3 7. 2
Z 5 7		5 3 5. 2	Z 6 7		5 5 3. 2
Z 6 9		5 3 8. 2	Z 7 0		4 9 3. 2
Z 7 1		5 1 8. 2	Z 7 3		5 2 3. 2
Z 7 4		5 0 9. 2	Z 8 0		5 6 7. 2
Z 8 1		5 8 1. 2	Z 8 2		5 9 9. 2

10

20

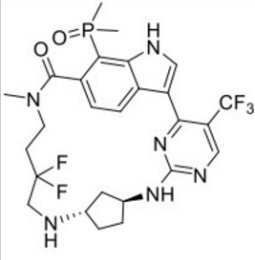
30

40

【 0 4 7 0 】

50

【表 2 - 5】

Z 8 3		5 8 5 . 2			
-------	---	-----------	--	--	--

10

【0 4 7 1】

試験例 1 : C D K キナーゼ活性のインビトロ阻害実験

C D K 2 / C y c l i n E 1 は B i o r t u s 社から購入され、バッチ番号が 2 0 1 5 0 2 2 8 - B P 4 6 9 / 4 7 7 / 6 9 1 であり、C D K 7 / C y c l i n H / M A T 1 は B i o r t u s 社から購入され、バッチ番号が 2 0 1 9 0 3 2 6 - B P 4 8 7 / 4 9 2 / 4 7 9 であり、C D K 9 / C y c l i n T 1 は B i o r t u s 社から購入され、バッチ番号が 2 0 2 0 0 7 2 7 - B P 4 8 8 / 7 9 2 / 6 9 1 であり、C D K 1 2 / C y c l i n K は B i o r t u s 社から購入され、バッチ番号が 2 0 2 0 0 5 2 6 - B P 1 6 4 2 / 1 6 4 8 / 6 9 1 であり、M E S は B i o R o Y e e (宝如億) 社から購入され、バッチ番号が 6 7 G R 9 6 3 7 であり、B S A は A l a d d i n 社から購入され、バッチ番号が H 1 6 0 1 0 2 4 であり、A T P は V W R 社から購入され、バッチ番号が 9 7 0 6 1 - 2 2 6 であり、E D T A はシノファーム社から購入され、バッチ番号が 2 0 2 0 0 5 2 1 であり、スタウロスポリンは S e l l e c k c h e m 社から購入され、バッチ番号が S 1 4 2 1 であった。

20

【0 4 7 2】

本実験は、C D K 2、C D K 7、C D K 9 及び C D K 1 2 のキナーゼ活性に対する化合物の阻害作用を測定することに用いられる。本発明で行われるキナーゼ反応は 3 8 4 ウェルプレートで測定され、最終測定体積が 1 6 μ l であり、反応温度が 2 7 $^{\circ}$ C であった。キナーゼの濃度は最適化な実験によって決められた。具体的な実験過程は以下の通りである。

30

【0 4 7 3】

1) キナーゼ溶液の調製 :

キナーゼ溶液 (C D K 2 / C y c l i n E 1) : キナーゼをアッセイバッファー (2 0 m M の M E S p H 6 . 7 5、0 . 0 1 % T w e e n 2 0、0 . 0 5 m g / m L の B S A、2 m M の M g C l 2) に希釈して対応する 2 . 4 $\times$ 濃度の酵素溶液を得た。

【0 4 7 4】

キナーゼ溶液 (C D K 7 / C y c l i n H / M A T 1) : キナーゼをアッセイバッファー (2 0 m M の M E S p H 6 . 7 5、0 . 0 1 % T w e e n 2 0、0 . 0 5 m g / m L の B S A、6 m M の M g C l 2) に希釈して対応する 2 . 4 $\times$ 濃度の酵素溶液を得た。

40

【0 4 7 5】

キナーゼ溶液 (C D K 9 / C y c l i n T 1) : キナーゼをアッセイバッファー (2 0 m M の M E S p H 6 . 7 5、0 . 0 1 % T w e e n 2 0、0 . 0 5 m g / m L の B S A、1 0 m M の M g C l 2) に希釈して対応する 2 . 4 $\times$ 濃度の酵素溶液を得た。

【0 4 7 6】

キナーゼ溶液 (C D K 1 2 / C y c l i n K) : キナーゼをアッセイバッファー (8 0 m M の M E S p H 6 . 5、0 . 0 1 % T w e e n 2 0、0 . 0 5 m g / m L の B S A、1 0 m M の M g C l 2) に希釈して対応する 2 . 4 $\times$ 濃度の酵素溶液を得た。

【0 4 7 7】

2) 化合物溶液の調製 : 化合物を 1 0 m M の濃度でジメチルスルホキシド (D M S O)

50

に溶解し、使用すると、DMSOで化合物を25 nM～500 μMの10個の濃度勾配に希釈し、それぞれ超純水に8.3倍で希釈し、6X濃度の化合物溶液を得た。

【0478】

3) ペプチド基質及びATP溶液の調製：ペプチド基質及びATPをアッセイバッファーに希釈し、2.4×濃度のペプチド基質及びATP混合溶液を得た。

【0479】

4) キナーゼの反応プロセス：

2 μlの試験化合物溶液、5 μlのペプチド基質、ATP混合溶液と5 μlの酵素溶液とを混合して27℃でインキュベート（CDK2が60分間、CDK7が70分間、CDK9が70分間、CDK12が280分間）し、次に各サンプルに150 mM濃度の4 μlのEDTAを加えることによって反応を停止させた。20 μMのスタウロスポリンを含有するアッセイバッファーを化合物溶液の代わりに100%阻害として使用し、DMSOを化合物溶液の代わりに0%阻害として使用した。各試験には少なくとも2つの並列コントロールが必要である。

【0480】

CDK2アッセイにおける試薬の最終濃度：ATPは100 μM、ペプチド基質（5-FAM-YSP TSPSYSP TSPSYSP TSPSKKKK）は2 μM、CDK2/Cyclin E1は0.5 nMであり、

CDK7アッセイにおける試薬の最終濃度：ATPは50 μM、ペプチド基質（5-FAM-YSP TSPSYSP TSPSYSP TSPSKKKK）は2 μM、CDK7/Cyclin H/MAT1は3 nMであり、

CDK9アッセイにおける試薬の最終濃度：ATPは50 μM、ペプチド基質（FITC-Ahx-GSRTPMY-NH2）は2 μM、CDK9/Cyclin T1は8 nMであり、

CDK12アッセイにおける試薬の最終濃度：ATPは30 μM、ペプチド基質（FITC-Ahx-GSRTPMY-NH2）は2 μM、CDK12/Cyclin Kは50 nMであった。

【0481】

5) データの計算及び分析：Caliper EZ Reader IIにおいて蛍光基質とリン酸化生成物の電気泳動分離によって反応混合物を分析した。データはGraphPad Prism version 9.0を使用して計算され、IC₅₀値は、用量反応曲線を使用した非線形回帰モデルにより調整された。計算式は、 $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{-(\log \text{IC}_{50} - X) * \text{HillSlope}})$ であった。ここで、Xは用量又は濃度の対数値（log of dose or concentration）であり、YはXの増加につれて増加する阻害率（% inhibition, increasing as x increases）であり、Topは最大応答であり、Bottomはベースライン応答であり、HillSlopeは曲線の傾きであった。CDK7/Cyclin H/MAT1キナーゼ活性実験に検出下限があり、本発明の化合物によるCDK7キナーゼ活性の阻害は実験の検出下限に達しており、IC₅₀はキナーゼ活性に対する化合物の阻害能力を正確に反映できないため、表面プラズマ共鳴（SPR）法を使用して化合物の結合親和性K_Dを検出した。CDK2、CDK9、CDK12キナーゼ活性に対する化合物の阻害作用は、K_m ATP条件で検出及びフィッティングすることによって得られたIC₅₀を使用してK_iを計算し（Cheng and Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22 (23) 3099-3108, 1973）、換算式は、 $\text{IC}_{50} = K_i (1 + [\text{基質} / K_m]) + [\text{酵素} / 2]$ であった。本発明の例示的な化合物の結果は表1に示される。

【0482】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 1

番号	CDK7/CyclinH/MAT1 I C ₅₀ assay (nM)	CDK2 K _i	CDK9 K _i	CDK12 K _i
Z1	11.0	153.7	52.25	62.65
Z2	4.58	9.8	10.6	22.74
Z5	—	25.65	95.55	26.06
Z7	—	33.4	216.8	61.35
Z6 5	—	30.33	257.7	61.6
Z7 9	—	23.29	134.2 5	92.8

10

20

【0483】

試験例2：CDK7/Cyclin H表面プラズモン共鳴（SPR）測定方法

CDK7/Cyclin HはBiorius社から購入され、品番が20200309-BP487/492であり、MES緩衝液はBioRoYee社から購入され、品番が67GR9637であり、CM5センサーチップはCytiva社から購入され、品番が10305527であり、HEPES緩衝液はCytiva社から購入され、品番が32349である。

【0484】

本実験では、Biacore S200表面プラズモン共鳴装置（GE Healthcare）を使用して、CDK7/Cyclin H二量体及び化合物の動態パラメータ及び親和性パラメータをテストした。

【0485】

pH6.5の10mM MES緩衝液の条件で、濃度50μg/mLのCDK7/Cyclin H二量体を、5μL/minの流速でCM5センサーチップにアミノカップリングした。標的タンパク質は600秒以内にチップチャンネルに固定化され、通常7000~10000の応答値に達する。150mM NaCl、0.05%界面活性剤P20、及び2%DMSOを含むpH7.4の10mM HEPES緩衝液に化合物を5段階で2倍連続希釈し、0.6~10nMの濃度範囲にした。各化合物濃度のサイクルは、100μL/min、接触時間180秒、解離時間1800秒で実行された。各化合物について、0nM化合物対照及び参照チャンネル結合を差し引いて、バックグラウンド信号を除去し、データを正規化した。Biacore S200評価ソフトウェアと動態モデルを使用して化合物の滴定を全体としてフィッティングした。フィッティングデータを最適化し、CDK7/Cyclin H結合速度パラメータと解離速度パラメータを決定し、次の方程式を使用して化合物の親和性パラメータK_Dを計算した。K_D (M) = k_{off} (s⁻¹) / K_{on} (M⁻¹s⁻¹)、ここで、K_{on} (k_a) は結合速度、K_{off} (k_d) は解離速度であり、s⁻¹ (1秒あたり)、M⁻¹s⁻¹ (1モル/秒) はk_{off}とk_{on}の単位である。CDK7の直接化合物結合K_D (SPRによって測定) に対するオフターゲットCDKのK_i値の比に基づいて、次の方程式に従って、CDK2、CDK9、または

30

40

50

CDK12に対するCDK7の化合物選択性を決定した。選択性 = K_i , オフターゲット/ K_D , CDK7。その結果、CDK2/CDK9/CDK12と比較して、本発明の化合物はCDK7に対して優れた選択性を有し、CDK7に対する本発明の化合物の特異性は、他のCDKの特異性の少なくとも100倍または300倍であり、さらに500倍以上である。いくつかの化合物の例の結果を表2に示す。

【0486】

【表4】

表2

番号	CDK2、CDK9、CDK12に対するCDK7の選択性	
Z2	CDK7/Cyclin H SPR K_D assay=0.14	
	CDK2 K_i : 9.8	(CDK2 K_i /CDK7 K_D) : 70
	CDK9 K_i : 10.6	(CDK9 K_i /CDK7 K_D) : 76
	CDK12 K_i : 22.74	(CDK12 K_i /CDK7 K_D) : 162
Z5	CDK7/Cyclin H SPR K_D assay=0.16	
	CDK2 K_i : 25.65	(CDK2 K_i /CDK7 K_D) : 160
	CDK9 K_i : 95.55	(CDK9 K_i /CDK7 K_D) : 597
	CDK12 K_i : 26.06	(CDK12 K_i /CDK7 K_D) : 163
Z7	CDK7/Cyclin H SPR K_D assay=0.059	
	CDK2 K_i : 33.4	(CDK2 K_i /CDK7 K_D) : 566
	CDK9 K_i : 216.8	(CDK9 K_i /CDK7 K_D) : 3675
	CDK12 K_i : 61.35	(CDK12 K_i /CDK7 K_D) : 61.35
Z65	CDK7/Cyclin H SPR K_D assay=0.18	
	CDK2 K_i : 30.33	(CDK2 K_i /CDK7 K_D) : 165
	CDK9 K_i : 257.7	(CDK9 K_i /CDK7 K_D) : 1400
	CDK12 K_i : 61.6	(CDK12 K_i /CDK7 K_D) : 335
Z79	CDK7/Cyclin H SPR K_D assay=0.12	
	CDK2 K_i : 23.29	(CDK2 K_i /CDK7 K_D) : 192
	CDK9 K_i : 134.25	(CDK9 K_i /CDK7 K_D) : 1103
	CDK12 K_i : 92.8	(CDK12 K_i /CDK7 K_D) : 763

【0487】

試験例3: HCC70腫瘍細胞増殖阻害活性実験

HCC70はATCCから購入され、品番がCRL-2315であり、RPMI1640はGibcoから購入され、品番が11875-093であり、トリプシン(EDTA含有)はGibcoから購入され、品番が25200-072であり、FBSはGibcoから購入され、品番が10099-141Cであり、CellTiter-GloはP

romegaから購入され、品番がG7573であり、DMSOはVWR AMRESCOから購入され、品番が0231-500MLであり、StaurosporineはSelleckから購入され、品番がS1421であり、セルカウンタはCHEMOMETECから購入され、モデルがNC-200であり、マイクロプレートリーダーはPerkinElmerから購入され、モデルがEnvisionである。

【0488】

HCC70は、10%FBSを含むRPMI-1640培地で培養されたヒト乳管癌細胞である。対数増殖期の細胞を採取し、トリプシン-EDTAで消化し、収集して計数し、384ウェル細胞プレートに2000個のHCC70細胞／ウェルで播種し、5%CO₂で一晩培養した。DMSOを使用して1000X化合物の3.16倍勾配濃度ストック液を調製し、それを培地で10X化合物ストック液となるまで100倍希釈し、細胞接種の翌日に10X化合物ストック液を各細胞培養ウェルに加え、最終濃度を1X、DMSO含有量を0.1%とした。DMSO処理細胞群を実験対照(control)として使用し、5μM Staurosporine処理細胞群を空白対照(blank)として使用した。化合物を加えた後、細胞を3日間培養し続け、25μlのCellTiter-Glo作業液を各ウェルに加え、均一に混合し、室温で5分間インキュベートし、luminescence化学発光値を読み取り、細胞増殖阻害率IR(%) = (RLU対照 - RLU化合物) / (RLU対照 - RLU空白) × 100%を計算し、XLFit4パラメータ法を使用して、化合物の勾配希釈濃度と対応する細胞増殖阻害率をフィッティングし、IC₅₀値を算出した。この結果は、本発明の化合物がHCC70ヒト乳管癌細胞の増殖に対して強力な阻害効果を有することを示している。一部の化合物は、IC₅₀が1000nMまたは500nMより低く、さらには100nMまたは50nMよりも低かった。いくつかの例示的な化合物の結果を以下の表3に示す。

【0489】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 3

番号	HCC70 IC ₅₀ (nM)	番号	HCC70 IC ₅₀ (nM)
Z 2	207. 0	Z 16	23. 0
Z 5	42. 7	Z 19	15. 4
Z 6	222. 4	Z 27	9. 7
Z 7	41. 1	Z 59	422
Z 9	99. 77	Z 60	89
Z 10	161. 53	Z 58	233
Z 11	186	Z 61	389. 7
Z 23	66. 60	Z 63	134. 23
Z 64	42. 78	Z 62	24. 64
Z 68-1	10. 35	Z 68-2	3. 18
Z 66	10. 51	Z 65	46. 93
Z 72	869. 32	Z 73	233. 42
Z 74	1250	Z 78	43. 97
Z 79	66. 5	Z 76	21. 91
Z 77	9. 87	Z 84	263. 1
Z 85	517. 14	Z 86	>10000
Z 89	>10000	Z 90	>10000
Z 87	242. 9	Z 88	241. 1
Z 91	438. 5	Z 92	106. 76
Z 93	5211. 0		

10

20

30

40

【0490】

試験例 4：OVCA R-3 腫瘍細胞増殖阻害活性実験

OVCA R-3 は ATCC から購入され、品番が HTB-161 であり、RPMI 1640 は Gibco から購入され、品番が 11875-093 であり、トリプシン (EDTA 含有) は Gibco から購入され、品番が 25200-072 であり、FBS は Gibco から購入され、品番が 10091-148 であり、CellTiter-Glo は Promega から購入され、品番が G7573 であり、Bovine insulin は absin から購入され、品番が abs9169 であり、DMSO は VWR AMRESCO から購入され、品番が 0231-500ML であり、Staurosporine は Selleck から購入され、品番が S1421 であり、セルカウンタは CHEMOME

50

TECから購入され、モデルがNC-200であり、マイクロプレートリーダーはPerkinElmerから購入され、モデルがEnvisionである。

【0491】

OVCAR-3は、20% FBS及び0.01mg/mL Bovine insulinを含むRPMI-1640培地で培養されたヒト卵巢腺癌細胞である。対数増殖期の細胞を採取し、トリプシン-EDTAで消化し、収集して計数し、384ウェル細胞プレートに2000個のOVCAR-3細胞/ウェルで播種し、5% CO₂で一晩培養した。DMSOを使用して1000X化合物の3.16倍勾配濃度ストック液を調製し、それを培地で10X化合物ストック液となるまで100倍希釈し、細胞接種の翌日に10X化合物ストック液を各細胞培養ウェルに加え、最終濃度を1Xとし、DMSO含有量を0.1%とした。DMSO処理細胞群を実験対照(control)、5μM Staurosporine処理細胞群を空白対照(blank)として使用した。化合物を加えた後、細胞を3日間培養し続けた。25μlのCellTiter-Glo作業液を各ウェルに加え、均一に混合し、室温で5分間インキュベートし、luminescence化学発光値を読み取り、細胞増殖阻害率IR(%) = (RLU対照 - RLU化合物) / (RLU対照 - RLU空白) × 100%を計算し、XLFit4パラメータ法を使用して、化合物の勾配希釈濃度と対応する細胞増殖阻害率をフィッティングし、IC₅₀値を計算した。この結果、本発明の化合物はOVCAR-3ヒト卵巢腺癌細胞の増殖に対して強力な阻害効果を有することを示している。一部の化合物は、IC₅₀が1000nMまたは500nMより低く、さらには100nMまたは50nMよりも低かった。いくつかの例示的な化合物の結果を以下の表4に示す。

10

20

【0492】

【表6】

表4

番号	OVCAR-3 IC ₅₀ (nM)	番号	OVCAR-3 IC ₅₀ (nM)
Z23	134.85	Z63	195.06
Z64	98.6	Z62	15.91
Z68-1	35.8	Z68-2	8.84
Z66	21.24	Z65	253.96
Z73	1054	Z74	3457
Z78	62.6	Z79	84.05
Z76	31.5	Z77	11.8
Z84	198.2	Z85	1802.3
Z86	>10000	Z89	>10000
Z90	>10000	Z91	810.54
Z92	342.9	Z93	>10000

30

40

【0493】

試験例5：本発明の化合物のインビボ薬物動態実験

実験方法及び条件：8~11kgの雄のビーグル犬は江蘇瑪斯生物技術有限公司から購入された。3匹のイヌに、0.2mg/kgまたは1.0mg/kgの試験化合物（溶媒

50

：2% DMSO + 10% Kolliphor HS 15 + 88% (6.818% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン水溶液)、0.2 mg/mL または 1.0 mg/mL を静脈内注射し、3匹のイヌに、2 mg/kg (溶媒：5% DMSO + 95% (10% ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン生理食塩水)、0.4 mg/mL) を胃内投与した。投与後、5 min、15 min、30 min、1 h、2 h、4 h、8 h、24 h に桡側静脈より採血し、サンプルごとに約 500 μL とした。採血後氷上に置き、15 分以内に遠心分離して、検出のために血漿を分離した。血漿中の薬物濃度は液相タンデム質量分析法 (LC/MS/MS) を使用して検出された。測定された濃度について Phoenix WinNonlin ソフトウェアを使用して薬物動態パラメータを算出した。実験結果を以下の表 5 及び表 6 に示す。

10

【0494】

【表 7】

表 5 本発明の化合物の経口投与 (2 mg/kg) 後のインビボ薬物動態

番号	$T_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0 \sim inf}$ (ng * h/mL)	F (%)
Z65	4.44	6623	45620	147
化合物 101	6.61	123	1591	65.8

20

【0495】

【表 8】

表 6 本発明の化合物の静脈内注射後のインビボ薬物動態

番号	Dose (mg/kg)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0 \sim inf}$ (ng * h/mL)	V_{ss} (L/kg)	CL (mL/min/kg)
Z65	0.2	3.42	3097	0.24	1.23
化合物 101	1.0	6.88	1228	7.57	14.5

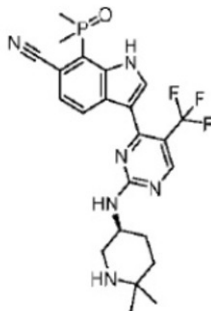
30

【0496】

これから分かるように、従来技術 (化合物 101、WO 2020093006、

【0497】

【化 78】



40

に比べて、本発明に係る化合物の薬物動態は、よりも有意に低い代謝クリアランス (CL) 及び高い血漿暴露 ($AUC_{0 \sim inf}$) を有する。

【0498】

50

本発明の特定の実施形態が詳細に説明されているが、当業者は、開示されている全ての教示に基づいて、本発明の技術的解決手段の詳細に対して様々な修正及び置換を行うことができ、これらの変更は本発明の保護範囲内にある。本発明の全範囲は、添付の特許請求の範囲及びその均等物によって与えられる。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/140669

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D401/14(2006.01);C07D413/14(2006.01);A61K31/506(2006.01);A61P35/00(2006.01); 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; A61K; A61P 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) DWPI, CNABS, STNext, CNKL, EPTXT, USTXT, 万方 WANFANG, 百度学术 BAIDU SCHOLAR, 读秀 DUXIU: 英矽智能科技, 劲方医药, 陆洪福, 彭晶晶, 丁晓, 刘金鑫, 刘颖涛, 任峰, 周福生, 细胞周期, 激酶, 嘧啶, 吡啶, 肿瘤, 癌症, CDK7, CDK (w) 7, cancer, tumor, pyrimidinyl, indol+, cyclin, kinase, structural formula search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 113226306 A (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 06 August 2021 (2021-08-06) description, paragraphs [0007]-[0010], and figure 1	1-12
A	WO 2019143730 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 25 July 2019 (2019-07-25) description, paragraphs [69]-[75] and [116]-[122]	1-12
A	CN 110036004 A (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 19 July 2019 (2019-07-19) description, paragraphs [0071]-[0100], and figure 1A	1-12
A	CN 106458990 A (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 22 February 2017 (2017-02-22) description, paragraphs [0051]-[0058], and figure 1A	1-12
A	WO 2006038001 A1 (CELLTECH R & D LIMITED et al.) 13 April 2006 (2006-04-13) description, pages 2-4, and paragraphs 51-52	1-12
A	LIU, Qiao et al. "Structural modifications on indole and pyrimidine rings of osimertinib lead to high selectivity towards L858R/T790M double mutant enzyme and potent antitumor activity" <i>Bioorg. Med. Chem.</i> , Vol. 36, 25 February 2021 (2021-02-25), p. 116094	1-12
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 03 March 2023		Date of mailing of the international search report 13 March 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088 Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/140669

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	113226306	A	06 August 2021	US	2020190126	A1	18 June 2020
				US	10738067	B2	11 August 2020
				KR	20210118812	A	01 October 2021
				BR	112021008516	A2	14 September 2021
				WO	2020093011	A1	07 May 2020
				SG	11202104438	VA	28 May 2021
				CA	3118324	A1	07 May 2020
				IL	282737	A	30 June 2021
				AU	2019371454	A1	27 May 2021
				AU	2019374142	A1	27 May 2021
				WO	2020093006	A1	07 May 2020
				WO	2020093006	A8	06 January 2022
				PH	12021550995	A1	04 October 2021
				CA	3118330	A1	07 May 2020
				CR	20210287	A	15 February 2022
				US	2021401859	A1	30 December 2021
				JP	2022515705	A	22 February 2022
				JP	2022508055	A	19 January 2022
				EP	3873477	A1	08 September 2021
				EP	3873477	A4	07 September 2022
WO	2019143730	A1	25 July 2019	US	2021403495	A1	30 December 2021
				CO	2021007230	A2	29 October 2021
				EP	3873462	A1	08 September 2021
				EP	3873462	A4	03 August 2022
				CA	3088529	A1	25 July 2019
WO	2019143730	A1	25 July 2019	AU	2019209475	A1	20 August 2020
				US	2022000890	A1	06 January 2022
				EP	3740206	A1	25 November 2020
				EP	3740206	A4	20 October 2021
				CA	3088529	A1	25 July 2019
CN	110036004	A	19 July 2019	AU	2019209475	A1	20 August 2020
				US	2022000890	A1	06 January 2022
				EP	3740206	A1	25 November 2020
				EP	3740206	A4	20 October 2021
				SG	10202012466	PA	28 January 2021
				MX	2019000527	A	12 August 2019
				KR	20190038841	A	09 April 2019
				SG	11201900328	WA	27 February 2019
				EP	3484871	A1	22 May 2019
				RU	2019103870	A	14 August 2020
				RU	2019103870	A3	09 November 2020
				AU	2017295863	A1	07 February 2019
				AU	2017295863	B2	07 July 2022
				AU	2022246416	A1	03 November 2022
				JP	2022020860	A	01 February 2022
				BR	112019000716	A2	07 May 2019
WO	2018013867	A1	18 January 2018	WO	2018013867	A1	18 January 2018
				WO	2018013867	A8	15 November 2018
				JP	2019527217	A	26 September 2019
				JP	7058636	B2	22 April 2022
				IL	264222	A	28 February 2019
				IL	264222	B	01 May 2022
				CA	3030795	A1	18 January 2018
				IL	292422	A	01 June 2022
CN	106458990	A	22 February 2017	AU	2015240535	A1	20 October 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/140669

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		KR 20170003553 A	09 January 2017
		PT 3126352 T	27 December 2018
		PH 12016501935 A1	09 January 2017
		US 2018208578 A1	26 July 2018
		US 10059690 B2	28 August 2018
		ES 2702951 T3	06 March 2019
		RU 2016141934 A	07 May 2018
		RU 2016141934 A3	13 November 2018
		SG 10201809260 XA	29 November 2018
		WO 2015154038 A1	08 October 2015
		SG 11201608242 XA	28 October 2016
		WO 2015154039 A2	08 October 2015
		WO 2015154039 A3	03 December 2015
		WO 2015154039 A8	27 October 2016
		JP 2017510651 A	13 April 2017
		JP 6594949 B2	23 October 2019
		DK 3126352 T3	21 January 2019
		PL 3126352 T3	30 April 2019
		RS 58175 B1	29 March 2019
		HRP 20190039 T1	08 March 2019
		SI 3126352 T1	29 March 2019
		US 2017183355 A1	29 June 2017
		US 10106526 B2	23 October 2018
		US 2018319772 A1	08 November 2018
		US 10519135 B2	31 December 2019
		EP 3489232 A2	29 May 2019
		EP 3489232 A3	31 July 2019
		CA 2944669 A1	08 October 2015
		CY 1121077 T1	11 December 2019
		EP 3126352 A2	08 February 2017
		EP 3126352 B1	17 October 2018
		IL 247915 A0	30 November 2016
		HUE 042753 T2	29 July 2019
		LT 3126352 T	10 January 2019
		MX 2016012967 A	10 May 2017
		MX 358346 B	15 August 2018
WO 2006038001 A1	13 April 2006	None	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

10

20

30

40

50

国际检索报告		国际申请号 PCT/CN2022/140669
A. 主题的分类 C07D401/14(2006.01)i;C07D413/14(2006.01)i;A61K31/506(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, CNABS, STNext, CNKI, EPTXT, USTXT, 万方, 百度学术, 读秀, 英矽智能科技, 劲方医药, 陆洪福, 彭晶晶, 丁晓, 刘金鑫, 刘颖涛, 任峰, 周福生, 细胞周期, 激酶, 嘧啶, 吲哚, 肿瘤, 癌症, CDK7, CDK (w) 7, cancer, tumor, pyrimidinyl, indol+, cyclin, kinase, 结构式检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
A	CN 113226306 A (希洛斯医药股份有限公司) 2021年8月6日 (2021 - 08 - 06) 说明书第[0007]-[0010]段和附图1	1-12
A	WO 2019143730 A1 (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 2019年7月25日 (2019 - 07 - 25) 说明书第[69]-[75]段和第[116]-[122]段	1-12
A	CN 110036004 A (希洛斯医药股份有限公司) 2019年7月19日 (2019 - 07 - 19) 说明书第[0071]-[0100]段和附图1A	1-12
A	CN 106458990 A (希洛斯医药股份有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 说明书第[0051]-[0058]段和附图1A	1-12
A	WO 2006038001 A1 (CELLTECH R & D LIMITED等) 2006年4月13日 (2006 - 04 - 13) 说明书第2-4页和第51-52段	1-12
A	LIU, Qiao等. "Structural modifications on indole and pyrimidine rings of osimertinib lead to high selectivity towards L858R/T790M double mutant enzyme and potent antitumor activity" Bioorg. Med. Chem., 第36卷, 2021年2月25日 (2021 - 02 - 25), 第116094页	1-12
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2023年3月3日		国际检索报告邮寄日期 2023年3月13日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 李伟 电话号码 (+86) 010-53962165

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/140669

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	113226306	A	2021年8月6日	US	2020190126	A1		2020年6月18日	
				US	10738067	B2		2020年8月11日	
				KR	20210118812	A		2021年10月1日	
				BR	112021008516	A2		2021年9月14日	
				WO	2020093011	A1		2020年5月7日	
				SG	11202104438	VA		2021年5月28日	
				CA	3118324	A1		2020年5月7日	
				IL	282737	A		2021年6月30日	
				AU	2019371454	A1		2021年5月27日	
				AU	2019374142	A1		2021年5月27日	
				WO	2020093006	A1		2020年5月7日	
				WO	2020093006	A8		2022年1月6日	
				PH	12021550995	A1		2021年10月4日	
				CA	3118330	A1		2020年5月7日	
				CR	20210287	A		2022年2月15日	
				US	2021401859	A1		2021年12月30日	
				JP	2022515705	A		2022年2月22日	
				JP	2022508055	A		2022年1月19日	
				EP	3873477	A1		2021年9月8日	
				EP	3873477	A4		2022年9月7日	
				US	2021403495	A1		2021年12月30日	
WO	2019143730	A1	2019年7月25日	CA	3088529	A1		2019年7月25日	
				AU	2019209475	A1		2020年8月20日	
				US	2022000890	A1		2022年1月6日	
				EP	3740206	A1		2020年11月25日	
				EP	3740206	A4		2021年10月20日	
CN	110036004	A	2019年7月19日	SG	10202012466	PA		2021年1月28日	
				MX	2019000527	A		2019年8月12日	
				KR	20190038841	A		2019年4月9日	
				SG	11201900328	WA		2019年2月27日	
				EP	3484871	A1		2019年5月22日	
				RU	2019103870	A		2020年8月14日	
				RU	2019103870	A3		2020年11月9日	
				AU	2017295863	A1		2019年2月7日	
				AU	2017295863	B2		2022年7月7日	
				AU	2022246416	A1		2022年11月3日	
				JP	2022020860	A		2022年2月1日	
				BR	112019000716	A2		2019年5月7日	
				WO	2018013867	A1		2018年1月18日	
				WO	2018013867	A8		2018年11月15日	
				JP	2019527217	A		2019年9月26日	
				JP	7058636	B2		2022年4月22日	
				IL	264222	A		2019年2月28日	
				IL	264222	B		2022年5月1日	
CN	106458990	A	2017年2月22日	CA	3030795	A1		2018年1月18日	
				IL	292422	A		2022年6月1日	
CN	106458990	A	2017年2月22日	AU	2015240535	A1		2016年10月20日	

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/140669

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		KR 20170003553 A	2017年1月9日
		PT 3126352 T	2018年12月27日
		PH 12016501935 A1	2017年1月9日
		US 2018208578 A1	2018年7月26日
		US 10059690 B2	2018年8月28日
		ES 2702951 T3	2019年3月6日
		RU 2016141934 A	2018年5月7日
		RU 2016141934 A3	2018年11月13日
		SG 10201809260 XA	2018年11月29日
		WO 2015154038 A1	2015年10月8日
		SG 11201608242 XA	2016年10月28日
		WO 2015154039 A2	2015年10月8日
		WO 2015154039 A3	2015年12月3日
		WO 2015154039 A8	2016年10月27日
		JP 2017510651 A	2017年4月13日
		JP 6594949 B2	2019年10月23日
		DK 3126352 T3	2019年1月21日
		PL 3126352 T3	2019年4月30日
		RS 58175 B1	2019年3月29日
		HRP 20190039 T1	2019年3月8日
		SI 3126352 T1	2019年3月29日
		US 2017183355 A1	2017年6月29日
		US 10106526 B2	2018年10月23日
		US 2018319772 A1	2018年11月8日
		US 10519135 B2	2019年12月31日
		EP 3489232 A2	2019年5月29日
		EP 3489232 A3	2019年7月31日
		CA 2944669 A1	2015年10月8日
		CY 1121077 T1	2019年12月11日
		EP 3126352 A2	2017年2月8日
		EP 3126352 B1	2018年10月17日
		IL 247915 A0	2016年11月30日
		HUE 042753 T2	2019年7月29日
		LT 3126352 T	2019年1月10日
		MX 2016012967 A	2017年5月10日
		MX 358346 B	2018年8月15日
WO 2006038001 A1	2006年4月13日	无	

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
C 0 7 D 498/22 (2006.01)	C 0 7 D 498/22	C S P
A 6 1 K 31/529 (2006.01)	A 6 1 K 31/529	
C 0 7 D 487/18 (2006.01)	C 0 7 D 487/18	
C 0 7 D 487/22 (2006.01)	C 0 7 D 487/22	
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	C 0 7 D 498/18	
C 0 7 F 9/6561 (2006.01)	C 0 7 F 9/6561	Z

(32)優先日 令和4年5月23日(2022.5.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 202211568373.X

(32)優先日 令和4年12月7日(2022.12.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,CV,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,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

イ プードン ニュー・ディストリクト ジンク・ロード 2 8 8 9 チャンタイ・プラザ タワー シー スイート 9 0 1

(72)発明者 ディン, シャオ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト ジンク・ロード 2 8 8 9 チャンタイ・プラザ タワー シー スイート 9 0 1

(72)発明者 リウ, ジンシン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト ジンク・ロード 2 8 8 9 チャンタイ・プラザ タワー シー スイート 9 0 1

(72)発明者 リウ, インタオ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト ジンク・ロード 2 8 8 9 チャンタイ・プラザ タワー シー スイート 9 0 1

(72)発明者 レン, フェン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト ジンク・ロード 2 8 8 9 チャンタイ・プラザ タワー シー スイート 9 0 1

(72)発明者 ジョウ, フーシェン

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト パイロット・フリー・トレード・ゾーン ジアンジャン・ロード 1 2 0 6 ビルディング 8 2階 3階 4階 5階

(72)発明者 ジャン, タオ

中華人民共和国 3 1 2 0 0 0 ジェジャン シャオシン ビンハイ ニュー・シティ リーハイ・タウン ユンハイ・ロード 1 メディカル・デバイス・サイエンス・アンド・テクノロジー・インダストリアル・パーク ビルディング 3 (南側) 4階

(72)発明者 リャン, タオ

中華人民共和国 2 0 1 2 0 3 シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト パイロット・フリー

	ー・トレード・ゾーン	ジアンジャン・ロード	1 2 0 6	ビルディング	8	2階	3階	4階	5階
(72)発明者	ラン, ジョン	中華人民共和国	2 0 1 2 0 3	シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト	パイロット・フリー・トレード・ゾーン	ジアンジャン・ロード	1 2 0 6	ビルディング	8 2階 3階 4階 5階
(72)発明者	ルー, チャン	中華人民共和国	2 0 1 2 0 3	シャンハイ プードン ニュー・ディストリクト	パイロット・フリー・トレード・ゾーン	ジアンジャン・ロード	1 2 0 6	ビルディング	8 2階 3階 4階 5階
F ターム (参考)	4C086	AA01 AA02 AA03 CB05 CB09 CB22 DA38 MA01 MA04 NA14		ZB07 ZB11 ZB21 ZB26 ZB31		4H050	AA01 AB28 AB29 AC50		