

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7555959号
(P7555959)

(45)発行日 令和6年9月25日(2024.9.25)

(24)登録日 令和6年9月13日(2024.9.13)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	

請求項の数 19 (全126頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-561927(P2021-561927)
 (86)(22)出願日 令和2年4月17日(2020.4.17)
 (65)公表番号 特表2022-529061(P2022-529061 A)
 (43)公表日 令和4年6月16日(2022.6.16)
 (86)国際出願番号 PCT/CN2020/085338
 (87)国際公開番号 WO2020/211839
 (87)国際公開日 令和2年10月22日(2020.10.22)
 審査請求日 令和5年4月14日(2023.4.14)
 (31)優先権主張番号 PCT/CN2019/083376
 (32)優先日 平成31年4月19日(2019.4.19)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)

(73)特許権者 518099859
 ディザル(ジアンズー)ファーマシュー
 ティカル・カンパニー・リミテッド
 中華人民共和国江蘇省, ウーシー, シン
 ウー・ディストリクト, イースト・ジン
 フイ・ロード, スウィート 4 1 0 5,
 ビルディング・イー(ビルディング・ナ
 ンパー5)オブ・フィロン・プラザ
 (74)代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74)代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74)代理人 100196508
 弁理士 松尾 淳一
 (72)発明者 チ, チャンヘ

最終頁に続く

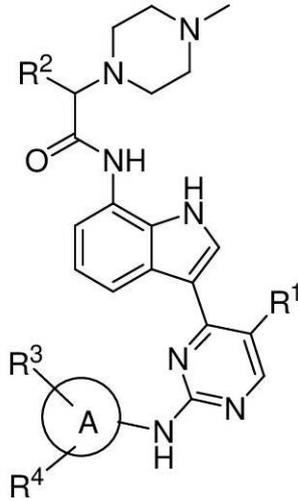
(54)【発明の名称】 J A K 1 選択的キナーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



式(I)

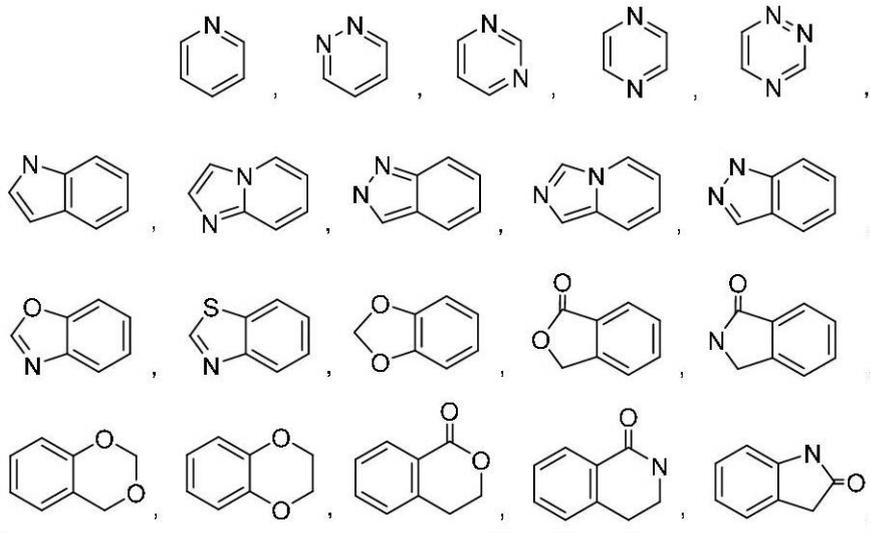
10

またはその薬学的に許容される塩

(式中、
環 A は、

20

【化2】



30

R^1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、または C_{1-3} アルキルであり；

40

R^2 は、場合により C_{1-12} アルコキシルにより一置換または多置換されてもよい C_{1-12} アルキルであり；

各 R^3 および R^4 は、独立して、存在しないか、またはハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、3~10 員の不飽和カルボシクリル、もしくは3~10 員の不飽和ヘテロシクリルであり、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR^aR^b$ 、または $-C(O)NR^aR^b$ により一置換または独立に多置換されていてもよく；

ここで、各 R^a および R^b は、独立して、水素、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、または C_{1-6} アルコキシにより一置換または独立に多置換されていてもよい C_{1-6} アル

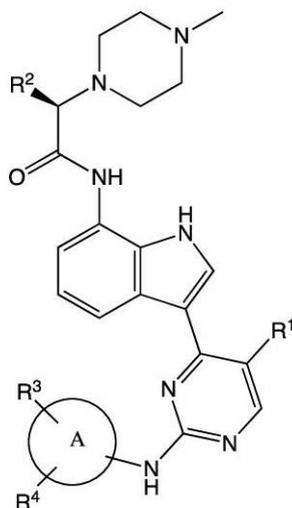
50

キル、C₁~6アルキルカルボニルから選択される)。

【請求項2】

式(Ia)の構造を有する、請求項1に記載の化合物。

【化3】



式(Ia).

10

20

【請求項3】

環Aが、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルから選択される単環式ヘテロアリールである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

各R³およびR⁴が、独立して、存在しないか、または場合によりハロゲン、ヒドロキシル、C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシル、C₁~6アルキル-カルボキシル、C₁~6アルコキシカルボニル、-NR_aR_b、もしくは-C(O)NR_aR_bにより一置換もしくは独立に多置換されていてもよいC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシル、カルボキシル、C₁~6アルコキシカルボニル、-C(O)NR_aR_bである、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項5】

R³およびR⁴の少なくとも1つが存在しない、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R³もR⁴も存在し、前記R³およびR⁴が、オルト位にある、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

各R³およびR⁴が、独立して、存在しないか、場合によりヒドロキシルまたはC₁~6アルコキシカルボニルにより置換されてもよいC₁~6アルキル、C₁~6アルコキシカルボニルから選択される、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項8】

各R³およびR⁴が、独立して、存在しないか、またはカルボキシル、ヒドロキシル、カルバモイル、アミノ、メチル、メトキシル、エトキシル、メトキシメチル、メトキシエトキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシメトキシル、ヒドロキシエトキシル、カルバモイルメトキシル、メチルカルバモイル、ヒドロキシシアセトアミド、(ヒドロキシエチル)カルバモイル、メチルカルバモイルメトキシル、ジメチルカルバモイルエトキシル、カルボキシメトキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tertブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルメトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミ

50

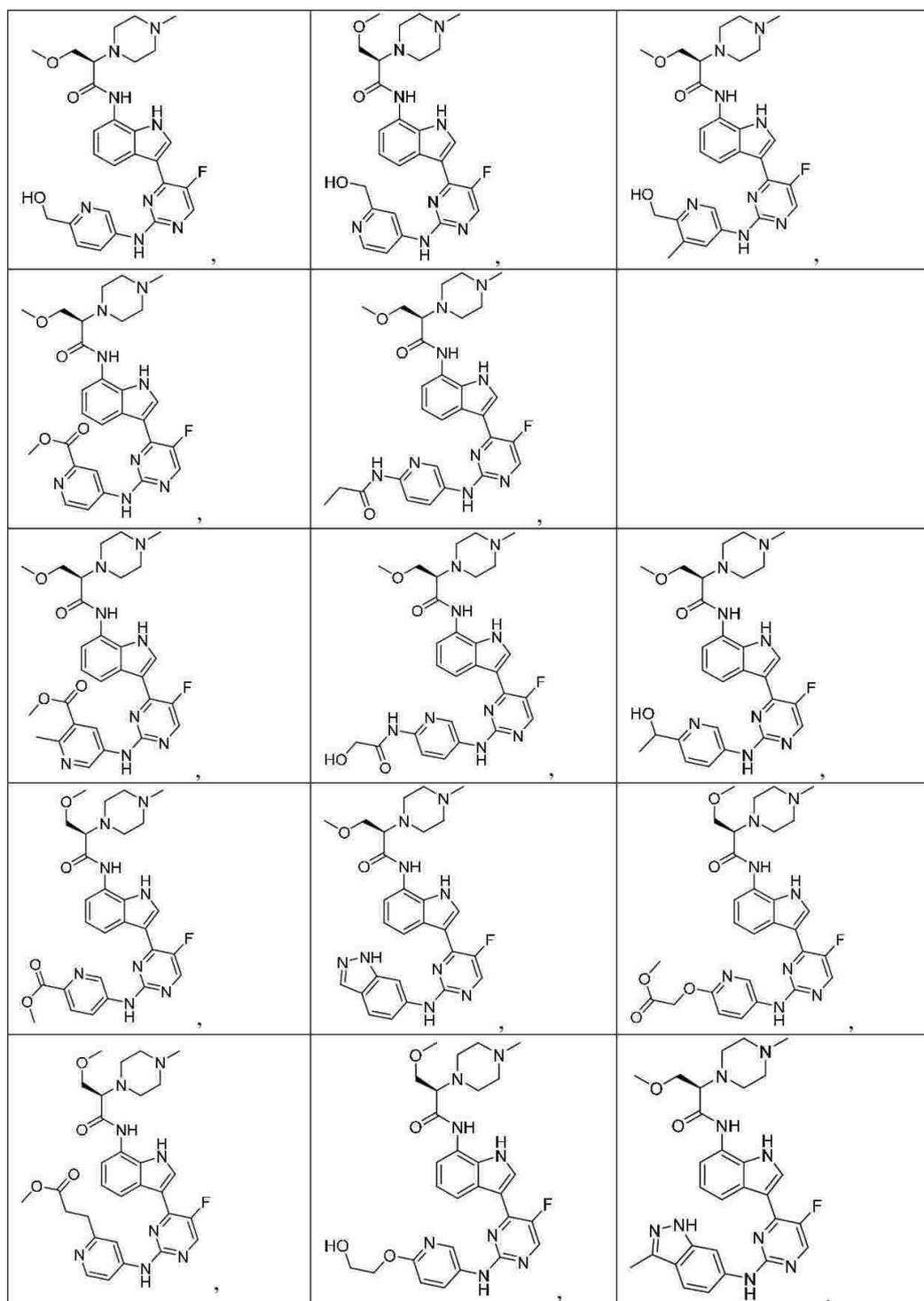
ノエトキシカルボニル、ジメチルアミノメチル、プロピオンアミド、メチルカルボニルアミノ、ジメチルアミノエトキシカルボニル、オキシタニル、オキシタニル - 2 - オン、アゼチジン - 2 - イル、アゼチジン - 3 - イル - 2 - オン、メチルアゼチジン - 3 - イル - 2 - オン、テトラヒドロフラン - 3 - イル、もしくはテトラヒドロピラン - 4 - イルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

各 R³ および R⁴ が、独立して、存在しないか、メチル、メトキシカルボニル、またはヒドロキシメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 10】

【化 4 - 1】



10

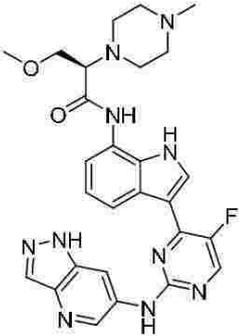
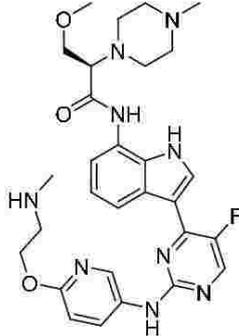
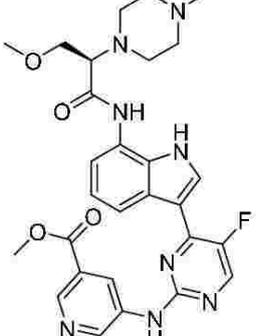
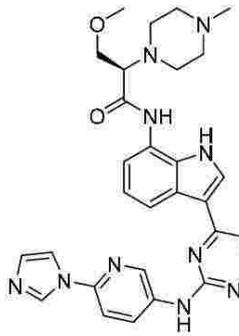
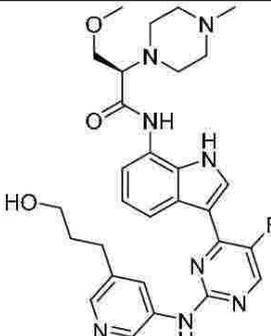
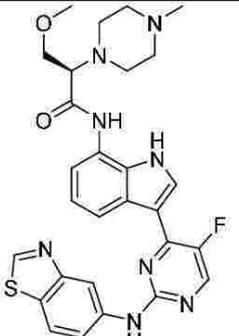
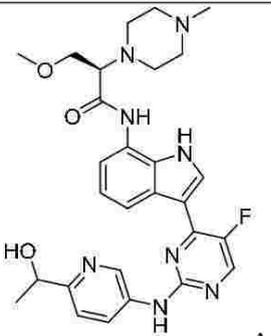
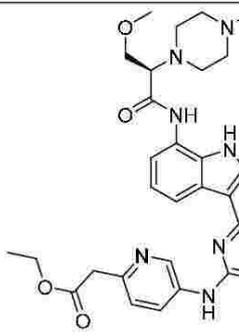
20

30

40

50

【化 4 - 2】

10

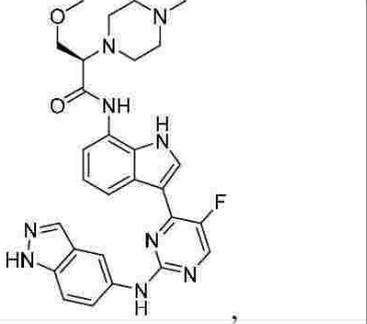
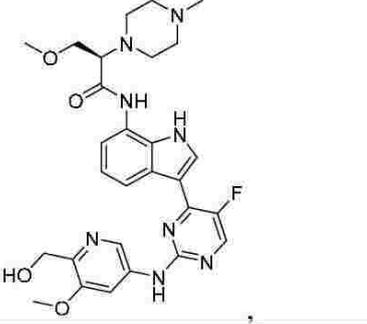
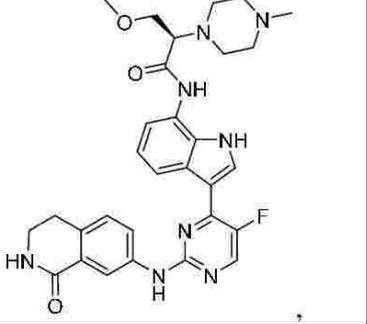
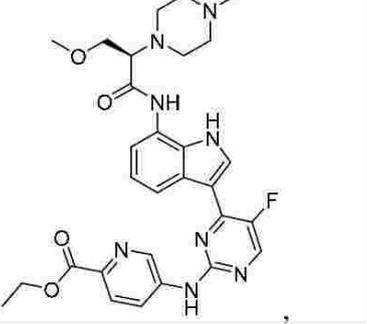
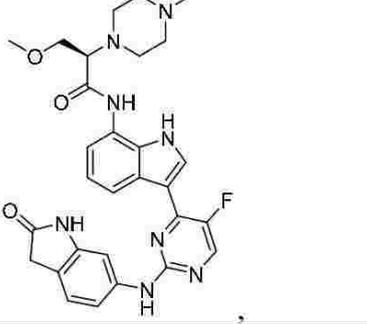
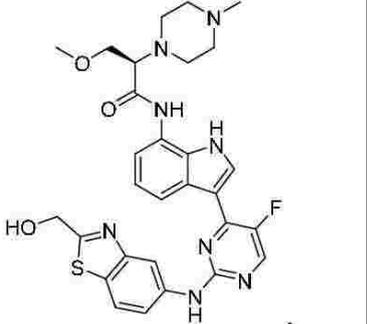
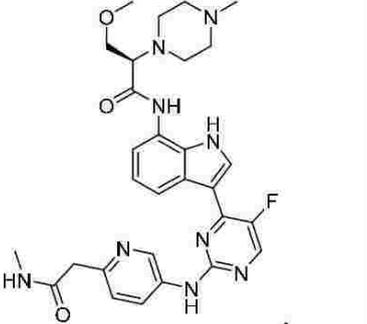
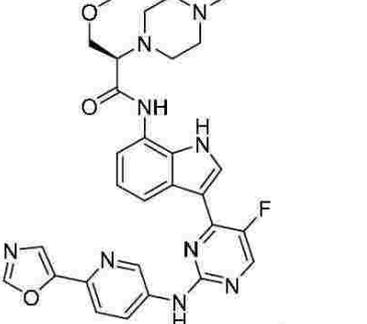
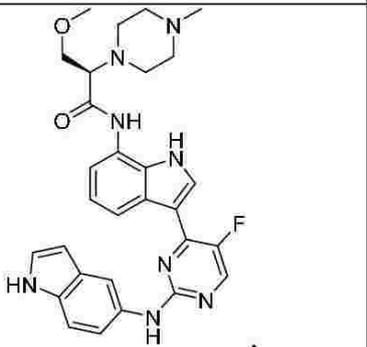
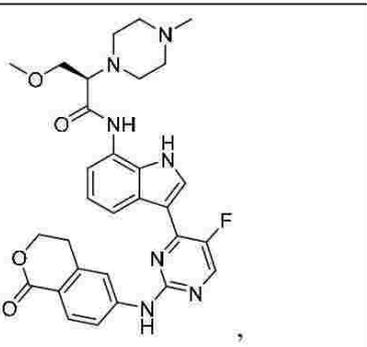
20

30

40

50

【化 4 - 3】

10

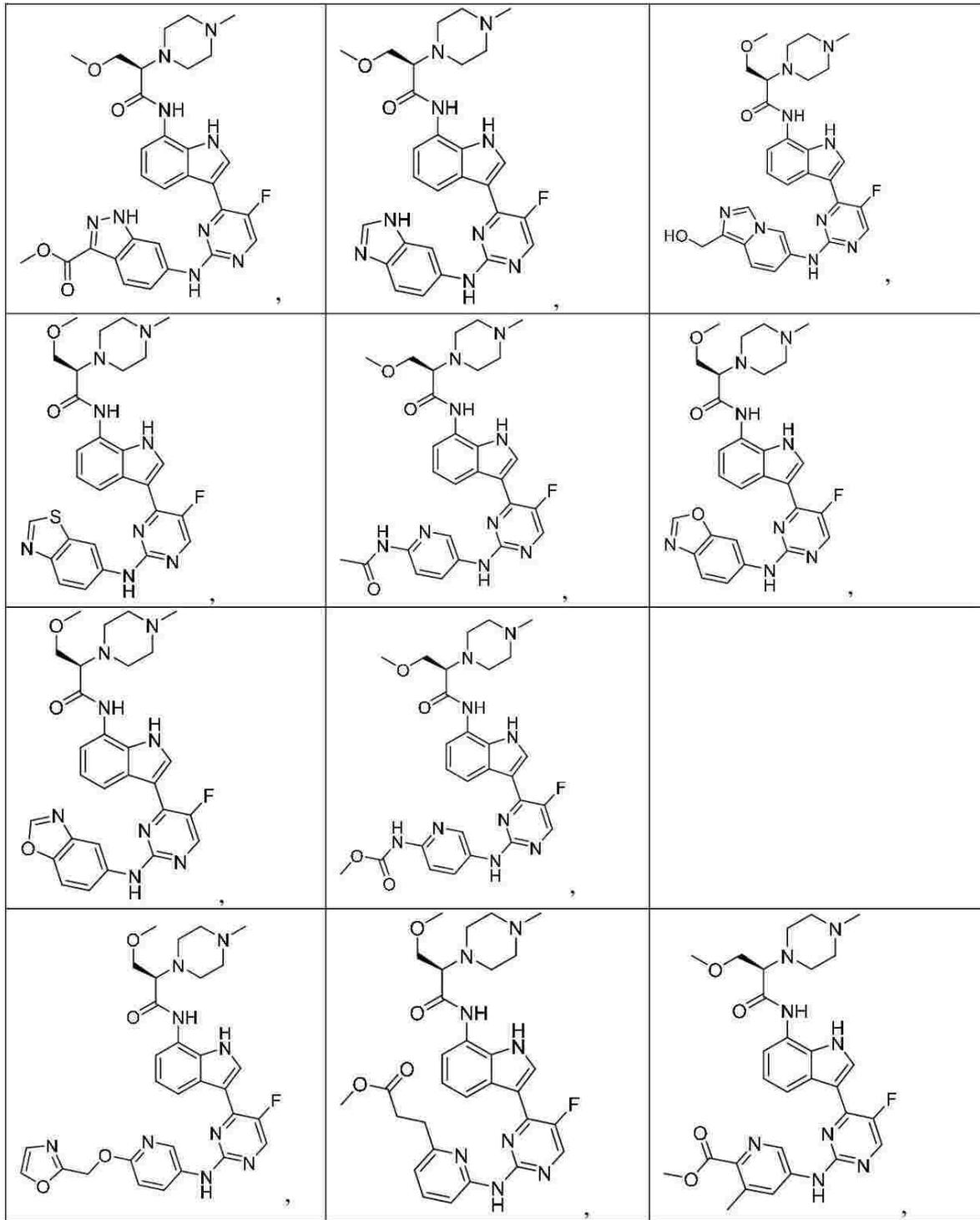
20

30

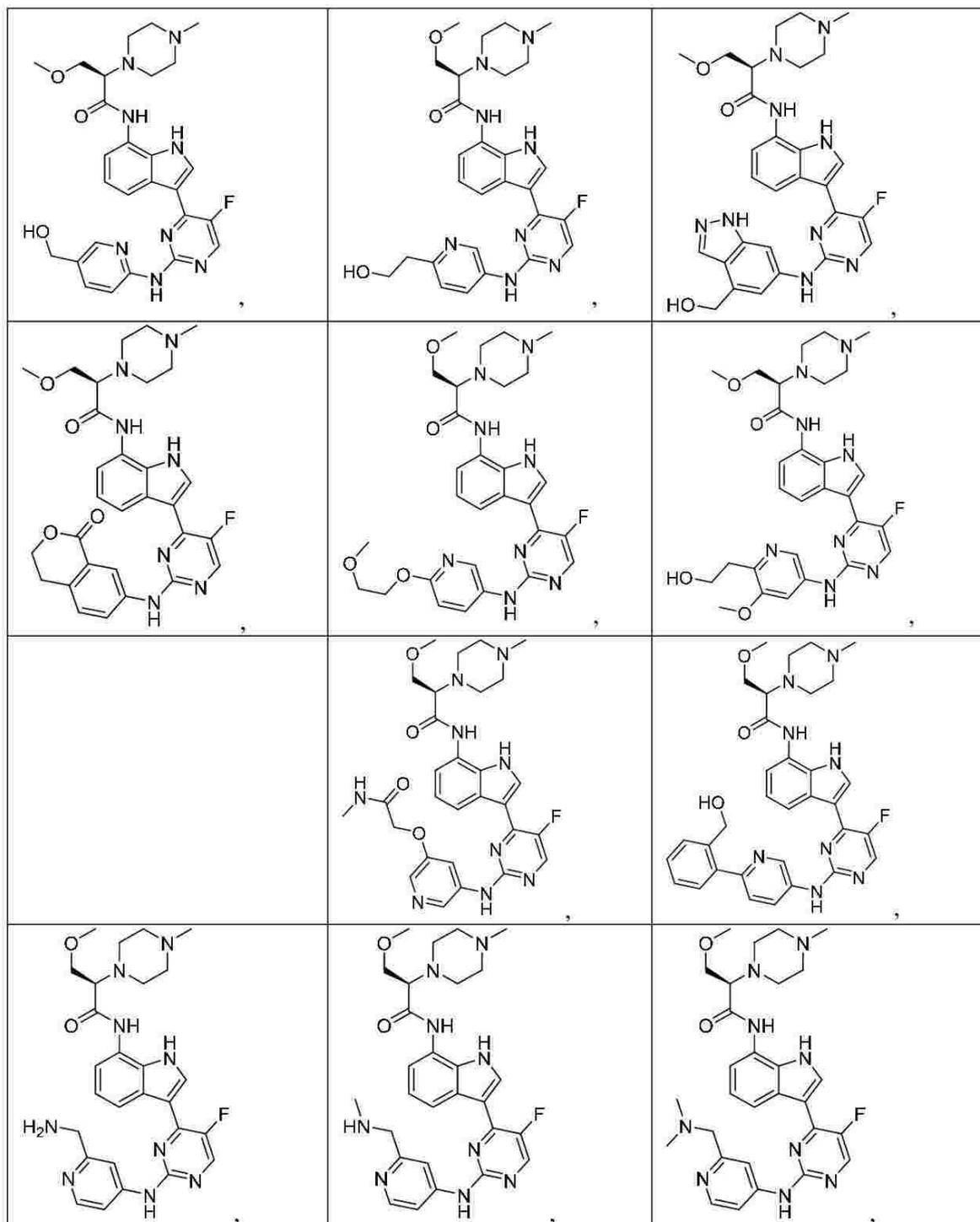
40

50

【化 4 - 4】



【化 4 - 5】



10

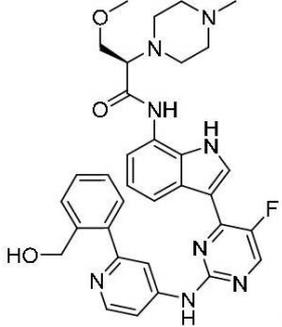
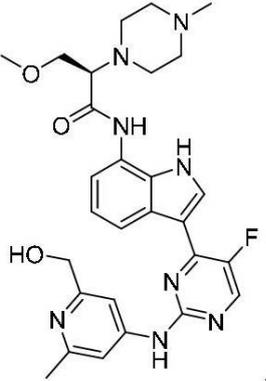
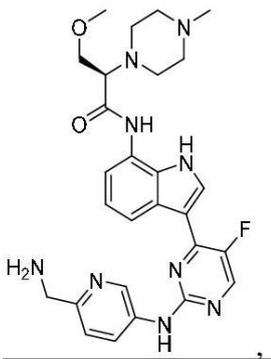
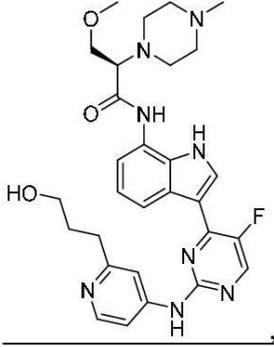
20

30

40

50

【化 4 - 6】

			10
			20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 1】

結晶形態である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 2】

第 1 の活性成分としての請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の 1 種または複数の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される希釈剤、賦形剤または担体を含む医薬組成物。

30

【請求項 1 3】

吸入用に製剤化される、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

J A K 1 を阻害するための医薬として使用するための、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の 1 種または複数の化合物、その薬学的に許容される塩を含む、J A K 1 を阻害するための医薬組成物。

【請求項 1 6】

対象において J A K 1 関連疾患を治療するための医薬組成物であって、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の 1 種または複数の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩を含む、前記医薬組成物。

40

【請求項 1 7】

対象が人間のような温血動物である、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 8】

J A K 1 関連疾患が喘息または C O P D のような呼吸疾患である、請求項 1 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 9】

第 2 の治療剤、好ましくは抗炎症剤と組み合わせた、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示はJAK1キナーゼを選択的に阻害する新規な化合物に関する。本開示はまた、1種または複数の化合物を活性成分として含む医薬組成物、およびJAK1関連疾患、例えば喘息またはCOPDのような呼吸疾患の治療における化合物の使用にも関する。

【背景技術】

【0002】

Janusキナーゼ(JAK)はJAK-STAT経路によりサイトカイン媒介シグナルを伝達する細胞内非受容体型チロシンキナーゼの1つのファミリーである。サイトカインがその受容体に結合した後、受容体はオリゴマー化して、受容体の細胞質尾部と関連するJAKキナーゼを接近させ、JAKキナーゼのチロシン残基のリン酸基転移および活性化を促進する。リン酸化されたJAKキナーゼは様々なシグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)タンパク質と結合して活性化し、これらのタンパク質は次いで二量体化し、核に転位してサイトカイン反応性遺伝子の転写を活性化する。

10

【0003】

JAKファミリーはJAK1、JAK2、JAK3およびTYK2を含む。JAK1はある種のI型およびII型サイトカインのシグナル伝達に必須であり、したがって多数の重要なサイトカイン受容体ファミリーの反応を開始させるのに重大な役割を果たす。例えば、JAK1はI型サイトカイン受容体の共通のガンマ鎖(γ)と相互作用して、IL-2受容体ファミリー(例えば、IL-2R、IL-7R、IL-9RおよびIL-15R)、IL-4受容体ファミリー(例えば、IL-4RおよびIL-13R)およびgp130受容体ファミリー(例えば、IL-6R、IL-11R、LIF-R、CNTF-Rおよびニューロトロフィン-1受容体)からシグナルを引き出す。JAK1はまたI型インターフェロン(IFN- α)、II型インターフェロン(IFN- γ)およびIL-10ファミリーのメンバーによりII型サイトカイン受容体を介してシグナルを伝達するのにも重要である。JAK1はがん、自己免疫疾患、移植片拒絶反応、および炎症のような疾患に関連することが示されている。

20

【0004】

JAKファミリーメンバーがいろいろな役割を有していると仮定すると、それらを選択的に標的とする治療の可能性はある。しかしながら、選択的なJAK1阻害剤を開発することは困難であり、選択的なJAK1阻害剤として同定された化合物はせいぜいぎりぎりのJAK1選択性しか示さない(Menet et al., Future Med Chem (2015) 7:203~35)。したがって、JAK1関連疾患、例えば、喘息またはCOPDを治療するのに高度に効き目があり、的外れの活性に関連する貧血のような現実または認識される副作用のない選択的なJAK1阻害剤を開発する必要性がある。

30

【発明の概要】

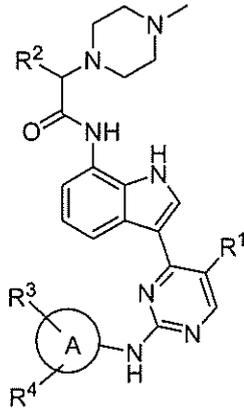
【0005】

1つの態様において、本開示は、式(I)：

【0006】

40

【化1】



式(I)

10

【0007】

で表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩
(式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、本明細書中で定義される通りである)
を提供する。

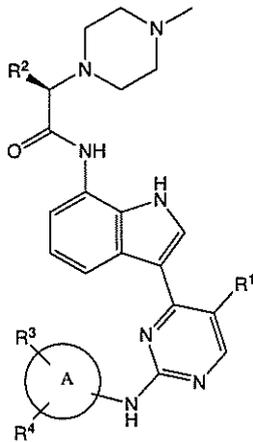
20

【0008】

別の態様において、本開示は、式(Ia)：

【0009】

【化2】



式(Ia)

30

【0010】

で表わされる化合物またはその薬学的に許容される塩(式中、環A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 は、本明細書中で定義される通りである)
を提供する。

40

【0011】

もう1つ別の態様において、本開示は、式(I)、式(Ia)の1種または複数の化合物、またはその薬学的に許容される塩を活性成分として含む医薬組成物を提供する。

別の態様において、本開示はさらに、JAK-1キナーゼを阻害するのに使用される、式(I)、式(Ia)の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの1種または複数の医薬組成物を提供する。

【0012】

50

さらに別の態様において、本開示は、式(I)、式(Ia)の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの1種または複数の医薬組成物の、対象においてJAK-1キナーゼを阻害するための医薬の製造における使用を提供する。

【0013】

もう1つ別の態様において、本開示は、式(I)、式(Ia)の1種または複数の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの1種または複数の医薬組成物を用いることによりJAK-1キナーゼを阻害する方法を提供する。

【0014】

別の態様において、本開示は、式(I)、式(Ia)の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、またはそれらの1種または複数の医薬組成物を用いることによりJAK1 10
関連疾患(例えば、喘息またはCOPDのような呼吸疾患)を治療する方法を提供する。さらなる態様において、本開示は、第2の治療剤、好ましくは抗炎症剤と組み合わせた式(I)、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

もう1つ別の態様において、本開示は、式(I)、式(Ia)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および第2の治療剤、好ましくは抗炎症剤の併用を提供する。

【発明を実施するための形態】

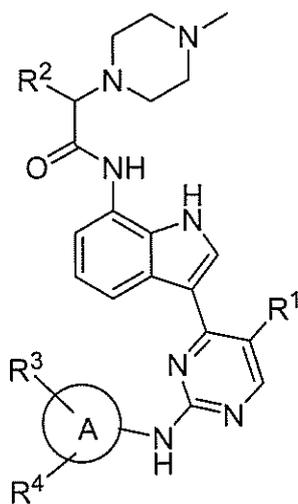
【0016】

化合物

1つの態様において、本開示は、式(I)の化合物： 20

【0017】

【化3】



式(I)

【0018】

またはその薬学的に許容される塩

(式中、

環Aは、酸素、硫黄および窒素から選択される0~5個の環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロアリールまたは飽和もしくは不飽和8~10員二環式環であり、アリール、ヘテロアリール、または二環式環の1つまたは複数の環を形成する-CH₂-基は、-C(O)-基により置き換えられてもよく；

R¹は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、またはC₁~₃アルキルであり；

R²は、水素または場合によりハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、もしくはC₁~₁₂アルコキシルにより一置換もしくは多置換されていてもよいC₁~₁₂アルキルで 50

あり；

各々の R^3 および R^4 は、独立して、存在しないか、またはハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、スルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、スルホンオキシル(sulfonyl)、スルホキシミニル(sulfoximinyl)、 C_{1-6} アルキルスルホキシミニル、スルホンイミドイル(sulfonimidoyl)、 $S-(C_{1-6}$ アルキル)スルホンイミドイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルホンイミドイル、 $N,S-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ スルホンイミドイル、ホスフィノイル、 C_{1-6} アルキルホスフィノイル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ ホスフィノイル、 C_{1-6} アルキルホスホニル、3~10員飽和もしくは不飽和カルボシクリル、3~10員飽和もしくは不飽和ヘテロシクリルであり、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、または $N,N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイル、ホスフィノイル、 C_{1-6} アルキルホスフィノイル、 $(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ ホスフィノイルにより一置換または独立に多置換されているとしてもよく、ここでカルボシクリルまたはヘテロシクリルの1つまたは複数の環を形成する $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置き換えられてもよく；

10

各々の R^a および R^b は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルから独立して選択され、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、または C_{1-6} アルコキシにより一置換または独立に多置換されているとしてもよい)

20

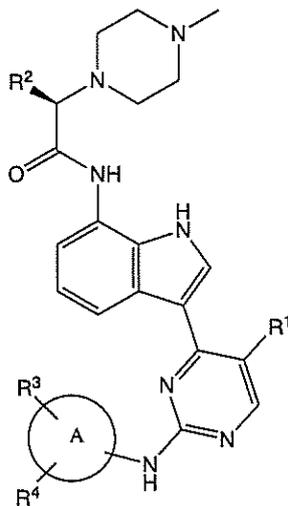
を提供する。

【0019】

いくつかの実施形態において、本発明により提供される化合物は式(Ia)

【0020】

【化4】



30

式(I)

40

【0021】

またはその薬学的に許容される塩の構造を有し、
式中、

環Aは、酸素、硫黄および窒素から選択される0~5個の環ヘテロ原子を有する単環式ヘテロアールまたは飽和もしくは不飽和8~10員二環式環であり、ここでアール、ヘテロアール、または二環式環の1つまたは複数の環を形成する $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置き換えられてもよく；

50

R^1 は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、または C_{1-3} アルキルであり；

R^2 は、水素または場合によりハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、もしくは C_{1-12} アルコキシルにより一置換もしくは多置換されてもよい C_{1-12} アルキルであり；

各々の R^3 および R^4 は、独立して、存在しないか、またはハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、スルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、スルホンオキシル、スルホキシイミニル、 C_{1-6} アルキルスルホキシイミニル、スルホンイミドイル、 $S-(C_{1-6}$ アルキル)スルホンイミドイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)スルホンイミドイル、 $N, S-(C_{1-6}$ アルキル)₂スルホンイミドイル、ホスフィノイル、 C_{1-6} アルキルホスフィノイル、 $(C_{1-6}$ アルキル)₂ホスフィノイル、 C_{1-6} アルキルホスホニル、3 ~ 10 員飽和または不飽和カルボシクリル、3 ~ 10 員飽和または不飽和ヘテロシクリルであり、これらは場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、または $N, N-(C_{1-6}$ アルキル)₂カルバモイル、ホスフィノイル、 C_{1-6} アルキルホスフィノイル、 $(C_{1-6}$ アルキル)₂ホスフィノイルにより一置換または独立に多置換されていてもよく、ここでカルボシクリルまたはヘテロシクリルの1つまたは複数の環を形成する $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置き換えられてもよく；

各々の R^a および R^b は水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニルから独立して選択され、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、または C_{1-6} アルコキシにより一置換もしくは独立に多置換されていてもよい。

【0022】

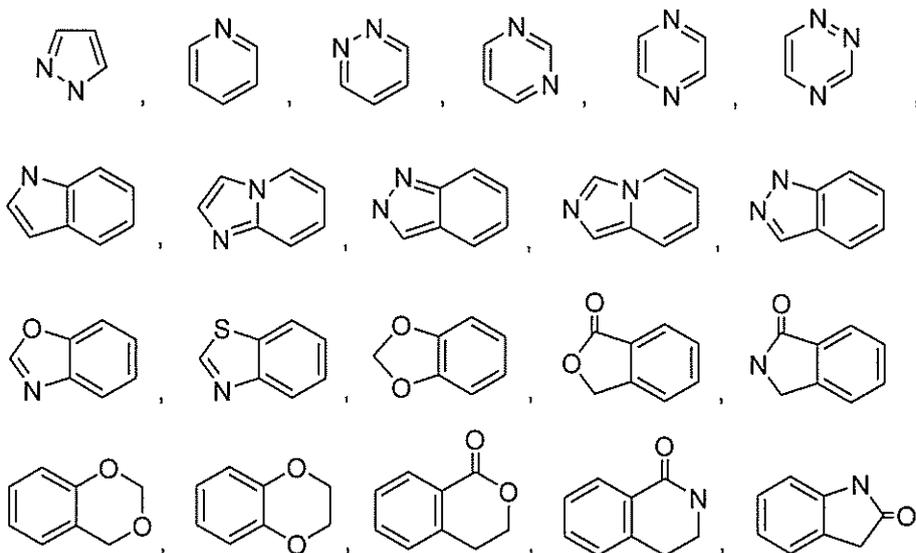
いくつかの実施形態において、環 A は、酸素、硫黄および窒素から選択される 0 ~ 5 個の環ヘテロ原子を有するフェニルまたはピリジニルが縮合した二環式ヘテロアリアル環であり、ここで二環式環の1つまたは複数の環を形成する $-CH_2-$ 基は、 $-C(O)-$ 基により置き換えられてもよい。

【0023】

いくつかの実施形態において、環 A は：

【0024】

【化5】



【0025】

10

20

30

40

50

からなる群から選択される。

いくつかの実施形態において、環 A はピラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはトリアジニルから選択される単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態において、環 A はピリミジニルである。

【0026】

いくつかの実施形態において、環 A はピリミジン - 3 - イル、ピリミジン - 4 - イル、1H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル、1H - ピラゾール - 4 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルから選択される。

【0027】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、プロモ、フルオロ、クロロ、およびヨードから選択されるハロゲンである。いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオロである。

いくつかの実施形態において、 R^2 は、場合により C_{1-6} アルコキシルにより一置換または多置換されてもよい C_{1-6} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、場合により C_{1-3} アルコキシルにより一置換または多置換されてもよい C_{1-3} アルキルである。いくつかの実施形態において、 R^2 は、メトキシメチルである。

【0028】

いくつかの実施形態において、各々の R^3 および R^4 は、独立して、存在しないか、または C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-C(O)NR^aR^b$ であり、場合によりハロゲン、ヒドロキシル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシル、 C_{1-6} アルキル - カルボキシル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、 $-NR_aR_b$ 、 $-C(O)NR_aR_b$ 、スルホニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバモイル、 $N-(C_{1-6}$ アルキル)カルバモイル、または N 、 $N-(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ カルバモイルにより一置換または独立に多置換されていてもよい。

【0029】

いくつかの実施形態において、 R^3 および R^4 の少なくとも 1 つが存在しない。いくつかの実施形態において、 R^3 も R^4 も存在し、前記 R^3 および R^4 は、オルト位にある。いくつかの実施形態において、 R^3 も R^4 も存在し、前記 R^3 および R^4 は、メタ位にある。

【0030】

いくつかの実施形態において、各々の R^3 および R^4 は、場合によりヒドロキシルまたは C_{1-6} アルコキシカルボニルにより置換されてもよい、存在しない C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、から独立して選択される。

【0031】

いくつかの実施形態において、各々の R^3 および R^4 は、存在しないか、カルボキシル、ヒドロキシル、カルバモイル、アミノ、メチル、メトキシル、エトキシル、メトキシメチル、メトキシエトキシル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシメトキシル、ヒドロキシエトキシル、カルバモイルメトキシル、メチルカルバモイル、ヒドロキシアセトアミド、(ヒドロキシエチル)カルバモイル、メチルカルバモイルメトキシル、ジメチルカルバモイルエトキシル、カルボキシメトキシル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、tertブトキシカルボニル、メトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルメトキシル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノエトキシカルボニル、ジメチルアミノメチル、プロピオンアミド、メチルカルボニルアミノ、ジメチルアミノエトキシカルボニル、ホスフィノイル、メチルホスフィノイル、ジメチルホスフィノイル、スルホニル、メチルスルホニル、S - メチル - スルホンイミドイル、N, S - ジメチル - スルホンイミドイル、ジメチルスルホキシミニル、メチルスルホノキシル、オキセタニル、オキセタニル - 2 - オン、アゼチンジン - 2 - イル、アゼチジン - 3 - イル - 2 - オン、メチルアゼチジン - 3 - イル - 2 - オン、テトラヒドロフラン - 3 - イル、またはテトラヒドロピラン - 4 - イルから独立して選択される。

10

20

30

40

50

【0032】

いくつかの実施形態において、各々の R^3 および R^4 は、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヒドロキシアセトアミド、またはプロピオンアミドから選択される。

いくつかの実施形態において、環Aがピラゾリルであるとき、 R^3 も R^4 も C_{1-3} アルキルまたは C_{1-3} アルコキシルではない。

【0033】

いくつかの実施形態において、 R^1 は、フルオであり； R^2 は、メトキシメチルであり；環Aはピリミジン-3-イル、ピリミジン-4-イル、1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル、6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、およびベンゾ[d]チアゾール-5-イルから選択され；各々の R^3 および R^4 は、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ヒドロキシアセトアミド、およびプロピオンアミドから選択される。

10

【0034】

式(I)の代表的な化合物1~78を下記表1に示す。

【0035】

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 代表的な化合物 1-78

実施例番号	構造	名称
1		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
2		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
3		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
4		メチル-(R)-4-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピコリネート

【 0 0 3 6 】

10

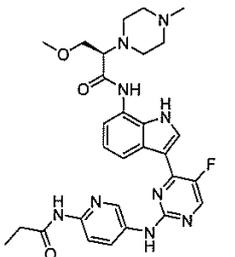
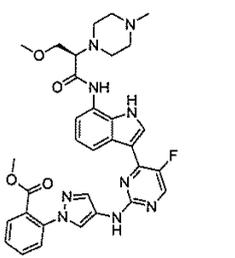
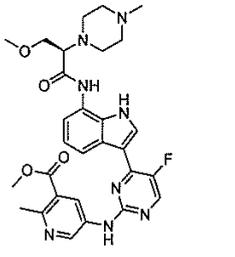
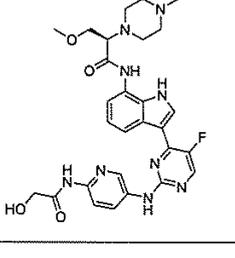
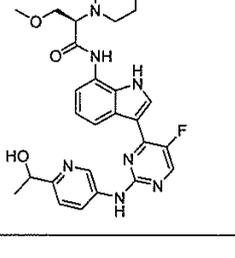
20

30

40

50

【表 1 - 2】

5		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-プロピオンアミドピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
6		メチル(R)-2-(4-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾエート
7		メチル(R)-5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-メチルニコチネート
8		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
9		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (異性体2)

10

20

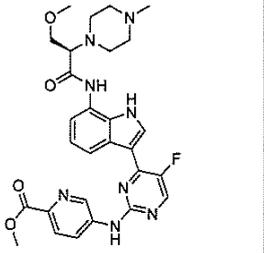
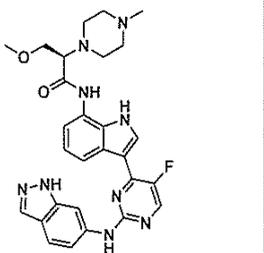
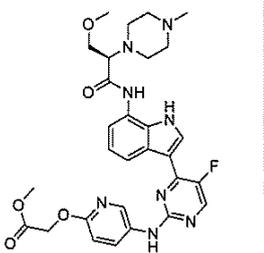
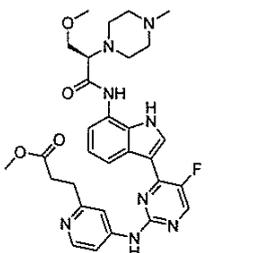
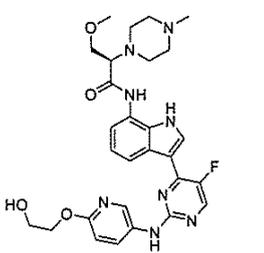
30

40

【 0 0 3 7 】

50

【表 1 - 3】

12		メチル(R)-5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピコリネート
13		(R)-N-(3-(2-((1H-インダゾール-6-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
14		メチル(R)-2-((5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)オキシ)アセテート
15		メチル(R)-3-(4-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)プロパノエート
16		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

10

20

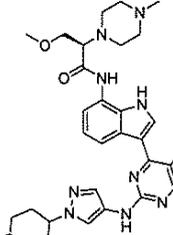
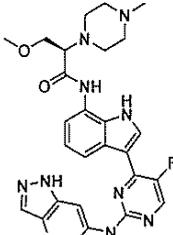
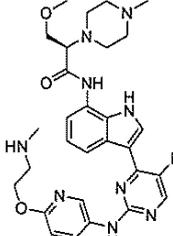
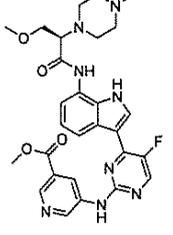
30

40

【 0 0 3 8 】

50

【表 1 - 4】

17		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
18		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
19		(R)-N-(3-(2-((1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
20		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-(メチルアミノ)エトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
21		メチル(R)-5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ニコチネート

10

20

30

40

【 0 0 3 9 】

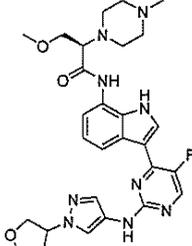
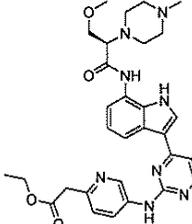
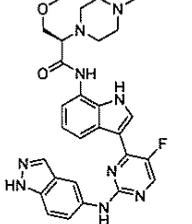
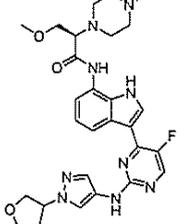
50

【表 1 - 5】

22		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	
24		(R)-N-(3-(2-((6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	10
25		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	20
26		(R)-N-(3-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	30
28		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((5-ヒドロキシピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	40

【 0 0 4 0 】

【表 1 - 6】

29		5-フルオロ-2-((6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (異性体1)
30		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (異性体1)
31		エチル(R)-2-(5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)アセテート
32		(R)-N-(3-(2-((1H-インダゾール-5-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
33		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (異性体2)

10

20

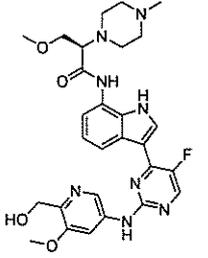
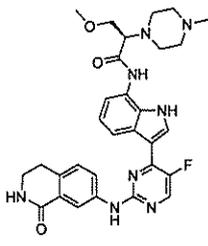
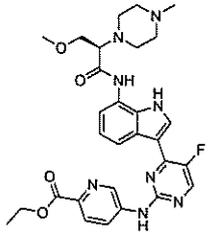
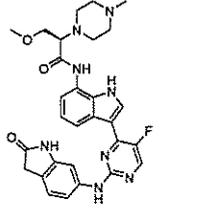
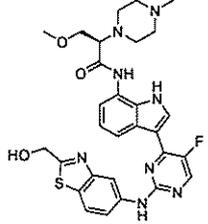
30

40

【 0 0 4 1 】

50

【表 1 - 7】

34		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
35		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
36		エチル(R)-5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピコリネート
37		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-オキソインドリン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
38		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)ベンゾ[d]チアゾール-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

【 0 0 4 2 】

10

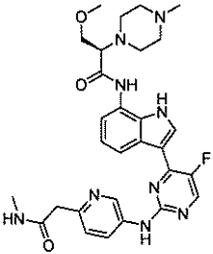
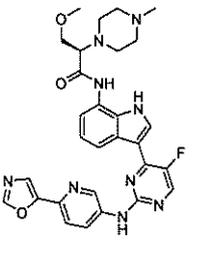
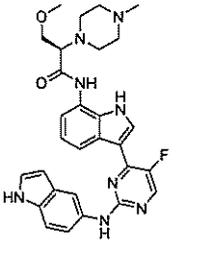
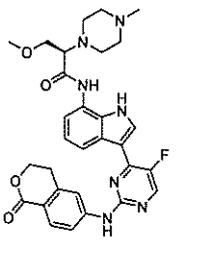
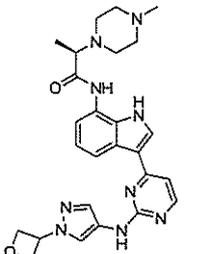
20

30

40

50

【表 1 - 8】

39		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
40		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
41		(R)-N-(3-(2-((1H-インドール-5-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
42		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-オキソイソクロマン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
43		(R)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(3-(2-((1-オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)プロパンアミド

10

20

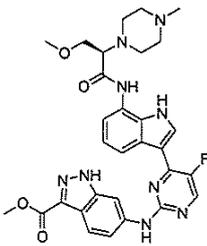
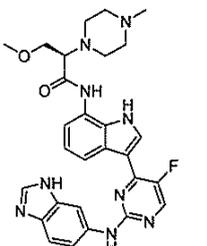
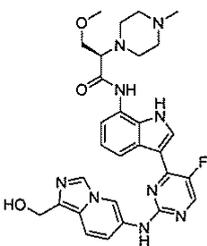
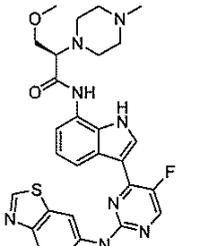
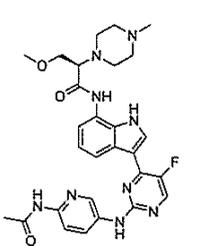
30

40

【 0 0 4 3 】

50

【表 1 - 9】

44		メチル(R)-6-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート
45		(R)-N-(3-(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
46		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,5-a]ピリジン-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
47		(R)-N-(3-(2-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
48		(R)-N-(3-(2-((6-アセトアミドピリジン-3-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

10

20

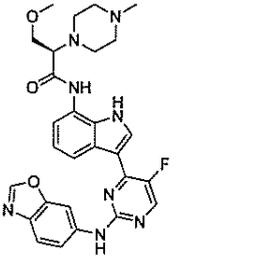
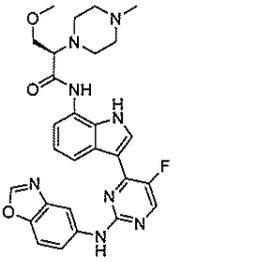
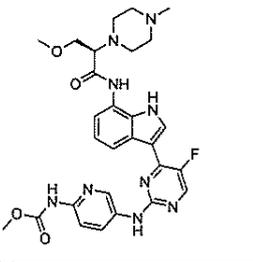
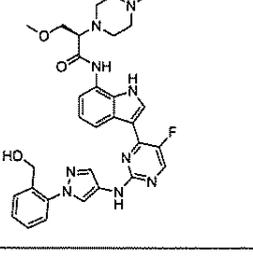
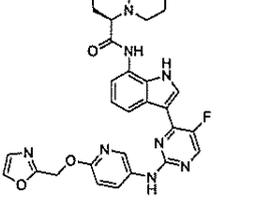
30

40

【 0 0 4 4 】

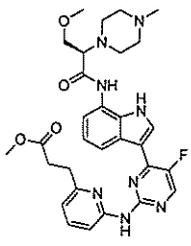
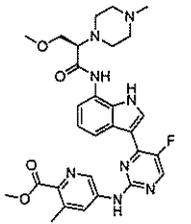
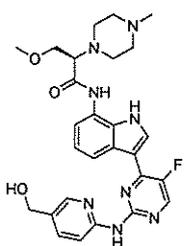
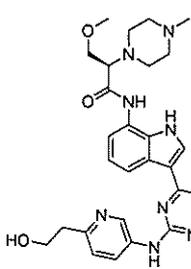
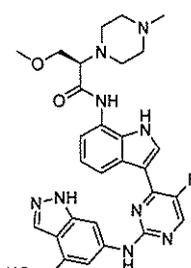
50

【表 1 - 10】

50		(R)-N-(3-(2-(ベンゾ[d]オキサゾール-6-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	10
51		(R)-N-(3-(2-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イルアミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	20
52		メチル(R)-((5-(5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)カルバメート	30
53		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	40
54		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(オキサゾール-2-イルメトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	

【 0 0 4 5 】

【表 1 - 1 1】

55		メチル(R)-3-(6-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)プロパノエート
57		メチル(R)-5-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-3-メチルピコリネート
59		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
60		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
61		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

10

20

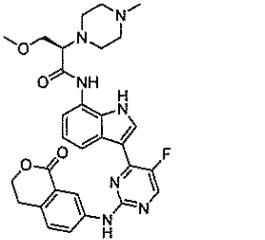
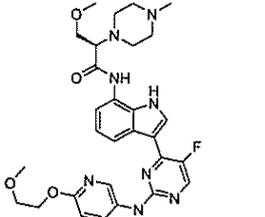
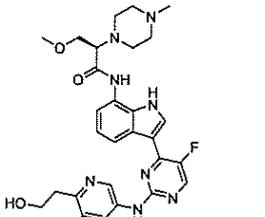
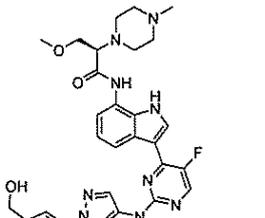
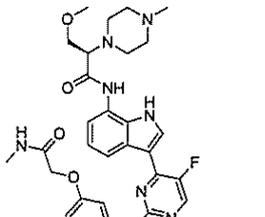
30

40

【 0 0 4 6 】

50

【表 1 - 1 2】

64		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-オキソイソクロマン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
65		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-メトキシエトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
66		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-ヒドロキシエチル)-5-メトキシピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
67		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
68		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((5-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

10

20

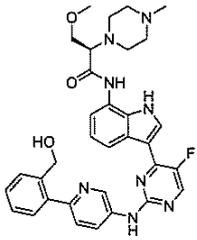
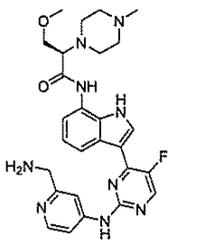
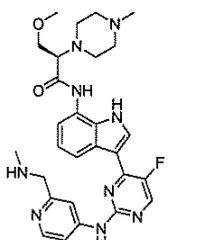
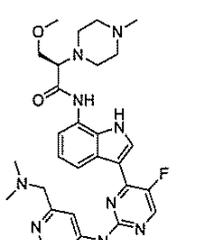
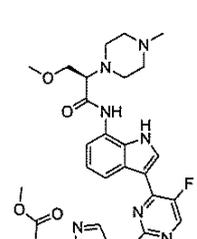
30

40

【 0 0 4 7 】

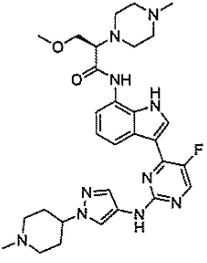
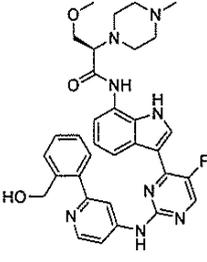
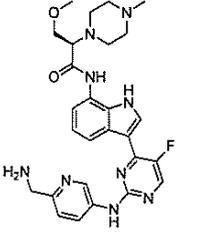
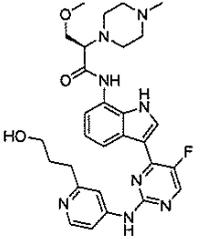
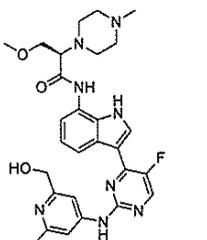
50

【表 1 - 1 3】

69		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	10
70		(R)-N-(3-(2-((2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	
71		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-(メチルアミノ)メチル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	20
72		(R)-N-(3-(2-((2-(ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-4-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド	30
73		メチル(R)-4-(4-((5-フルオロ-4-(7-(3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ニコチネート	40

【 0 0 4 8】

【表 1 - 1 4】

74		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
75		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-(2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
76		(R)-N-(3-(2-((6-(アミノメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
77		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
78		(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

10

20

30

40

【 0 0 4 9 】

明確にするために別々の実施形態として記載された本開示のいくつかの特徴は単一の実施形態として組み合わせて提供されることもできると了解されよう。逆に、簡潔にするために単一の実施形態として記載された本開示の様々な特徴が別々にまたはいずれかの適切なサブコンビネーションとして提供されることもできる。

【 0 0 5 0 】

本開示の様々な部分で、連結する置換基が記載される。構造が明らかに連結基を必要とする場合、その基としてリストされたマーカッシュ式の可変基は連結基であると理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、その可変基に対するマーカッシュ群の定義が「ア

50

ルキル」をリストしているならば、その「アルキル」は連結するアルキレン基を表わすと理解される。

【0051】

本明細書で使用されるとき、用語「置換される」とは、化学基に関する場合、その化学基が置換基により除かれ置き換えられる1つまたは複数の水素原子を有することを意味する。本明細書で使用されるとき、用語「置換基」は当技術分野で公知の通常の意味を有し、親の基に共有結合される、または適当であれば縮合される化学部分を指す。本明細書で使用されるとき、用語「場合により置換される」とは、その化学基が置換基を有していない（すなわち置換されてない）こともあり、または1つまたは複数の置換基を有する（すなわち置換される）こともあるということの意味する。所与の原子における置換は原子価により制限されると理解されるべきである。

10

【0052】

本明細書で使用されるとき、用語「 C_{i-j} 」は炭素原子数の範囲を示し、 i および j は整数であり、炭素原子数の範囲は終点（すなわち i および j ）およびその間の各々の整数点を含み、 j は i より大きい。例えば、 C_{1-6} は1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子および6個の炭素原子を含めて1~6個の炭素原子の範囲を示す。いくつかの実施形態において、用語「 C_{1-12} 」は1~12、例えば1~10、1~8、1~6、1~5、1~4、1~3または1~2個の炭素原子を示す。

【0053】

本明細書で使用されるとき、用語「アルキル」とは、別の用語の一部としてでも、または独立して使用されても、飽和または不飽和炭化水素鎖を指し、後者はさらに少なくとも1個の二重または三重結合を有する炭化水素鎖（アルケニルまたはアルキニル）に細かく分けられ得る。いくつかの実施形態において、アルキルは飽和炭化水素鎖をいう。上述の炭化水素鎖は直鎖でも分岐鎖でもよい。用語「 C_{i-j} アルキル」は $i-j$ 個の炭素原子を有するアルキルを指す。飽和アルキル基の例は、これらに限定されないがメチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 $tert$ -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル；より高級の同族体、例えば2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1,2,2-トリメチルプロピル、などを含む。不飽和アルキル基の例は、これらに限定されないが、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニル、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イル、などを含む。「 C_{1-6} アルキル」の例は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチルおよび $tert$ -ブチルを含む。「 C_{1-3} アルキル」の例は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、およびイソプロピルを含む。

20

【0054】

「アルキル」が連結するアルキレン基を表わすとき、アルキレン基の例は、これらに限定されないが、メチレン、1,1-エチレン、1,2-エチレン、1,1-プロピレン、1,2-プロピレン、1,3-プロピレン、2,2-プロピレン、 $tert$ ブタニレンなどを含む。

30

40

【0055】

本明細書で使用される用語「アミノ」は式「 $-NH_2$ 」の基を指す。

本明細書で使用されるとき、用語「カルバモイル」はアミノカルボニル基（すなわち、 $NH_2-C(=O)-$ ）をいう。

【0056】

本明細書で使用される用語「シアノ」は式「 $-C\equiv N$ 」の基を指す。

本明細書で使用される用語「ハロ」および「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、プロモまたはヨード基を指す。

【0057】

本明細書で使用される用語「ヒドロキシル」は式「 $-OH$ 」の基を指す。

50

本明細書で使用されるとき、用語「スルフィニル」は式「 $-S(=O)-$ 」の基をいう。

【0058】

本明細書で使用されるとき、用語「スルホニル」は式「 $-S(=O)_2-$ 」の基をいう。
本明細書で使用されるとき、用語「スルホノキシル」は式「 $-O-(S(=O)_2H)$ 」の基をいう。

【0059】

本明細書で使用されるとき、用語「スルホキシイミニル」は式「 $-N=S=O$ 」の基をいう。

本明細書で使用されるとき、用語「スルホンイミドイル」は式「 $-S(=O)(=NH)-$ 」の基をいう。

【0060】

本明細書で使用されるとき、用語「ホスフィノイル」は式「 $-P(=O)H_3$ 」の基をいう。

本明細書で使用されるとき、用語「ホスホニル」は式「 $-P(=O)(-OH)_2$ 」の基をいう。

【0061】

本明細書で使用されるとき、用語「アルコキシ」は、別の用語の一部としてでも、または独立して使用されていても、式 $-O-$ アルキルの基をいう。

用語「 C_{i-j} アルコキシ」は、アルコキシ基のアルキル部分が $i \sim j$ 個の炭素原子を有することを意味する。アルコキシ基の例は、これらに限定されないが、メトキシル、エトキシル、プロポキシル（例えば n -プロポキシおよびイソプロポキシ）、 t -ブトキシ、などを含む。「 C_{1-12} アルコキシル」の例はメトキシル、エトキシルおよびプロポキシルである。

【0062】

本明細書で使用されるとき、用語「ヒドロキシ C_{1-12} アルキル」は、式「 $-C_{1-12}$ アルキル $-OH$ 」の基をいい、ここでこの基のアルキル部分は $1 \sim 12$ 個の炭素原子を有し、1つまたは複数のヒドロキシル基がアルキル部分のいずれかの炭素原子に連結され得る。いくつかの実施形態において、「 C_{i-j} アルキル $-OH$ 」は1つのヒドロキシル基を有する。「 C_{1-12} アルキル $-OH$ 」の例はヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-ヒドロキシイソプロピルである。

【0063】

本明細書で使用されるとき、用語「 C_{i-j} ハロアルキル」はハロゲンで置換された（一置換または多置換された） C_{i-j} アルキル基をいう。「 C_{1-12} ハロアルキル」の例はフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、クロロエチルおよびブロモイソプロピルである。「ジフルオロエチル」の例は1,1-ジフルオロエチルである。「トリフルオロエチル」の例は2,2,2-トリフルオロエチルおよび1,2,2-トリフルオロエチルである。

【0064】

「 C_{i-j} ハロアルコキシル」の例はフルオロメトキシル、ジフルオロメトキシル、またはトリフルオロメトキシルである。「トリフルオロエトキシ」の例は2,2,2-トリフルオロエトキシおよび1,2,2-トリフルオロエトキシである。

【0065】

「 $N-(C_{1-12}$ アルキル)アミノ」の例はメチルアミノおよびエチルアミノである。

「 $N-(C_{1-12}$ ハロアルキル)アミノ」の例はフルオロメチルアミノ、ジフルオロメチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、2-クロロエチルアミノおよび1-ブロモイソプロピルアミノである。

【0066】

本明細書で使用されるとき、用語「 C_{1-6} アルコキシカルボニル」は式「 C_{1-6} アルキル $-O-C(O)-$ 」の基をいう。

「 C_{1-6} アルキルスルフィニル」の例はメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、お

10

20

30

40

50

よびプロピルスルフィニルである。

【0067】

「 C_{1-6} アルキルスルホニル」の例はメチルスルホニルおよびエチルスルホニルである。

「 C_{1-6} アルキルスルホキシミニル」の例はメチルスルホキシミニルおよびエチルスルホキシミニルである。

【0068】

「 S - (C_{1-6} アルキル)スルホンイミドイル」の例は S - メチルスルホキシイミドイル (sulfoximidoyl) および S - エチルスルホキシイミドイルである。

「 N - (C_{1-6} アルキル)スルホンイミドイル」の例は N - メチルスルホキシイミドイルおよび N - エチルスルホキシイミドイルである。

【0069】

「 N, S - (C_{1-6} アルキル) $_2$ スルホンイミドイル」の例は N, S - ジメチル - スルホンイミドイル、 N - メチル - S - エチル - スルホンイミドイル、および N - エチル - S - メチル - スルホンイミドイルである。

【0070】

「 C_{1-6} アルキルホスフィノイル」の例はメチルホスフィノイルおよびエチルホスフィノイルである。

「(C_{1-6} アルキル) $_2$ ホスフィノイル」の例はジメチルホスフィノイル、およびジエチルホスフィノイルである。

【0071】

「 C_{1-6} アルキルホスホニル」の例はメチルホスホニルおよびエチルホスホニルである。

本明細書で使用されるとき、用語「 C_{i-j} アルカノイル」は C_{i-j} アルキルカルボニルをいう。「 C_{1-12} アルカノイル」の例はプロピオニルおよびアセチルである。

【0072】

「 C_{1-12} アルカノイルアミノ」の例はホルムアミド、アセトアミドおよびプロピオンアミドである。

「 C_{1-12} アルカノイルオキシ」の例はアセトキシである。

【0073】

「 C_{1-12} アルコキシカルボニル」の例はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 n - および t - ブトキシカルボニルである。

「 N - (C_{1-12} アルキル)カルバモイル」の例はメチルカルバモイルおよびエチルカルバモイルである。

【0074】

「 N, N - (C_{1-12} アルキル) $_2$ カルバモイル」の例はジメチルカルバモイルおよびメチルエチルカルバモイルである。

「 N, N - (C_{1-12} アルキル) $_2$ アミノ」の例はジ - (N - メチル)アミノ、ジ - (N - エチル)アミノおよび N - エチル - N - メチルアミノである。

【0075】

本明細書で使用されるとき、用語「アリアル」または「芳香族」は、別の用語の一部としてでも、または独立して使用されていても、環を形成する原子間に二重結合および単結合が交互に存在する環系をいう。本開示において用語「アリアル」または「芳香族」はまた疑似芳香族も含めて意味する。用語「疑似芳香族」は、厳密に芳香族ではないが、電子の非局在化によって安定化され、芳香環と似た挙動を示す環系を指す。アリアルまたは芳香族基は単環または多環を有し得る。アリアル基の例は、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニルなどを含む。

【0076】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリアル」は O 、 S 、 N 、 P 、などから選択される少なくとも1個の環形成ヘテロ原子を含有するアリアルをいう。ヘテロアリアルは

、これらに限定されないが、フリル、チエニル、ピリジニル、トリアジニル、ピリジル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、1, 2, 3 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - オン、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 3, 4 - チアジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、キナゾリニル、イソキナゾリニル、1, 3, 5 - トリアジニル、1Hチエノ[2, 3-c]ピラゾリル、チエノ[2, 3-b]フリル、3H - インドリル、ベンゾ[b]フラニル、ベンゾ[b]チオフェニル、1H - イミダゾリル、ベンゾイミダゾリル、テトラゾリル、ウリジニル、およびシトシニルを含む。

【0077】

本明細書で使用される時、用語「カルボシクリル」は、別の用語の一部としてでも、または独立して使用されていても、全ての環原子が炭素であり、少なくとも3個の環形成炭素原子を含有する単環式または多環式の環（例えば2または3個の縮合、架橋またはスピロ環を有する）を含めたあらゆる環をいう。いくつかの実施形態において、カルボシクリルは3～12個の環形成炭素原子（すなわち3～12員の炭素原子）、3～10個の環形成炭素原子、3～9個の環形成炭素原子または4～8個の環形成炭素原子を含有し得る。カルボシクリル基は飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和であり得る。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は飽和環式アルキル基であり得る。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基はその環系内に少なくとも1つの二重結合を含有する不飽和環式アルキル基であり得る。いくつかの実施形態において、不飽和カルボシクリル基は1つまたは複数の芳香環を含有し得る。いくつかの実施形態において、飽和または不飽和カルボシクリルの1つまたは複数の環を形成する - CH₂ - 基が - C(O) - 基により置き換えられてもよい。

【0078】

いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は単環式アルキル基である。いくつかの実施形態において、カルボシクリル基は飽和単環式アルキル基である。単環式の飽和または不飽和カルボシクリル基の例は、これらに限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、などを含む。

【0079】

本明細書で使用される時、用語「スピロ」環は1つの単一の共通原子を介して接続された2つの環を有する環系をいい；用語「縮合」環は2個の隣接する原子を共有する2つの環を有する環系をいい；用語「架橋」環は3個以上の原子を共有する2つの環をもつ環系をいう。

【0080】

3～12、3～10または5～6「員の飽和または不飽和カルボシクリル」はそれぞれ3～12、3～10、または5～6個の環形成炭素原子を有する飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和の単環式または多環式の環系であり、ここで1つまたは複数の環を形成する - CH₂ - 基は場合により - C(O) - 基により置き換えられることができる。

【0081】

「3～12員の飽和または不飽和カルボシクリル」の例はC₃₋₄シクロアルキル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロペンチル、フェニル、ナフチルおよびビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルである。「C₃₋₄シクロアルキル」の例はシクロプロピルおよびシクロブチルである。「5～6員の飽和または不飽和カルボシクリル」の例はシクロペンチルおよびフェニルである。

【0082】

本明細書で使用される時、用語「ヘテロシクリル」は、1つまたは複数（例えば1、2または3つ）の環原子が、これらに限定されないが、O、S、N、P、などを含むヘテロ原子により置き換えられたカルボシクリル基をいう。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは飽和ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリ

10

20

30

40

50

ルはその環系内に1つまたは複数の二重結合を有する不飽和ヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは部分的に不飽和のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルは完全に不飽和のヘテロシクリルである。いくつかの実施形態において、不飽和ヘテロシクリル基は1つまたは複数の芳香環を含有し得る。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルの1つまたは複数の環を形成する -CH₂-基は場合により -C(O)-、-S-、-S(O)-、または -S(O)₂-基により置き換えられることができる。いくつかの実施形態において、ヘテロシクリルがその環系内に硫黄を含有する場合、前記環を形成する硫黄原子は場合により酸化されてS-オキシドを形成してもよい。いくつかの実施形態においてヘテロシクリルはその環を形成する炭素を介して化合物の他の部分に連結される。いくつかの実施形態においてヘテロシクリルはその環を形成する窒素を介して化合物の他の部分に連結される。

10

【0083】

いくつかの実施形態において、3~12員の飽和または不飽和の単環式または多環式のヘテロシクリルはN、O、またはSから選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する。

【0084】

3~12、3~10または5~6「員の飽和または不飽和ヘテロシクリル」はそれぞれ3~12、3~10、または5~6個の環を形成する原子を有する飽和、部分的に不飽和または完全に不飽和の単環式または多環式の環（例えば2または3個の縮合、架橋またはスピロ環を有する）系であり、そのうちの少なくとも1個の環を形成する原子は窒素、硫黄または酸素から選ばれ、当該環系は他に規定されない限りその環を形成する炭素または窒素を介して化合物の他の部分に連結され得、ここで飽和または不飽和ヘテロシクリルの1つまたは複数の環を形成する -CH₂-基は、-C(O)-、-S-、-S(O)-、または -S(O)₂-基により置き換えられてもよく、ヘテロシクリルがその環系内に硫黄を含有するとき、前記環硫黄原子は場合により酸化されてS-オキシドを形成してもよい。

20

【0085】

代表的な単環式のヘテロシクリル基は、これらに限定されないが、オキセタニル、ピラニル、1,1-ジオキソチエタニルピロリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロチエニル、ピロリル、フラニル、チエニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピペリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリドニル、ピリミドニル、ピラジノニル、ピリミドニル、ピリダゾニル、トリアジノニル、などを含む。

30

【0086】

スピロヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、スピロピラニル、スピロオキサジニル、などを含む。縮合ヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、フェニル縮合環またはピリジニル縮合環、例えばキノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、キノリジニル、キナゾリニル、アザインドリジニル、プテリジニル、クロメニル、イソクロメニル、インドリル、イソインドリル、インドリジニル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾチアゾリル、カルバゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェナントリジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル、[1,2,3]トリアゾロ[4,3-a]ピリジニル基、などを含む。架橋ヘテロシクリルの例は、これらに限定されないが、モルファニル(morphanyl)、ヘキサメチレンテトラミニル、8-アザ-ピシクロ[3.2.1]オクタン、1-アザ-ピシクロ[2.2.2]オクタン、1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、などを含む。

40

【0087】

「飽和もしくは不飽和8~10員二環式環」の例はインドリル、インダゾリル、ベンゾ[d]チアゾール-5-イル、2-オキソインドリン-6-イル、ベンゾ[d]チアゾー

50

ル - 5 - イル、ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル、1 - オキシイソクロマン - 6 - イル、1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 6 - イル、1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル、1 - オキシイソクロマン - 7 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 6 - イル、1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル、イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル、ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル、である。

【 0 0 8 8 】

本開示の「化合物」は、他に規定されない限り描かれた構造の全ての立体異性体、幾何異性体、および互変異性体を包含することが意図されている。

用語「立体異性体」は不斉化合物（例えば1つまたは複数の非対称に置換された炭素原子または「不斉中心」を有するもの）の様々な立体異性配置（例えばエナンチオマー、ジアステレオマーおよびラセミ体）のいずれかを指す。不斉中心を含有する本開示の化合物は光学的に活性な（エナンチオマーまたはジアステレオマー）または光学的に不活性な（ラセミ）形態で単離されることができる。用語「エナンチオマー」は互いに重ね合わせることができない鏡像である対の立体異性体を含む。1対のエナンチオマーの1：1混合物は「ラセミ混合物」である。用語「ジアステレオマー」または「ジアステレオ異性体」は少なくとも2つの不斉原子を有するが、お互いの鏡像ではない立体異性体を含む。1つまたは複数の不斉中心を含有するある種の化合物は、カーン - インゴルド - プレローグの R - S システムに従って各々の不斉中心での絶対配置によって（R） - または（S） - として定義され得るエナンチオマー、ジアステレオマーまたはその他の立体異性体形態を生じ得る。その絶対配置が未知の分割された化合物は不斉中心に用語「or」を用いて指定されることができる。ラセミ混合物から光学的に活性な形態を製造する方法は、HPLCによる分割または立体選択的合成のように当技術分野で公知である。

【 0 0 8 9 】

用語「幾何異性体」または「シストランス異性体」は同一の式の化合物を指すが、その官能基は三次元空間内で異なる方向に回転される。

用語「互変異性体」は、同一の式および全電荷を有する化合物の異性体プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体を含む。プロトトロピー互変異性体の例は、これらに限定されないが、ケトン - エノール対、アミド - イミド酸対、ラクタム - ラクチム対、エナミン - イミン対、ならびにプロトンが複素環系の2以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1 H - および 3 H - イミダゾール、1 H - 、 2 H - および 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール、1 H - および 2 H - イソインドール、および 1 H - および 2 H - ピラゾールを含む。互変異性体は平衡状態にあるか、または適当な置換により1つの形態に立体的にロックされることができる。名称または構造により1つの特定の互変異性形態として特定された本開示の化合物は、他に規定されない限り他の互変異性形態を含むことが意図されている。

【 0 0 9 0 】

本開示の「化合物」はまた、化合物中の原子の全ての同位体を包含することも意図されている。ある原子の同位体は同一の原子番号であるが異なる質量数を有する原子を含む。例えば、他に規定されない限り、本開示の「化合物」中の水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素はその同位体、例えばこれらに限定されないが：¹H、²H、³H、¹¹C、¹²C、¹³C、¹⁴C、¹⁴N、¹⁵N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³²S、³³S、³⁴S、³⁶S、¹⁷F、¹⁹F、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br、¹²⁷Iおよび¹³¹Iも含むことが意味される。いくつかの実施形態において、水素はプロチウム、ジュウテリウムおよびトリチウムを含む。いくつかの実施形態において、用語「ジュウテリウムにより置換され」または「ジュウテリウムで置換され」て化学基中の水素の他のアイソフォーム（例えばプロチウム）をジュウテリウムと置き換える。いくつかの実施形態において、炭素は¹²Cおよび¹³Cを含む。いくつかの実施形態において、本開示の「化合物」は化合物中の水素の同位体を包含するだけである。いくつかの実施形態において、本開示の「化合物」は原子の同位体を自然存在比で包含するだけである。

10

20

30

40

50

【 0 0 9 1 】

また、本開示の「化合物」は、例えば、水和形態、固体形態のような溶媒和ならびに非溶媒和形態で存在することができ、本開示は、全てのかかる溶媒和および非溶媒和形態を包含することが意図されているとも理解されるべきである。

【 0 0 9 2 】

さらに、本開示の「化合物」は薬学的に許容される塩の形態で存在することができると理解されるべきである。

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症なしに人間および動物の組織と接触させて使用するのに適切で妥当な便益/リスク比に見合う化合物、物質、組成物、および/または剤形をいう。いくつかの実施形態において、薬学的に許容される化合物、物質、組成物、および/または剤形は規制当局（例えばアメリカ食品医薬品局、中国国家食品薬品监督管理局または欧州医薬品庁）により認可されたものまたは動物、より特定的にはヒトに使用される広く認められた薬局方（例えば米国薬局方、中国薬局方または欧州薬局方）にリストされているものをいう。

【 0 0 9 3 】

本明細書で使用されるとき、「薬学的に許容される塩」は、親の化合物が存在する酸性部分（例えばカルボキシルなど）または塩基部分（例えばアミン、アルカリなど）をその塩形態に変換することにより変更された本開示の化合物の誘導体をいう。多くの場合、本開示の化合物はアミノおよび/またはカルボキシル基またはそれと類似の基の存在のおかげで酸および/または塩基塩を形成することができる。薬学的に許容される塩は、通例生物学的またはその他の意味で望ましくないわけではない、親の化合物の生物学的な有効性および性質を保持する酸および/または塩基塩である。本開示の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば酸付加塩を含み、これは例えば無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など）または有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、トリメシン酸、クエン酸、乳酸、フェニル酢酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナパジシル酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、サリチル酸、スルホサリチル酸など）から誘導されることができる。いくつかの実施形態において、本開示の化合物の薬学的に許容される塩はギ酸塩である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物の薬学的に許容される塩は T F A 塩である。

【 0 0 9 4 】

本開示の化合物の適切な薬学的に許容される塩はまた、例えば、塩基付加塩も含み、これは例えば無機塩基（例えば、ナトリウム、カリウム、アンモニウム塩および水酸化物、周期表のカラム I ~ X I I からの金属、例えばカルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅などの炭酸塩、重炭酸塩）または有機塩基（例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、置換されたアミン、例えば天然に存在する置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂、など）から誘導されることができる。ある種の有機アミンは、これらに限定されないがイソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンを含む。当業者には分かるように、実施例に示されるもの以外の酸/塩基付加塩を形成するための酸または塩基を付加することもまた可能であり得る。追加の適切な塩のリストは、例えば“Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985) および“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use” by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) に見ることができる。いくつかの実施形態において、本開示の化合物の適切な薬学的に許容される塩は無機塩基塩である。

【 0 0 9 5 】

10

20

30

40

50

本開示はまた、本開示の化合物の活性な中間体、活性な代謝産物およびプロドラッグも含む。本明細書で使用されるとき、「活性な中間体」は、合成プロセスにおいて合成される最終の化合物と同じまたは本質的に同じ生物学的な活性を示す中間体化合物をいう。

【0096】

本明細書で使用されるとき、「活性な代謝産物」は動物またはヒトの身体内で本開示の化合物またはその塩もしくはプロドラッグの代謝または生体内変換によって産生された分解または最終産物をいい、これはその特定の化合物と同一または本質的に同一の生物学的活性を示す。かかる代謝産物は投与された化合物または塩もしくはプロドラッグの例えば、酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、酵素的切断、などで生じ得る。

10

【0097】

本明細書で使用されるとき、「プロドラッグ」は、動物またはヒト対象に投与されるとき活性な親の薬物を放出するあらゆる化合物または複合体を指す。プロドラッグは化合物中に存在する官能基を修飾するが、その際その修飾が日常の操作またはインビボのいずれかで親の化合物から開裂可能であるように修飾することにより製造されることができる。プロドラッグは、ヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基が、哺乳類の対象に投与されるとき開裂してそれぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、またはカルボキシル基を形成することができるいずれかの基に結合される化合物を含む。プロドラッグの例は、これらに限定されないが、本開示の化合物中のアルコールおよびアミン官能基のアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体を含む。プロドラッグの調製および使用は *Thiguchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems", Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, および Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987* で考察されており、これらはいずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

20

【0098】

本明細書には JAK1 を選択的に阻害することができる新規な化合物または薬学的に許容される塩が開示される。また、これらの化合物は吸入式の投与に適合するとき呼吸疾患を治療するのに特に有効であることができる。そしてこれらの化合物はいくつかの有利な性質、例えば優れた阻害特性、良好な薬物動態プロフィール、例えば摂取/吸収速度、低い予測されるヒトクリアランス等を保有し、また、公知の JAK1 阻害剤と比較して好ましい毒性プロフィール、および/または好ましい代謝もしくは薬物動態プロフィールも保有し得る。

30

【0099】

合成方法

本発明により提供されるその塩、エステル、水和物、もしくは溶媒和物または立体異性体も含めた化合物の合成は実施例で合成スキームに例示される。本発明により提供される化合物はいずれかの公知の有機合成技術を用いて製造されることができ、数多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成されることができ、したがってこれらのスキームは単に説明に役立つのみであり、本発明により提供される化合物を製造するのに使用されることができる他の可能な方法を限定する意味はない。加えて、スキームのステップはより良好な説明のためのものであり、適宜変更されることができる。実施例の化合物の実施形態は研究および潜在的に規制当局への提出の目的で中国で合成された。

40

【0100】

本開示の化合物を製造する反応は、有機合成の当業者により容易に選択されることができる適切な溶媒中で行われることができる。適切な溶媒は反応が行われる温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であることができる温度で出発材料（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であることができる。所与の反応は 1

50

種の溶媒または1種より多くの溶媒の混合物中で行われることができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに適した溶媒は熟練者により選択されることができる。

【0101】

本開示の化合物の製造は様々な化学基の保護および脱保護を含むことができる。保護および脱保護の必要性、ならびに適当な保護基の選択は当業者により容易に決定されることができる。保護基の化学は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999) に見ることができる。

【0102】

反応は当技術分野で公知のいずれかの適切な方法に従ってモニターされることができる。例えば、生成物形成は分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外線分光法、分光測光法（例えば、UV-可視）、質量分析法により、またはクロマトグラフィー、例えば高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー-質量分析（LCMS）、もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニターされることができる。化合物は当業者により高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）（“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs J. *Combi. Chem.* 2004, 6(6), 874~883、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）および順相シリカクロマトグラフィーを含めた様々な方法によって精製されることができる。

【0103】

本明細書で使用される略語は以下の通り定義される：「1x」または「x1」は一回、「2x」または「x2」は二回、「3x」または「x3」は三回、「4x」または「x4」は四回、「5x」または「x5」は五回、「 $^{\circ}$ 」はセ氏温度、「eq」または「eq.」は当量、「g」はグラム、「mg」はミリグラム、「L」はリットル、「mL」または「ml」はミリリットル、「 μL 」はマイクロリットル、「N」は規定、「M」はモル濃度、「mmol」はミリモル、「min」は分、「h」または「hr」は時間、「r.t.」または「rt」は室温、「atm」は気圧、「psi」は平方インチ当たりのポンド、「conc.」は濃縮物、「sat」または「sat'd」は飽和、「MS」または「Mass Spec」は質量分析法、「ESI」はエレクトロスプレーイオン化質量分析、「LCMS」は液体クロマトグラフィー質量分析法、「HPLC」は高圧液体クロマトグラフィー、「RP」は逆相、「TLC」または「tlc」は薄層クロマトグラフィー、「SM」は出発材料、「NMR」は核磁気共鳴分光法、「 ^1H 」はプロトン、「 δ 」はデルタ、「s」は一重項、「d」は二重項、「t」は三重項、「q」は四重項、「m」は多重項、「br」はブロード、「Hz」はヘルツを示す。「 Δ 」、「 Δ 」、「R」、「S」、「E」、および「Z」は当業者になじみのある立体化学の呼称である。

【0104】

医薬組成物

本開示は少なくとも1種の本開示の化合物を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態において、医薬組成物は1種より多くの本開示の化合物を含む。いくつかの実施形態において、医薬組成物は1種または複数の本開示の化合物、および薬学的に許容される担体を含む。

【0105】

薬学的に許容される担体は薬学分野でよく知られた方法で調製されることができる当技術分野で慣用の医薬担体である。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は医薬組成物の製造用に薬学的に許容される担体と混合され得る。

【0106】

用語「薬学的に許容される担体」は、本明細書で使用されるとき、本発明で提供される

10

20

30

40

50

化合物を1つの位置、体液、組織、器官（内部または外部）、または身体の一部から別の位置、体液、組織、器官、または身体の一部へ運搬または輸送する際に関わる薬学的に許容される物質、組成物またはビヒクル、例えば液体または固体充填材、希釈剤、賦形剤、溶媒またはカプセル材料をいう。薬学的に許容される担体は過度の毒性または有害作用なしに動物の組織と接触させるのに使用されることができるビヒクル、希釈剤、賦形剤、または他の物質であることができる。代表的な薬学的に許容される担体は糖類、デンプン、セルロース、麦芽、トラガカント、ゼラチン、リンガー溶液、アルギン酸、等張食塩水、緩衝剤、などを含む。本開示で使用されることができる薬学的に許容される担体は当技術分野で広く知られたもの、例えば参照により本明細書に組み込まれる“Remington on Pharmaceutical Sciences” Mack Pub. Co., New Jersey (1991)に開示されるものを含む。

10

【0107】

薬学的に許容される担体として役立つことができる物質のいくつかの例は：（1）糖類、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプン；（3）セルロース、およびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；（4）トラガカント末；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えばココアバターおよび座薬ワックス；（9）油、例えば落花生油、綿実油、サフラワー油、ごま油、オリーブ油、コーンオイルおよび大豆油；（10）グリコール、例えばプロピレングリコール；（11）ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；（12）エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；（13）寒天；（14）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；（15）アルギン酸；（16）発熱物質を含まない水；（17）等張食塩水；（18）リンガー溶液；（19）アルコール、例えばエチルアルコールおよびプロパンアルコール；（20）リン酸緩衝液；ならびに（21）その他の薬学処方に使用される非毒性の相溶性物質、例えばアセトンを含む。

20

【0108】

医薬組成物は生理的条件に近付けるのに必要とされる薬学的に許容される補助物質、例えばpH調節および緩衝剤、毒性調節剤など、例えば、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、乳酸ナトリウムなどを含有し得る。

30

【0109】

医薬組成物の形態は、制限されることはないが、投与の経路、病気の程度、または投与される薬量を含むいくつかの基準に依存する。医薬組成物は経口、鼻腔内、直腸、経皮、静脈内、または筋肉内投与用に製剤化されることができる。例えば、鼻腔内投与用の投薬形態はエアロゾル、溶液、点鼻液、ゲルまたは乾燥粉末として都合よく製剤化され得；経鼻内投与用の投薬形態は流体製剤として製剤化され得る。所望の投与の経路によって、医薬組成物は錠剤、カプセル、丸薬、ドラジェ、粉末、顆粒、サッシェ、カシエー、トローチ剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒質中）、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、パッチ、吸入剤、または座薬の形態に製剤化されることができる。

40

【0110】

吸入投与に適切および/または適合した組成物の場合、活性物質は粒径が減少した形態であるのが好ましく、より好ましくは大きさが減少した形態は微粉化により得られるかまたは得ることができる。大きさが減少した（例えば、微粉化された）化合物または塩または溶媒和物の好ましい粒径は約0.5～約10ミクロンの（例えばレーザー回折を用いて測定される）D₅₀値により規定される。吸入投与用の投薬形態はエアロゾルまたは乾燥粉末として都合よく製剤化され得る。

【0111】

吸入投与用のエアロゾル製剤は薬学的に許容される水性または非水性の溶媒中の活性物質の溶液または微細な懸濁液を含むことができる。エアロゾル製剤は密封された容器内の

50

無菌形態の単一または多数用量として提示されることができ、かかる容器は噴霧装置または吸入器と共に使用されるカートリッジまたは詰め替えの形態をとることができる。或いは密封容器は単位分配装置、例えば単一薬量鼻腔内吸入器または容器の中味が一旦排出されたら処分されることが意図された計量弁を備えたエアロゾルディスペンサー（計量吸入器）であり得る。

【0112】

投薬形態が各作動の際に計量される薬量を放出する加圧型計量吸入器（pMDI）のようなエアロゾルディスペンサーを含む場合、好ましくは圧力下の適切な推進剤、例えば圧縮空気、二酸化炭素または有機推進剤、例えばヒドロフルオロカーボン（HFC）ともいわれるヒドロフルオロアルカン（HFA）を含有する。適切なHFC推進剤は1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン（HFA 227）および1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン（HFA 134a）を含む。エアロゾル投薬形態はまたポンプ-アトマイザーの形態をとることもできる。加圧型エアロゾルは活性な化合物の溶液または懸濁液を含有し得る。これは懸濁液製剤の分散特性および均質性を改良するために追加の賦形剤、例えば共溶媒および/または界面活性剤の組み込みを必要とし得る。溶液製剤もエタノールのような共溶媒の添加を必要とし得る。他の賦形剤変更剤も、例えば、製剤の安定性および/または味覚および/または微細な粒子質量特性（量および/またはプロフィール）を改良するために組み込まれ得る。組成物は吸入用途用に他の薬学的に許容される賦形剤、例えばエタノール、オレイン酸、ポリビニルピロリドンなどを含み得る。

【0113】

PMDIは通例2つの部品を有する。初めに、薬物粒子が圧力下に懸濁液または溶液形態で貯蔵されるキャニスター部品がある。次に、キャニスターを保持し作動させるのに使用される容器部品がある。通例、キャニスターは多数の薬量の製剤を含有するが、単一薬量キャニスターを有することも可能である。キャニスター部品は通例、キャニスターの中味が放出されることができるとする弁出口を含む。エアロゾル製剤は、キャニスター部品に力を加えてそれを容器部品内に押し込むことにより弁出口を開き、薬剤粒子を弁出口から容器部品を通して運び、容器の出口から放出させることによってpMDIから分配される。キャニスターからの放出の際、薬剤粒子は「霧化されて」エアロゾルを形成する。患者はエアロゾル化された薬剤の放出を自身の吸入と関係させ、その結果として薬剤粒子は患者の呼吸の流れに伴われ、肺に搬送されると意図される。

【0114】

好ましくは、乾燥粉末吸入可能製剤は式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩（好ましくは粒径が減少した形態、例えば、微粉化された形態）、粉末ベース、例えばラクトース、グルコース、トレハロース、マンニトールまたはデンプン、および場合により性能変更剤、例えばL-ロイシンまたは別のアミノ酸、および/またはステアリン酸の金属塩、例えばステアリン酸マグネシウムまたはカルシウムの乾燥粉末ブレンドを含む。ラクトースは好ましくはラクトース水和物、例えば、ラクトース一水和物であり、および/または好ましくは吸入-グレードおよび/または微細-グレードのラクトースである。好ましくは、ラクトースの粒径は、90%以上（重量または容量）のラクトース粒子が直径1000ミクロン（マイクロメートル）未満（例えば、10~1000ミクロン、例えば、30~1000ミクロン）である、および/または50%以上のラクトース粒子が直径500ミクロン未満（例えば、10~500ミクロン）であると定義される。より好ましくは、ラクトースの粒径は、90%以上のラクトース粒子が直径300ミクロン未満（例えば、10~300ミクロン、例えば、50~300ミクロン）、および/または50%以上のラクトース粒子が直径100ミクロン未満であると定義される。場合により、ラクトースの粒径は90%以上のラクトース粒子が直径100~200ミクロン未満、および/または50%以上のラクトース粒子が直径40~70ミクロン未満であると定義される。約3~約30%（例えば、約10%）（重量または容量）の粒子が直径50ミクロン未満または20ミクロン未満であるのが好ましい。例えば、制限なしに、適切な吸入グレードのラクトースはE9334ラクトースである（10%微細）。

【0115】

場合により、乾燥粉末吸入可能製剤は適切な吸入装置内でストリップまたはリボンの長手方向に据え付けられた複数の密封された薬量容器（例えば、乾燥粉末組成物を含有する）に組み込まれることができる。容器は要求に応じて破裂可能であるかまたは剥がして開けられ、例えば乾燥粉末組成物の薬量がDISKUSデバイス（GlaxoSmithKline）のような装置を介して吸入により投与されることができる。他の乾燥粉末吸入器は当業者に周知であり、多くのかかる装置が市販され、代表的な装置はAerolizer（Novartis）、Airmax（WAX）、ClickHaler（Innovata Biomed）、Diskhaler（GlaxoSmithKline）、Accuhaler（GlaxoSmithKline）、Easyhaler（Orion Pharma）、Eclipse（Aventis）、FlowCaps（Hovione）、Handihaler（Boehringer Ingelheim）、Pulvinal（Chiesi）、Rotahaler（GlaxoSmithKline）、SkyeHalerまたはCertihaler（SkyePharma）、Twisthaler（Schering-Plough）、Turbuhaler（AstraZeneca）、Ultrahaler（Aventis）、などを含む。医薬組成物はまた、当技術分野で公知の手順を使用することにより、患者への投与後活性成分の急速、持続または遅延放出を提供するように製剤化されることもできる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は持続放出形態に製剤化される。本明細書で使用されるとき、用語「持続放出形態」は、活性薬剤が対象において、主として対象の消化管で、長期間にわたって（徐放）、または一定の位置で（制御放出）生物学的吸収に利用できるようになるような活性薬剤の医薬組成物からの放出をいう。いくつかの実施形態において、長期間は約1時間～24時間、2時間～12時間、3時間～8時間、4時間～6時間、1～2日以上であることができる。一定の実施形態において、長期間は少なくとも約4時間、少なくとも約8時間、少なくとも約12時間、または少なくとも約24時間である。医薬組成物は錠剤の形態に製剤化されることができる。例えば、活性薬剤の放出速度は、活性薬剤の胃腸液への溶解およびその後の錠剤または丸薬からのpHに無関係の拡散によって制御されることができるだけでなく、錠剤の崩壊および浸食の物理的過程にも影響されることができる。いくつかの実施形態において、“Medical Applications of Controlled Release,” Langer and Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); “Controlled Drug Bioavailability,” Drug Product Design and Performance, Smolen and Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J Macromol Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; またLevy et al., 1985, Science 228:190も参照; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al., 1989, J. Neurosurg. 71:105に開示されるポリマー性の材料が持続放出のために使用されることができる。以上の参考文献は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0116】

一定の実施形態において、医薬組成物は約0.0001mg～約100mgの本開示の化合物（例えば約0.0001mg～約10mg、約0.001mg～約10mg、約0.01mg～約10mg、約0.1mg～約10mg、約0.1mg～約5mg、約0.1mg～約4mg、約0.1mg～約3mg、約0.1mg～約2mg、約0.1mg～約1mg、約0.1mg～約0.5mg、約1mg～約10mg、約1mg～約5mg、約5mg～約10mg、約5mg～約20mg、約5mg～約30mg、約5mg～約40mg、約5mg～約50mg、約10mg～約100mg、約20mg～約100mg、約30mg～約100mg、約40mg～約100mg、約50mg～約100mg）

10

20

30

40

50

を含む。対象に対して1日当たりの適切な投薬量は約0.1mg～約10mg、好ましくは約0.1mg～約5mg、約5mg～約10mg、または約1mg～約5mgであることができる。

【0117】

一定の実施形態において、医薬組成物は単位投薬形態に製剤化されることができ、各々の投薬量は約0.0001mg～約10mg、約0.001mg～約10mg、約0.01mg～約10mg、約0.1mg～約10mg、約0.1mg～約5mg、約0.1mg～約4mg、約0.1mg～約3mg、約0.1mg～約2mg、約0.1mg～約1mg、約0.1mg～約0.5mg、約1mg～約10mg、約5mg～約10mg、約5mg～約20mg、約5mg～約30mg、約5mg～約40mg、約5mg～約50mg、約10mg～約100mg、約20mg～約100mg、約30mg～約100mg、約40mg～約100mg、約50mg～約100mgの本開示の化合物を含有する。用語「単位投薬形態」はヒト対象および他の哺乳類に対する単位投薬量として適した物理的に別々の単位をいい、各々の単位は所望の治療効果を生じるように計算された所定量の活性物質を適切な医薬担体と共に含有する。

10

【0118】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は第1の活性成分として1種または複数の本開示の化合物を含み、さらに第2の活性成分を含む。第2の活性成分はJAK1関連疾患（例えば、喘息またはCOPD）を治療するのに有用ないずれかの抗炎症または抗過剰増殖剤であることができる。

20

【0119】

かかる抗過剰増殖剤の例はCancer Principles and Practice of Oncology by V. T. Devita and S. Hellman (editors), 6th edition (Feb. 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishersに見ることができる。当業者はまた、薬物の個々の特性および関連するがんに基づいてどの組合せの薬剤が有用であるか理解することもできよう。

【0120】

抗炎症剤の例は、これらに限定されないが、(1)TNF-阻害剤、例えばレミケードおよびエンブレル；(2)非選択的COX-I/COX-2阻害剤（例えばピロキシカム、ジクロフェナク、プロピオン酸、例えば、ナプロキセン、フルピプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン、フェナム酸、例えばメフェナム酸、インドメタシン、スリンダク、アパゾン、ピラゾロン、例えばフェニルブタゾン、サリチル酸塩、例えばアスピリン）；(3)COX-2阻害剤（例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブおよびエトリコキシブ）；(4)関節リウマチの治療用の他の薬剤、例えば低薬量メトトレキサート、レフルノミド(lefunomide)、シクレソニド、ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、オーラノフィンまたは非経口もしくは経口の金；(5)ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニスト、例えばジレウトン；(6)LTD4受容体アンタゴニスト、例えばザフィルルカスト、モンテルカストおよびブランルカスト；(7)PDE4阻害剤、例えばロフルミラスト；(8)抗ヒスタミン性H1受容体アンタゴニスト、例えばセチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、およびクロルフェニラミン；(9)1-および2-アドレナリン受容体アゴニスト血管収縮剤交感神経様作用剤、例えばプロピルヘキセドリン、フェニレフリン、フェニルプロパノールアミン、プソイドエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、およびエチルノルエピネフリン塩酸塩；(10)抗コリン剤、例えば臭化イプラトロピウム、チオトロピウム臭化物、オキシトロピウム臭化物、アクリジニウム臭化物、グリコピロレート、ピレンゼピン、およびテレンゼピン；(11) - アドレナリン受容体アゴニスト、例えばメタプロテレノール、イソプ

30

40

50

ロテレノール、イソプレナリン、アルブテロール、サルブタモール、ホルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、メシル酸ピトールテロール、およびピルブテロール、またはメチルキサントニン (methylxanthanine)、例えばテオフィリンおよびアミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム；(12) インスリン様成長因子 I 型 (IGF - 1) 模倣物；(13) 全身性副作用が低下した吸入グルココルチコイド、例えばプレドニゾン、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロンアセトニド、プロピオン酸ベクロメタゾン、ブデソニド、プロピオン酸フルチカゾン、シクレソニドおよびモメタゾンフランカルボン酸エステルを含む。

【0121】

好ましくはこの組合せは喘息、COPDまたはアレルギー性鼻炎の治療および/または予防用である。かかる組合せの代表的な例は、式Iの化合物もしくはその薬学的に許容される塩と、Advair (サルメテロールキシナホ酸塩およびプロピオン酸フルチカゾン)、Symbicort (ブデソニドおよびホルモテロールフマル酸塩)、またはDulera (モメタゾンフランカルボン酸エステルおよびホルモテロールフマル酸塩)、サルメテロールもしくはその薬学的に許容される塩 (例えば、サルメテロールキシナホ酸塩)、またはプロピオン酸フルチカゾンの成分との組合せである。

10

【0122】

治療方法

本開示は、有効な量の本開示の1種または複数の化合物、その薬学的に許容される塩または医薬組成物を対象に投与することを含む、JAK1関連疾患を治療する方法を提供する。

20

【0123】

本開示はまたJAK1関連疾患を治療する方法も提供する。一定の実施形態において、方法は有効な量の1種または複数の本開示の化合物、その薬学的に許容される塩または医薬組成物を対象に投与することを含む。

【0124】

本明細書で使用されるとき、用語「JAK1関連疾患」は、その発病もしくは進行または両方がJAK1の発現または活性に関連する疾患をいう。例は、これらに限定されないが、呼吸疾患、自己免疫疾患、過剰増殖性疾患 (例えば、がん) およびその他の疾患を含む。

30

【0125】

JAK1関連疾患は、これらに限定されないが、(1) 呼吸疾患、例えば、喘息、気管支炎、気管支拡張症、珪肺症、塵肺症、急性呼吸促進症候群、慢性好酸球性肺炎、および慢性閉塞性肺疾患 (COPD)；(2) 自己免疫疾患、例えば乾癬、強皮症、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、骨髄線維症、キャッスルマン病、ループス腎炎、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、多発性硬化症、炎症性大腸炎、ベーチェット病、重症筋無力症、1型糖尿病、免疫グロブリン腎症、自己免疫性甲状腺疾患；ならびに(3) 過剰増殖性疾患、例えばがん、例えば、白血病、グリア芽腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管がん、骨肉腫、リンパ腫、肺がん、腺腫、骨髄腫、肝細胞がん、副腎皮質がん、膵がん、乳がん、膀胱がん、前立腺がん、肝がん、胃がん、結腸がん、結腸直腸がん、卵巣がん、子宮頸がん、脳腫瘍、食道がん、骨肉腫、精巣がん、皮膚がん、腎がん、中皮腫、神経芽細胞腫、甲状腺がん、頭頸部がん、食道がん、眼がん、前立腺がん、上咽頭がん、または口腔がんを含む。

40

【0126】

本明細書で使用されるとき、用語「治療」、「治療する」および「治療する」は、本明細書に記載するように、病気もしくは疾患の発病を逆転させ、軽減し、遅らせるか、または、またはその1つまたは複数の症状の進行を阻害することをいう。いくつかの実施形態において、治療は1つまたは複数の症状が出現した後に投与され得る。他の実施形態において、治療は症状のないときに投与されてもよい。例えば、治療は (例えば、症状の履歴を考慮して、および/または遺伝的またはその他の感受性因子を考慮して) 症状の発現の

50

前に影響を受け易い個人に投与され得る。治療はまた、症状が解消された後にも、例えばその再発を防ぎ、または遅らせるために、続けられてもよい。

【0127】

いくつかの実施形態において、本発明により提供される1種または複数の化合物、その薬学的に許容される塩または医薬組成物は非経口経路または非経口以外の経路によって投与される。いくつかの実施形態において、1種または複数の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物もしくは立体異性体または医薬組成物は経口に、腸内に、頬側に、経鼻的に、鼻腔内に、経粘膜的に、表皮に、経皮的に、皮膚に、眼内に (o p h t h a l m i c a l l y)、肺に (p u l m o n a r y)、舌下に、直腸に、経膈的に、局所に、皮下に、静脈内に、筋肉内に、動脈内に、髄腔内に、関節内に、眼窩内に、心臓内に、皮内に、腹腔内に、経気管で、表皮下に、関節腔内に、囊下に、くも膜下に、髄腔内に、または大槽内に投与される。

10

【0128】

本発明により提供される化合物は純粋な形態で、他の活性成分と組み合わせて、または本開示の薬学的組成物の形態で投与されることができる。いくつかの実施形態において、本発明により提供される化合物は必要とする対象に当該技術分野で公知の1種または複数の抗がんまたは抗炎症剤と組み合わせて同時にまたは連続して投与されることができる。かかる組合せの個々の化合物は別々または合わせた医薬組成物として連続してまたは同時に投与され得る。好ましくは、個々の化合物は合わせた医薬組成物として同時に投与される。公知の治療剤の適当な薬量は当業者により容易に理解される。

20

【0129】

いくつかの実施形態において、投与は1日一回、1日二回、1日三回、または2日毎に一回、3日毎に一回、4日毎に一回、5日毎に一回、6日毎に一回、1週に一回行われる。

【0130】

いくつかの実施形態において、本発明により提供される1種または複数の化合物、その薬学的に許容される塩または医薬組成物は経口で投与される。経口投与の場合、所望の目的を達成するいずれの薬量も適当である。いくつかの実施形態において、適切な1日投薬量は約0.001~100mg、好ましくは0.1mg~5g、より好ましくは5mg~1g、より好ましくは10mg~500mgであり、投与は1日一回、1日二回、1日三回、毎日、または1週に3~5日行われる。いくつかの実施形態において、本発明により提供される1種または複数の化合物、その薬学的に許容される塩または医薬組成物の薬量は1日当たり約0.0001mg、好ましくは、0.001mg、0.01mg、0.1mg、0.2mg、0.3mg、0.4mg、0.5mg、0.6mg、0.7mg、0.8mg、0.9mg、1mg、2mg、3mg、4mg、5mg、6mg、7mg、8mg、9mg、10mgの範囲である。

30

【0131】

化合物の使用

一定の実施形態において、本開示は、JAK1関連疾患を治療するための医薬の製造における、本開示の化合物、その薬学的に許容される塩、または医薬組成物の使用を提供する。一定の実施形態において、JAK1関連疾患はがんを含む。

40

【0132】

本開示における化合物および医薬組成物は哺乳類、殊にヒトにおいてJAK1関連疾患のいずれかの発病または進行(発現または活性)の予防または治療に使用されることができる。

【0133】

かかる状況において、本開示はまた、単独または他の成分(例えば第2の活性成分、例えば抗炎症または抗がん剤)と組み合わせた本開示の化合物もしくは医薬組成物で治療するのに適した患者をスクリーニングする方法も提供する。方法は患者由来の組織試料を並べ、患者におけるJAK1の蓄積を検出することを含む。

【実施例】

50

【0134】

以下は本開示の一般的な方法をさらに説明する。本開示の化合物は当技術分野で公知の方法により製造され得る。以下は好ましい本開示の化合物の詳細な製造方法を例証する。しかしながら、以下はいかなる意味でも本開示の化合物の製造方法を限定するものではない。

【0135】

合成実施例

その薬学的に許容される塩を含めて本発明により提供される化合物の合成は実施例中の合成スキームに例示される。本発明により提供される化合物はいずれかの公知の有機合成技術を用いて調製されることができ、数多くの可能な合成経路のいずれかに従って合成されることができ、したがってこれらのスキームは実例となるだけであって、本発明により提供される化合物を調製するのに使用されることができ他の可能な方法を制限することが意味されない。加えて、スキーム中のステップはより良好な説明のためのものであり、適宜変更されることができる。実施例中の化合物の実施形態は研究および潜在的に規制当局への提出の目的で合成された。

10

【0136】

本開示の化合物を調製するための反応は有機合成の当業者により容易に選択されることができる適切な溶媒中で行われることができる。適切な溶媒は反応が行われる温度、例えば溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であることができる温度で出発材料（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であることができる。所与の反応は1種の溶媒または1種より多くの溶媒の混合物中で行われることができる。個々の反応ステップに応じて、個々の反応ステップのための適切な溶媒は熟練者により選択されることができる。

20

【0137】

本開示の化合物の調製は様々な化学基の保護および脱保護を含むことができる。保護および脱保護の必要性、ならびに適当な保護基の選択は当業者により容易に決定されることができる。保護基の化学は、例えば、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出されることができる。

30

【0138】

反応は当技術分野で公知のいずれかの適切な方法に従ってモニターされることができる。例えば、生成物の形成は分光学的手段、例えば核磁気共鳴分光法（例えば¹Hまたは¹³C）、赤外線分光法、分光測光法（例えばUV-可視）、質量分析法により、またはクロマトグラフ法、例えば高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー-質量分析（LCMS）、もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）によりモニターされることができる。化合物は当業者により様々な方法、例えば高性能液体クロマトグラフィー（HPLC）（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization” Karl F. Blom, Brian Glass, Richard Sparks, Andrew P. Combs *J. Comb. Chem.* 2004, 6(6), 874~883）、および順相シリカクロマトグラフィーによって精製されることができる。

40

【0139】

実施例中の化合物の構造は核磁気共鳴（NMR）または/および液体クロマトグラフィー-質量分析法（LC-MS）により特徴付けられる。NMRの化学シフト（ δ ）は10⁻⁶（ppm）の単位で表される。¹H-NMRスペクトルはジメチルスルホキシド-d₆（DMSO-d₆）またはCDCl₃またはCD₃ODまたはD₂Oまたはアセトン-d₆またはCD₃CN（InnochemまたはSigma-AldrichまたはCambridge Isotope Lab., Inc.）中Bruker AVANCE N

50

MR (300 MHz または 400 MHz) 分光計で内部標準としてテトラメチルシランを有する ICON-NMR (Top Spin プログラムコントロールの下) を用いて記録される。

【0140】

MS 測定は陽および陰イオンモードの電ロスプレー源を備えた Shimadzu 2020 質量分析計を用いて行われる。

高性能液体クロマトグラフィー (HPLC) 測定は Shimadzu LC-20AD システムまたは Shimadzu LC-20ADXR システムまたは Shimadzu LC-30AD システムで Shim-pack XR-ODS C18 カラム (3.0 × 50 mm、2.2 μm)、または Ascentis Express C18 カラム (2.1 × 50 mm、2.7 μm)、または Agilent Poroshell HPH-C18 カラム (3.0 × 50 mm、2.7 μm) を用いて行われる。

10

【0141】

薄層クロマトグラフィーは Sinopharm Chemical Reagent Beijing Co., Ltd. および Xinnuo Chemical シリカゲルプレートを用いて実施される。薄層クロマトグラフィー (TLC) に使用されたシリカゲルプレートは 175 ~ 225 μm である。TLC により生成物を分離し精製するのに使用されたシリカゲルプレートは 1.0 mm である。

【0142】

精製されたクロマトグラフィーカラムは担体としてシリカゲル (100 ~ 200、200 ~ 300 または 300 ~ 400 メッシュ、Rushan Shi Shangbang Xincailiao Co., Ltd. または Rushan Taiyang Desiccant Co., Ltd. 等により生産)、またはフラッシュカラム (逆相 C18 カラム 20 ~ 45 μm、Agela Technologies により生産) を Agela Technologies フラッシュシステムで使用する。カラムの大きさは化合物の量に従って調節される。

20

【0143】

本開示の公知の出発材料は当技術分野で公知の方法を用いるかもしくはそれによって合成されることができ、または Alfa Aesar、TCI、Sigma-Aldrich、Bep Pharm、Bide pharmatech、PharmaBlock、Enamine、Innochem および JW & Y Pharm Lab 等から購入されることができ。

30

【0144】

他に規定されない限り、反応は全てアルゴンまたは窒素雰囲気下で行われる。アルゴンまたは窒素雰囲気は反応フラスコが約 1 L の容量のアルゴンまたは窒素バルーンに接続されることを意味する。水素化は通常圧力下で行われる。他に規定されない限り、実施例での反応温度は周囲温度であり、これは 10 ~ 30 である。反応の進行は TLC または / および LC-MS によりモニターされる。反応に使用された溶離剤系はジクロロメタン-メタノール系および石油エーテル-酢酸エチル系を含む。溶媒の容量比は化合物の異なる極性に従って調節される。

40

【0145】

化合物を精製するのに使用されるカラムクロマトグラフィーの溶離系および TLC の溶離剤系はジクロロメタン-メタノール系および石油エーテル-酢酸エチル系を含む。溶媒の容量比は化合物の異なる極性に従って調節される。少量のアルカリ性または酸性の物質 (0.1% ~ 1%)、例えばギ酸、または酢酸、または TFA、またはアンモニアが調節のために加えられることができる。

【0146】

本発明により提供される化合物の合成に使用される化学物質の略語が以下にリストされる：

【0147】

50

【表 2 - 1】

(Boc) ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル	
Brettphos	2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル	
CH ₃ CN	アセトニトリル	
Cs ₂ CO ₃	炭酸セシウム	
DCM	ジクロロメタン	10
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	20
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
K ₂ CO ₃	炭酸カリウム	
LiOH	水酸化リチウム	
MeOH	メタノール	
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン	
Mg(OTf) ₂	トリフルオロメタンスルホン酸マグネシウム	30
MTBE	メチルtert-ブチルエーテル	
Na ₂ CO ₃	炭酸ナトリウム	
NaCl	塩化ナトリウム	
NaHCO ₃	重炭酸ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	40

【 0 1 4 8 】

【表 2 - 2】

Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)
PE	石油エーテル
TEA	トリエチルアミン
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TosMIC	トルエンスルホニルメチルイソシアニド

10

【0149】

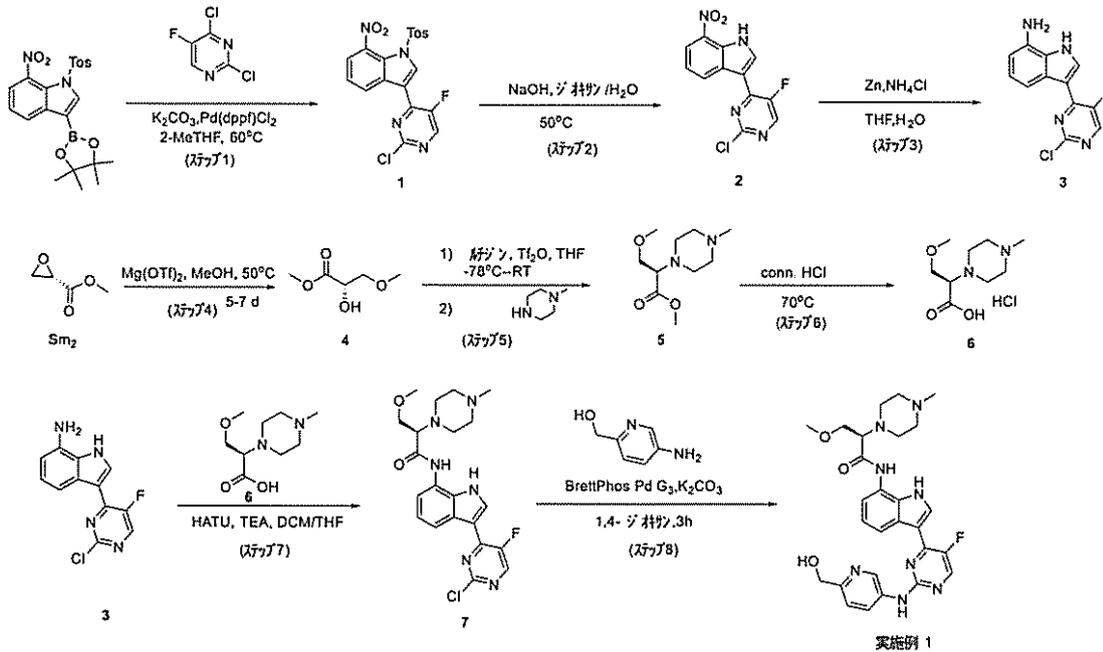
実施例 1

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

20

【0150】

【化6】



30

40

スキーム 1

【0151】

ステップ 1. 3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-7-ニトロ-1-トシル-1H-インドール

1-(4-メチルベンゼンスルホニル)-7-ニトロ-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 (20.00 g、45.219 mmol、1.00 当量) および 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (9.81 g、58.785 mmol、1.30 当量) の 2-メチルテトラヒドロフ

50

ラン (400.00 mL) および水 (4.0 mL) 中の溶液に、 K_2CO_3 (18.69 g、135.205 mmol、2.99 当量) および $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2.95 g、3.618 mmol、0.08 当量) を加えた。15時間60 室素雰 囲気下で撹拌した後、水 (300 mL) の添加により生成物を沈殿させた。沈殿した固体をろ過により集め、PE (1 x 40 mL) で洗浄した。得られた固体を赤外光下で乾燥させて3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼン スルホニル) - 7 - ニトロ - 1H - インドール (16 g、79.19%) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 447.1$ 。 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.40 (3H, s), 7.50 (2H, d), 7.68 (1H, t), 7.98 (3H, d), 8.72-8.85 (2H, m), 9.03 (1H, d).

10

ステップ2 . 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 7 - ニトロ - 1H - インドール

3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 - (4 - メチルベンゼン スルホニル) - 7 - ニトロ - 1H - インドール (7.00 g、15.666 mmol、1.00 当量) の1, 4 - ジオキサン (210.00 mL) 中の溶液に水 (105 mL) 中のNaOH (6.27 g、156.66 mmol、10.0 当量) を加えた。5時間60 で撹拌した後、混合物を2M HClでpH6に酸性化した。沈殿した固体をろ過により集め、PE (1 x 30 mL) で洗浄した。これにより3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 7 - ニトロ - 1H - インドール (4.1 g、89.43%) を暗黄色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 293.0$ 。 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 7.53 (1H, t), 8.13 - 8.40 (2H, m), 8.83 (1H, d), 8.98 (1H, d), 12.82 (1H, s).

20

ステップ3 . 3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - アミン

3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 7 - ニトロ - 1H - インドール (10.00 g、34.171 mmol、1.00 当量) のTHF (400.00 mL) 中溶液に亜鉛粉末 (17.9 g、273.4 mmol、8.0 当量) を加えた。次いで水 (100.00 mL) 中の NH_4Cl (18.3 g、341.7 mmol、10.0 当量) を混合物中に加えた。15時間室温で撹拌した後、得られた混合物をろ過し、ろ過 ケーキをEA (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - アミン (5 g、55.71%) を赤みがかった褐色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 263.1$ 。 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 5.30 (2H, s), 6.48 (1H, dd), 6.96 (1H, t), 7.76 (1H, d), 8.27 (1H, t), 8.62 (1H, d), 11.84 (1H, s).

30

ステップ4 . (2S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパノエート

MeOH (500 mL) 中の(2S) - オキシラン - 2 - カルボン酸メチル (20.00 g、195.907 mmol、1.00 当量) およびニトリフルオロメタンスルホン酸 マグネシウム (18.95 g、58.772 mmol、0.30 当量) の混合物を3日間50 室素雰 囲気下で撹拌した。混合物を室温に放冷し、減圧下で濃縮した。残留物をDCM (350 mL) に溶かし、1 x 300 mLの水で洗浄した。水性層を CH_2Cl_2 / MeOH (10 / 1) (5 x 200 mL) で抽出し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、PE/EtOAc (1 : 1) で溶離して(2S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパノ酸メチル (20.6 g、78.39%) を無色の油状物として得た。 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 3.41 (3H, s), 3.63 - 3.78 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.33 (1H, t), 5.56 (1H, d).

40

ステップ5 . (R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパノエート

(2S) - 2 - ヒドロキシ - 3 - メトキシプロパノ酸メチル (8.00 g、59.643 mmol、1.00 当量) および2, 6 - ルチジン (9.73 mL、90.761 mm

50

0.1、1.4当量)のDCM(150.00mL)中撹拌した溶液に-78 窒素雰囲気下でトリフルオロメタンスルホン酸トリフルオロメタンスルホニル(21.88g、77.536mmol、1.3当量)を滴下して加えた。得られた混合物を1時間室温窒素雰囲気下で撹拌した。上記混合物に10分かけて0 で1-メチルピペラジン(12.55g、125.293mmol、2.10当量)を滴下して加えた。得られた混合物をさらに15時間室温で撹拌した。反応を室温で水(150mL)の添加によりクエンチし、CH₂Cl₂(3×150mL)で抽出した。合わせた有機層を無水MgSO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EtOAc(10:1~0:1)で溶離して(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸メチル(12g、93.03%)を褐色の油状物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=217.3。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.35(3H, s), 2.57(4H, s), 2.73(4H, t), 3.37(3H, s), 3.40-3.52(1H, m), 3.65(1H, dd), 3.69-3.79(4H, m).

10

ステップ6. (R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸

(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸メチル(10.00g、46.236mmol、1.00当量)のconc.HCl(37.97mL、1041.355mmol、10.00当量、37%)中溶液を30時間70 窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をiPrOH(150mL)に溶かした。得られた混合物を真空下で濃縮し、再度溶かし、3回濃縮して(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸塩酸塩(11g、99.66%)を得、直接次のステップに使用した。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=203.1。

20

【0152】

ステップ7. (R)-N-(3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

DCM(280.00mL)およびTHF(140.00mL)中の(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパン酸二塩酸塩(17.29g、62.816mmol、1.50当量)、HATU(16.72g、43.972mmol、1.05当量)および3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-アミン(11.00g、41.878mmol、1.00当量)の撹拌した混合物に0 窒素雰囲気下でTEA(23.28mL、230.097mmol、4.00当量)を滴下して加えた。得られた混合物を2時間25 窒素雰囲気下で撹拌した。反応をsat.NaHCO₃(水溶液)(150mL)の添加によりクエンチした。得られた混合物をCH₂Cl₂(2×150mL)で抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、CH₂Cl₂/MeOH(15:1)で溶離した。粗製生成物をヘキサン/EtOAc(3:1)により洗浄して(2R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(7.8g、41.68%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=447.3。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 1.25(3H, s), 2.46(3H, s), 2.70-2.90(8H, m), 3.54-3.91(3H, m), 7.25(1H, t), 7.57(1H, dd), 8.28-8.52(2H, m), 8.73(1H, d), 9.99(1H, s), 11.81(1H, s).

30

40

ステップ8 (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例1)

40mLのバイアルに、(2R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラ

50

ジン - 1 - イル) プロパンアミド (2 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 4 4 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量)、ならびに 1 , 4 - ジオキサン (1 5 . 0 0 m L) 中の (5 - アミノピリジン - 2 - イル) メタノール (8 3 . 3 3 m g 、 0 . 6 7 1 m m o l 、 1 . 5 0 当量)、B r e t t P h o s P d G ₃ (4 0 . 5 7 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l 、 0 . 1 当量)、K ₂ C O ₃ (1 2 3 . 7 0 m g 、 0 . 8 9 5 m m o l 、 2 当量) を室温で加えた。次いで混合物を 7 0 室素雰囲気下で 3 時間攪拌した。得られた混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を P r e p - H P L C により次の条件 (カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム 3 0 × 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % N H ₃ H ₂ O) 、移動相 B : A C N ; 流量 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 2 5 % B ~ 4 0 % B 、 7 分 ; 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R t : 5 . 7 7 分) で精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (3 0 m g 、 1 2 . 5 4 %) を白色の固体として得た。L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 5 3 5 . 4 。¹H-NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 2.14 (3 H , s) , 2.36 (4 H , s) , 2.63 (2 H , s) , 2.73 (2 H , s) , 3.30 (3 H , s) , 3.49-3.86 (1 H , t) , 3.67 (1 H , dd) , 3.79 (1 H , dd) , 4.52 (2 H , d) , 5.28 (1 H , t) , 7.13 (1 H , t) , 7.39 (1 H , d) , 7.53 (1 H , d) , 8.22 (2 H , dd) , 8.49 (2 H , dd) , 8.78 (1 H , d) , 9.65 (1 H , s) , 9.86 (1 , H s) , 11.47 (1 H , s) .

10

20

表中の以下の実施例は実施例 1 に述べた類似の方法により合成される。

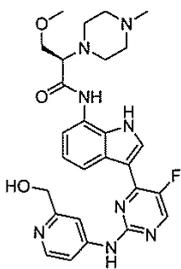
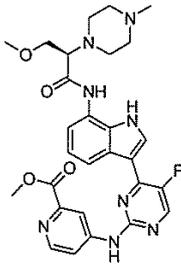
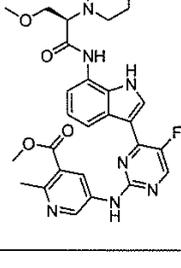
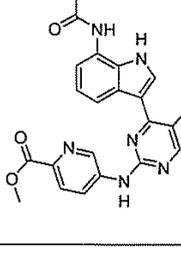
【 0 1 5 3 】

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例番号	構造	LCMS [M+H] ⁺	¹ H NMR
2		535.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.54 - 2.68 (2H, m), 2.73 (2H, d), 3.28 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.50 (2H, d), 5.30 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.85 (1H, d), 8.26 (2H, t), 8.54 (1H, d), 8.62 (1H, dd), 9.86 (1H, s), 10.01 (1H, s), 11.50 (1H, s).
4		563.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.54 - 2.69 (2H, m), 2.69 - 2.84 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.66 (1H, dd), 3.73 - 3.93 (4H, m), 7.16 (1H, t), 7.56 (1H, d), 8.04 (1H, dd), 8.28 (1H, s), 8.43 - 8.51 (2H, m), 8.54 - 8.68 (2H, m), 9.91 (1H, s), 10.28 (1H, s), 11.63 (1H, s)
7		577.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.66 (5H, s), 2.70 - 2.84 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.50 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.80 (4H, s), 7.10 (1H, t), 7.53 (1H, d), 8.18 - 8.32 (1H, m), 8.37 - 8.58 (2H, m), 8.69 (1H, d), 8.94 (1H, d), 9.84 (2H, d), 11.50 (1H, s)
12		563.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.62 (2H, d), 2.69 - 2.80 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.50 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.74 - 3.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 7.18 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.43 - 8.64 (3H, m), 8.98 (1H, d), 9.87 (1H, s), 10.20 (1H, s), 11.54 (1H, s).

【 0 1 5 4 】

10

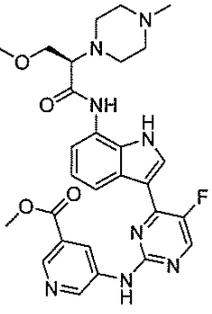
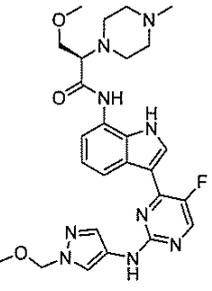
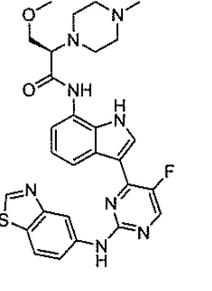
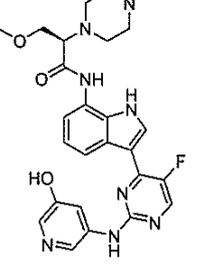
20

30

40

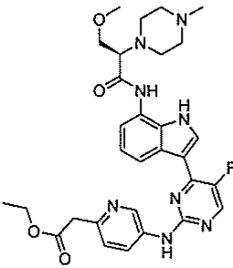
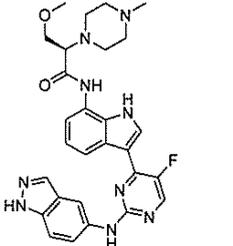
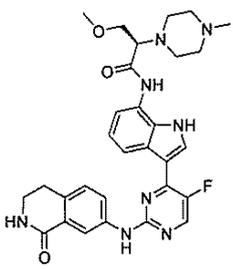
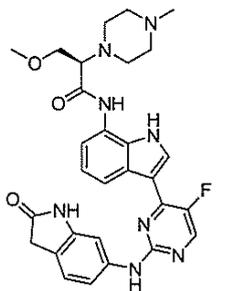
50

【表 3 - 2】

21		563.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.65 (2H, d), 2.69 - 2.84 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 3.87 (3H, s), 7.14 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.28 (1H, s), 8.48 - 8.60 (2H, m), 8.70 (1H, d), 8.79 - 8.86 (1H, m), 9.16 (1H, d), 9.87 (1H, s), 9.99 (1H, s), 11.53 (1H, s)	10
23		538.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.56 - 2.69 (2H, m), 2.70 - 2.84 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 5.35 (2H, s), 7.16 (1H, t), 7.56 (1H, s), 7.64 (1H, d), 8.11 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.41 (1H, d), 8.54 (1H, s), 9.45 (1H, s), 9.87 (1H, s), 11.45 (1H, s)	20
26		561.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.12 (3H, s), 2.44 (4H, s), 2.62 (2H, d), 2.71 - 2.76 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.64 - 3.69 (1H, m), 3.76 - 3.81 (1H, m), 7.11 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.78 - 7.81 (1H, m), 8.03 (1H, d), 8.24 (1H, t), 8.49 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.69 (1H, d), 9.34 (1H, s), 9.76 (1H, s), 9.85 (1H, s), 11.48 (1H, s)	30
28		521.2	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.64 (2H, d), 2.74 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 7.15 (1H, t), 7.54 (1H, dd), 7.77 (2H, dd), 8.24 (1H, m), 8.38 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.58 (1H, dd), 9.62 (1H, s), 9.73 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.48 (1H, m)	40

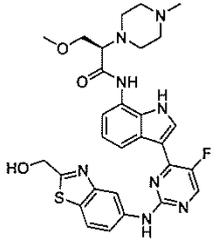
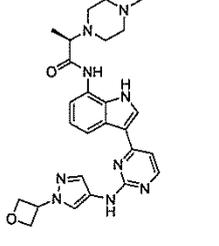
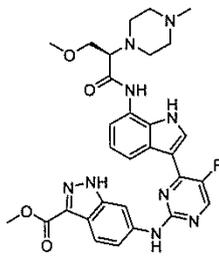
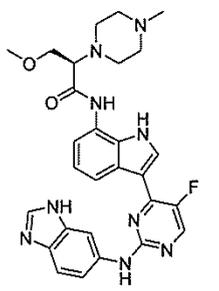
【 0 1 5 5 】

【表 3 - 3】

31		591.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.20 (3H, t), 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.64 (2H, s), 2.76 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.76 - 3.85 (3H, m), 4.11 (2H, q), 7.16 (1H, t), 7.30 (1H, d), 7.56 (1H, d), 8.18 - 8.28 (2H, m), 8.47 (1H, d), 8.54 (1H, d), 9.70 (1H, s), 9.89 (1H, s), 11.52 (1H, s).	10
32		544.4	¹ H-NMR (300 MHz, MeOD-d ₄) δ 2.34 (3H, s), 2.65 (4H, d), 2.88 (4H, d), 3.43 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.85-3.89 (1H, m), 3.94 - 3.97 (1H, m), 7.02 (1H, t), 7.15 (1H, m), 7.56 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.20 (3H, m), 8.56 (1H, d)	20
35		573.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.12 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.61 (2H, d), 2.74 (2H, t), 2.85 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.35 - 3.38 (2H, m), 3.49 (1H, t), 3.64 - 3.69 (1H, m), 3.76 - 3.81 (1H, m), 7.11 (1H, t), 7.21 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.89 (2H, t), 8.21 (2H, t), 8.43 (1H, d), 8.56 (1H, d), 9.61 (1H, s), 9.84 (1H, s), 11.48 (1H, s)	20
37		559.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.64 (2H, s), 2.71 - 2.82 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.52 (1H, t), 3.63 - 3.74 (1H, m), 3.75 - 3.87 (1H, m), 7.05 - 7.22 (2H, m), 7.28 - 7.37 (1H, m), 7.39 - 7.44 (1H, m), 7.55 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.61 (1H, d), 9.51 (1H, s), 9.89 (1H, s), 10.37 (1H, s), 11.50 (1H, s).	30

【 0 1 5 6 】

【表 3 - 4】

38		591.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.56 - 2.68 (2H, m), 2.74 (2H, d), 3.30 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.84 (2H, d), 6.19 (1H, t), 7.11 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.48 (2H, dd), 8.59 (1H, d), 9.78 (2H, d), 11.47 (1H, s).
43		502.3	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 1.3 (3H, d), 2.2 (3H, s), 2.4 (4H, s), 2.6 (2H, s), 2.6 (2H, s), 3.3 - 3.4 (1H, m), 4.9 - 5.0 (4H, m), 5.6 (1H, p), 7.1 (1H, t), 7.2 (1H, d), 7.4 (1H, d), 7.7 (1H, s), 8.1 (1H, s), 8.3 (2H, dd), 8.4 (1H, s), 9.3 (1H, s), 9.7 (1H, s), 11.4 (1H, d).
44		602.5	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.64 (2H, d), 2.70 - 2.84 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 3.93 (3H, s), 7.15 (1H, t), 7.50 - 7.60 (2H, m), 7.96 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.65 (1H, d), 9.87 (2H, d), 11.51 (1H, s), 13.65 (1H, s)
45		544.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 2.20 (3H, s), 2.44 (3H, s), 2.65 (2H, d), 2.72 - 2.86 (2H, m), 3.28 (4H, s), 3.56 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.33 (2H, q), 7.18 (1H, t), 7.48 (1H, dd), 7.59 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.55 - 8.68 (2H, m), 9.06 (1H, d), 10.00 (1H, s), 10.19 (1H, s), 11.77 (1H, s).

【 0 1 5 7 】

10

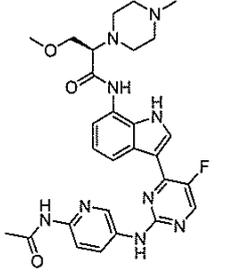
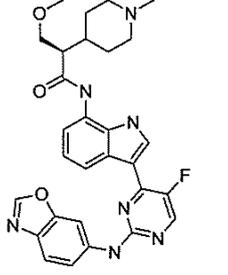
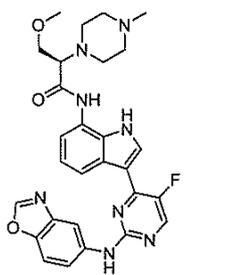
20

30

40

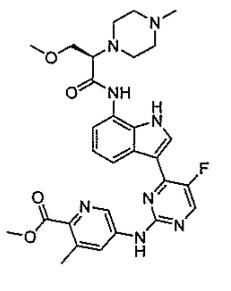
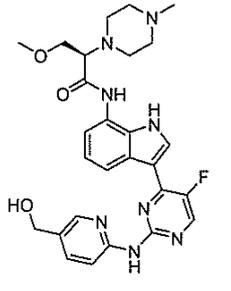
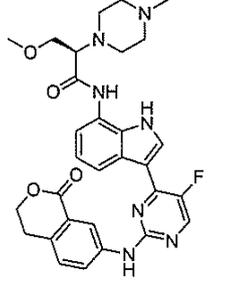
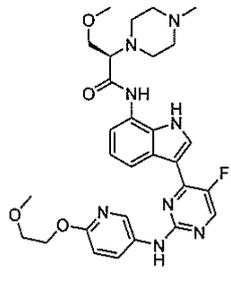
50

【表 3 - 5】

47		561.2	¹ H-NMR (400 MHz, MeOD-d ₄) δ 2.34 (3H, s), 2.62 (4H, s), 2.84 (2H, s), 2.94 (2H, s), 3.44 (3H, s), 3.53 (1H, d), 3.86 (1H, d), 3.95-3.97 (1H, m), 7.18 (2H, dt), 7.71 (1H,d), 8.00 (1H, d), 8.21 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.68 (1H, d), 8.81 (1H, d), 9.10 (1H, s).	10
48		562.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.09 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.18 (4H, s), 2.71 (4H, d), 3.53 (3H, t), 3.69 (2H, d), 3.81 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.12 (1H, d), 8.25 (1H, m), 8.47 (2H, m), 8.68 (1H, d), 9.59 (1H, s), 9.88 (1H, s), 10.39 (1H, s), 11.49 (1H, s)	20
50		545.2	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.65 (2H, s), 2.77 (2H, d), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 7.14 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.61 - 7.78 (2H, m), 8.27 (1H, d), 8.45 (1H, d), 8.51 (1H, d), 8.60 (2H, d), 9.86 (2H, d), 11.51 (1H, s)	30
51		545.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.63 (2H, d), 2.74 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.70 (2H, d), 8.24 (1H, d), 8.34 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.68 (1H, s), 9.66 (1H, s), 9.87 (1H, s), 11.48 (1H, s).	40

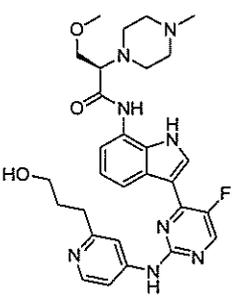
【 0 1 5 8 】

【表 3 - 6】

57		577.4	¹ H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 2.40 (3H, s), 2.59 - 2.66 (4H, m), 2.70 (3H, s), 2.82 (2H, s), 2.95 (2H, s), 3.34 - 3.43 (4H, m), 3.87 (1H, dd), 3.97 (1H, dd), 4.00 (3H, s), 6.86 (1H, d), 7.22 (1H, t), 7.45 (1H, s), 8.14 (1H, t), 8.31 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.53 - 8.59 (2H, m), 9.94 (1H, s), 11.51 (1H, s)	10
59		535.3	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.55 - 2.67 (2H, m), 2.73 (2H, q), 3.30 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.66 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.47 (2H, d), 5.18 (1H, d), 7.11 (1H, t), 7.54 (1H, dd), 7.68 (1H, dd), 8.17 (1H, d), 8.24 (2H, t), 8.46 (1H, d), 8.65 - 8.74 (1H, m), 9.90 (2H, s), 11.51 (1H, s).	20
64		574.4	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.16 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.64 (2H, s), 2.70 - 2.87 (2H, m), 3.02 (2H, t), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 4.52 (2H, t), 7.14 (1H, t), 7.36 (1H, d), 7.55 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 8.22 - 8.37 (1H, m), 8.40 (1H, d), 8.49 (1H, d), 8.58 (1H, d), 9.82 (2H, d), 11.51 (1H, s)	30
65		579.4	¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.64 (2H, d), 2.75 (2H, d), 3.33 (2H, s), 3.32 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.63 - 3.74 (3H, m), 3.80 (1H, dd), 4.32 - 4.41 (2H, m), 6.84 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.06 (1H, dd), 8.23 (1H, d), 8.37 - 8.51 (3H, m), 9.41 (1H, s), 9.87 (1H, s), 11.48 (1H, s)	40

【 0 1 5 9 】

【表 3 - 7】

77		¹ H-NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 1.68 - 1.92 (32H, m), 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.54 - 2.81 (6H, m), 3.28 (3H, s), 3.38 - 3.56 (3H, m), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.50 (1H, s), 7.17 (1H, t), 7.55 (2H, td), 7.71 (1H, d), 8.16 - 8.33 (2H, m), 8.46 - 8.65 (2H, m), 9.89 (2H, d), 11.52 (1H, s).
----	---	--

10

【0160】

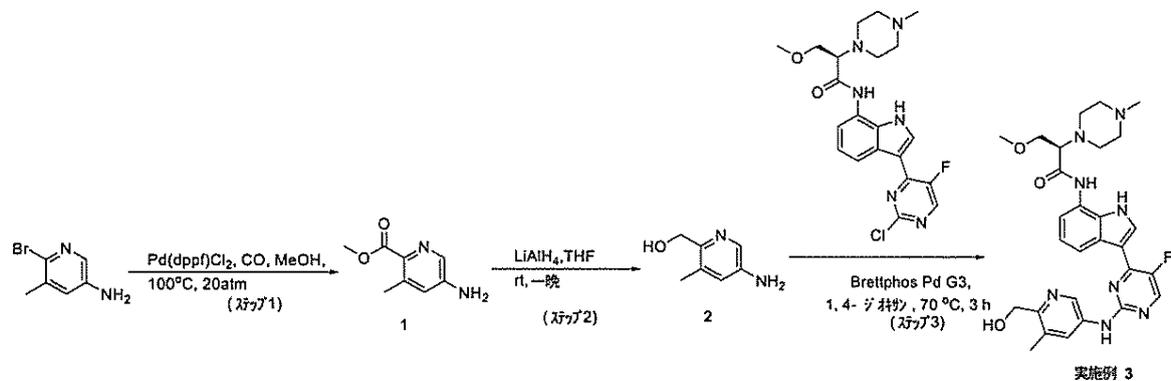
実施例 3

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0161】

【化 7】

20



30

スキーム 3

【0162】

ステップ 1. 5-アミノ-3-メチルピコリン酸塩メチル

6-ブロモ-5-メチルピリジン-3-アミン (2000.00 mg, 10.693 mmol, 1.00 当量) および Pd(dppf)Cl₂ (1564.80 mg, 2.139 mmol, 0.20 当量) の MeOH (20.00 mL) 中混合物を一晩 100 20 atm の一酸化炭素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 20:1) により精製して 5-アミノ-3-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (280 mg, 15.76%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI), [M+H]⁺ = 167.3。

40

【0163】

ステップ 2. (5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)メタノール

5-アミノ-3-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (200.00 mg, 1.204 mmol, 1.00 当量) および LiAlH₄ (137.03 mg, 3.610 mmol, 3.00 当量) の THF (20.00 mL) 中混合物を一晩室温の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを THF (2 × 5 mL) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮した。粗製の生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用し

50

た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 139.3。

【0164】

ステップ3. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例3)

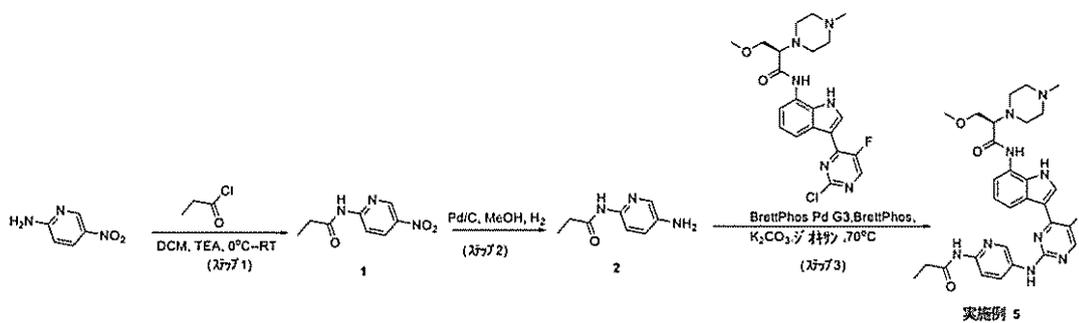
ジオキサン(20.00 mL)中(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(200.00 mg、0.448 mmol、1.00当量)および(5-アミノ-3-メチルピリジン-2-イル)メタノール(92.75 mg、0.671 mmol、1.50当量)の攪拌した混合物にBrettPhos Pd G3(81.13 mg、0.090 mmol、0.20当量)およびCs₂CO₃(437.43 mg、1.343 mmol、3.00当量)を少しずつ70 窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物(50 mg)をPrep-HPLCにより次の条件(カラム: XBridge Prep OBD C₁₈カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 18 B~38 B、7分; 254; 220 nm; RT1: 6.80)で精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(15 mg、6.11%)を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 549.4。¹H-NMR(400 Hz, メタノール-d₄) 2.33(3H, s), 2.43(3H, s), 2.60(4H, s), 2.83(2H, s), 2.92(2H, s), 3.43(3H, s), 3.51(1H, t), 3.85(1H, dd), 3.94(1H, dd), 4.72(2H, s), 7.16-7.23(2H, m), 8.17(1H, d), 8.20-8.24(1H, m), 8.29(1H, d), 8.62(2H, dd).

実施例5

(R)-N-(3-[5-フルオロ-2-[(6-プロパンアミドピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0165】

【化8】



スキーム5

【0166】

ステップ1. N-(5-ニトロピリジン-2-イル)プロパンアミド

40 mLのバイアルに、5-ニトロピリジン-2-アミン(800.00 mg、5.751 mmol、1.00当量)、および塩化プロパノイル(691.67 mg、7.476 mmol、1.30当量)、TEA(1454.78 mg、14.377 mmol、2.5当量)、DCM(20.00 mL)を室温で加えた。次いで混合物を0 窒素雰囲気

気下で3時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮してN-(5-ニトロピリジン-2-イル)プロパンアミド(145mg、12.92%)を淡黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=196.0。

【0167】

ステップ2. N-(5-アミノピリジン-2-イル)プロパンアミド

100mLのバイアルにN-(5-ニトロピリジン-2-イル)プロパンアミド(100.00mg、0.512mmol、1.00当量)、およびPd/C(5.45mg、0.051mmol、0.10当量)、MeOH(15.00mL)を室温に加えた。次いで混合物を0のH₂雰囲気下で3時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをDCM(3×20mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮してN-(5-アミノピリジン-2-イル)プロパンアミド(35mg、41.35%)を淡黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=166.2。

【0168】

ステップ3. (R)-N-(3-[5-フルオロ-2-[(6-プロパンアミドピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例5)

40mLのバイアルに(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(180.00mg、0.403mmol、1.00当量)、およびN-(5-アミノピリジン-2-イル)プロパンアミド(99.80mg、0.604mmol、1.50当量)、BrettPhosPdG₃(36.51mg、0.040mmol、0.1当量)、K₂CO₃(111.33mg、0.806mmol、2当量)、ジオキサン(20.00mL)を室温に加えた。次いで混合物を70の窒素雰囲気下で3時間攪拌した。得られた混合物をEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物をPrep-HPLCにより次の条件(カラム:XBridgePrepOBD C18カラム30×150mm、5μm;移動相A:水(0.05%NH₃·H₂O)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:25%B~40%B、7分;254/220nm;Rt:5.77分)で精製して(R)-N-(3-[5-フルオロ-2-[(6-プロパンアミドピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(30mg、12.94%)を淡黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=576.4。¹H-NMR(300MHz,DMSO-d₆) 1.07(3H,t),2.13(3H,s),2.37(6H,dd),2.54-2.66(2H,m),2.73(2H,q),3.32(3H,s),3.49(1H,t),3.66(1H,dd),3.79(1H,dd),7.11(1H,t),7.52(1H,d),7.97-8.17(2H,m),8.22(1H,d),8.45(2H,dd),8.66(1H,d),9.54(1H,s),9.85(1H,s),10.27(1H,s),11.47(1H,s)。

実施例6

2-[4-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]安息香酸メチルの調製

【0169】

10

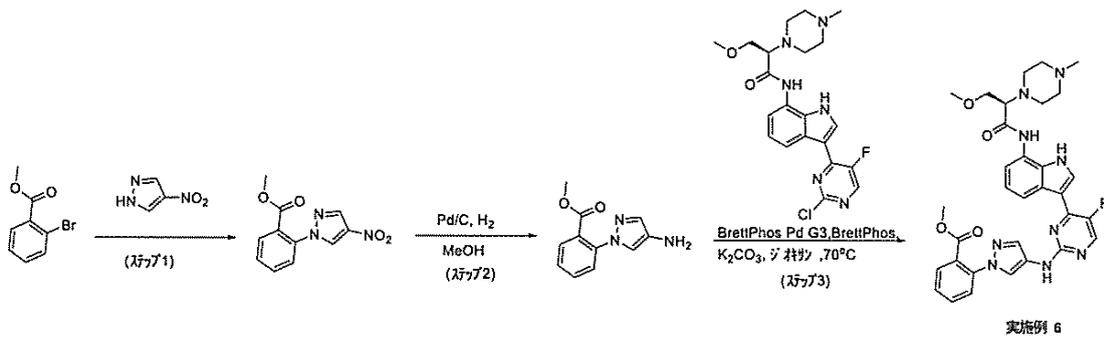
20

30

40

50

【化9】



10

スキーム6

【0170】

ステップ1. 2-(4-ニトロピラゾール-1-イル)安息香酸メチル

ジオキサン(30.00 mL)中の2-プロモ安息香酸メチル(7.61 g、35.374 mmol、2.00当量)および4-ニトロピラゾール(2.00 g、17.687 mmol、1.00当量)の混合物にCs₂CO₃(17288.54 mg、53.062 mmol、3.00当量)、(1S, 2S)-N1, N2-ジメチルシクロヘキサン-1, 2-ジアミン(1509.56 mg、10.612 mmol、0.60当量)およびCuI(1347.41 mg、7.075 mmol、0.40当量)を加えた。一晩110の窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをDCM(3×20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EtOAc(3:1)で溶離して2-(4-ニトロピラゾール-1-イル)安息香酸メチル(410 mg、9.38%)を白色の固体として得た。¹H NMR(300 MHz, CDCl₃-d₁) 3.79(3H, s), 7.50-7.53(1H, m), 7.60-7.64(1H, m), 7.67-7.73(1H, m), 8.00-8.02(1H, m), 8.26(1H, s), 8.41-8.47(1H, m).

20

ステップ2. 2-(4-アミノピラゾール-1-イル)安息香酸メチル

50 mLの丸底フラスコにMeOH(25.00 mL)中の2-(4-ニトロピラゾール-1-イル)安息香酸メチル(410.00 mg、1.659 mmol、1.00当量)およびPd/C(353.00 mg、3.317 mmol、2.00当量)を室温で加えた。得られた混合物を2時間室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをMeOH(3×10 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果、2-(4-アミノピラゾール-1-イル)安息香酸メチル(360 mg、79.3%)を黒色の油状物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=218.2。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃-d) 3.79(3H, s), 7.32-7.49(4H, m), 7.53-7.57(1H, m), 7.73-7.76(1H, m).

30

ステップ3. 2-[4-[[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]安息香酸メチル(実施例6)

ジオキサン(10.00 mL)中の2-(4-アミノピラゾール-1-イル)安息香酸メチル(94.78 mg、0.436 mmol、1.5当量)および(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(130.00 mg、0.291 mmol、1.00当量)の混合物にBrettPhos Pd G₃(26.37 mg、0.029 mmol、0.10当量)、BrettPhos(15.61 mg、0.029 mmol、0.10当量)およびCs₂CO₃(284.33 mg、0.873 mmol、3.00当量)を加えた。2時間80の窒素雰囲気下で撹拌した

40

50

後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (50 mg) を Prep-HPLC により次の条件 (カラム: CHIRALPAK IC-3, 4.6 x 50 mm, 3 μm; 移動相 A: (Hex: DCM = 3:1) (0.1% DEA): EtOH = 50:50、流量: 1.5 mL/分) で精製して 2-[4-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピラゾール-1-イル]安息香酸メチル (実施例 6) (7 mg, 3.80%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 628.3。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.17 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.65 (4H, s), 2.75 (3H, s), 3.49 - 3.54 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.71 (1H, d), 3.78 - 3.84 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.42 - 7.58 (2H, m), 7.68 (3H, d), 7.83 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.47 - 8.48 (1H, m), 9.61 (1H, s), 9.87 (1H, s), 11.46 (1H, s).

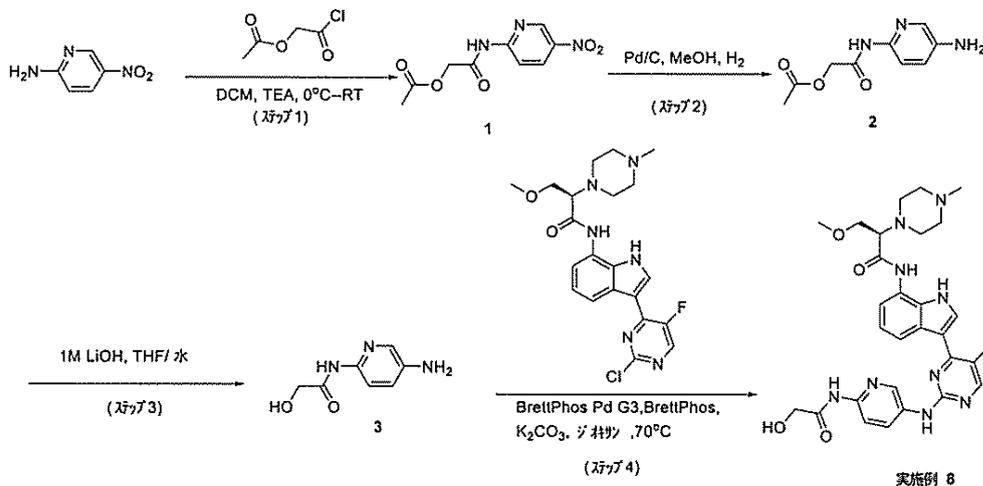
10

実施例 8

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(2-ヒドロキシアセトアミド)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0171】

【化10】



20

30

スキーム 8

【0172】

ステップ 1. 酢酸 2-((5-ニトロピリジン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチルの調製

40

DCM (20.00 mL) 中の 5-ニトロピリジン-2-アミン (500.00 mg, 3.594 mmol, 1.00 当量) および TEA (909.24 mg, 8.985 mmol, 2.50 当量) の攪拌した混合物に酢酸 2-クロロ-2-オキソエチル (736.07 mg, 5.391 mmol, 1.50 当量) を室温の窒素雰囲気下で滴下して加えた。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (3 x 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) により精製して酢酸 [(5-ニトロピリジン-2-イル)カルバモイル]メチル (300 mg, 34.90%) を黄褐色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 240.3。

【0173】

50

ステップ 2 . 酢酸 2 - ((5 - アミノピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチルの調製

MeOH (20 . 00 mL) 中の酢酸 [(5 - ニトロピリジン - 2 - イル) カルバモイル] メチル (300 . 00 mg、1 . 254 mmol、1 . 00 当量) および Pd / C (26 . 70 mg、0 . 251 mmol、0 . 20 当量) の攪拌した混合物に室温で H₂ 雰囲気下で。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して酢酸 [(5 - アミノピリジン - 2 - イル) カルバモイル] メチル (250 mg、95 . 28%) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 210 . 3。

【 0174 】

10

ステップ 3 . N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミドの調製

THF (18 . 00 mL) および水 (6 . 00 mL) 中の酢酸 [(5 - アミノピリジン - 2 - イル) カルバモイル] メチル (250 . 00 mg、1 . 195 mmol、1 . 00 当量) および LiOH . H₂O (250 . 73 mg、5 . 975 mmol、5 . 00 当量) の攪拌した混合物に少しずつ室温で窒素雰囲気下に。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) により精製して N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (100 mg、35 . 13%) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 168 . 1。

20

【 0175 】

ステップ 4 . (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((5 - ヒドロキシ - 6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 8) の調製

ジオキサン (15 . 00 mL) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - ヒドロキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (150 . 00 mg、0 . 347 mmol、1 . 00 当量) および N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシアセトアミド (86 . 89 mg、0 . 520 mmol、1 . 50 当量) の攪拌した混合物に Brett Phos Pd G₃ (31 . 41 mg、0 . 035 mmol、0 . 10 当量)、K₂CO₃ (95 . 78 mg、0 . 693 mmol、2 . 00 当量) および Brett Phos (37 . 20 mg、0 . 069 mmol、0 . 20 当量) を 70 の窒素雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) により精製して粗製の生成物 (100 mg) を得、これを次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0 . 05% NH₃ · H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 31% B ~ 45% B、7 分 ; 254 / 220 nm ; Rt : 6 . 30 分) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (2 - ヒドロキシアセトアミド) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (25 . 1 mg、12 . 45%) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 578 . 4。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.64 (2H, d), 2.75 (2H, d), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 4.05 (2H, d), 5.75 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.54 (1H, d), 8.07 (1H, d), 8.14 - 8.30 (2H, m), 8.40 - 8.57 (2H, m), 8.64 - 8.76 (1H, m), 9.56 (1H, s), 9.64 (1H, s), 9.87 (1H, s), 11.49 (1H, s)。

30

40

実施例 9 / 29

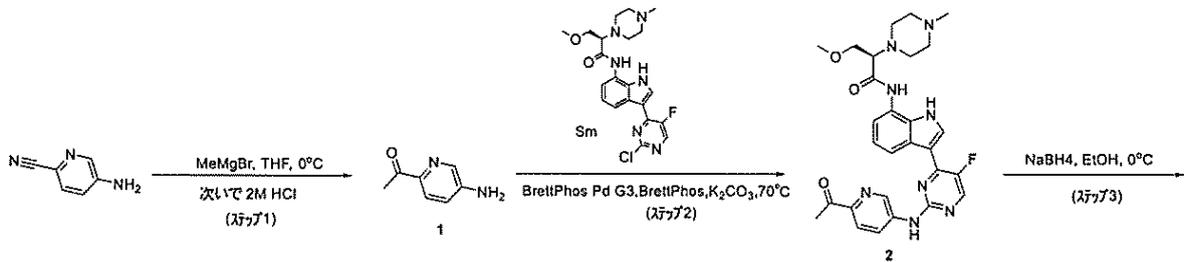
(R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((6 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン

50

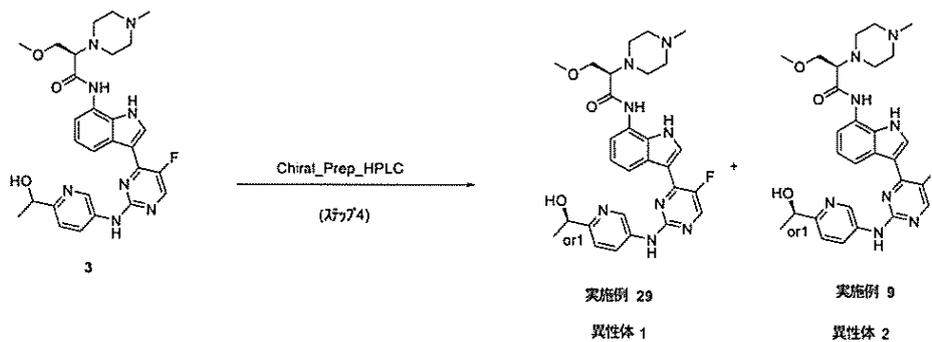
- 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 9 異性体 2 および実施例 29 異性体 1) の調製

【 0 1 7 6 】

【 化 1 1 】



10



20

スキーム 9/29

【 0 1 7 7 】

ステップ 1 . 1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) エタン - 1 - オン

THF (35 . 00 mL) 中の 5 - アミノピリジン - 2 - カルボニトリル (800 mg 、 6 . 716 mmol 、 1 . 00 当量) の攪拌した溶液にプロモ (メチル) マグネシウム (7 . 83 mL 、 23 . 490 mmol 、 3 . 50 当量) を 0 の窒素雰囲気下で滴下して加えた。得られた混合物を 2 時間 0 の窒素雰囲気下で攪拌した。反応を 2 M HCl (水溶液) により 0 でクエンチした。得られた混合物を 4 時間室温で攪拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH 8 に塩基性化した。得られた混合物を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 50 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE / EtOAc (1 : 1) で溶離して 1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) エタノン (550 mg 、 60 . 15 %) を淡褐色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H]⁺ = 137 . 1 . ¹H-NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 2.66 (3H, s) , 4.15 (2H, d) , 7.01 (1H, dd) , 7.93 (1H, d) , 8.08 (1H, d) .

30

40

ステップ 2 . (R) - N - (3 - (2 - ((6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (220 . 00 mg 、 0 . 492 mmol 、 1 . 00 当量) 、 BrettPhos Pd G3 (44 . 62 mg 、 0 . 049 mmol 、 0 . 10 当量) 、 BrettPhos (26 . 42 mg 、 0 . 049 mmol 、 0 . 10 当量) 、 K₂CO₃ (136 . 07 mg 、 0 . 985 mmol 、 2 . 00 当量) および 1 - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) エタノン (100 . 54 mg 、 0 . 738 mmol 、 1 . 50 当量) の 1 , 4 - ジオキ

50

サン (10 . 00 mL) 中混合物を 3 時間 80 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを CH_2Cl_2 (2 × 5 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH_2Cl_2 / MeOH 8 : 1) により精製して (R) - N - (3 - [2 - [(6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (200 mg、74 . 33 %) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 547 . 5。

【 0178 】

ステップ 3 . (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((6 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド

10

MeOH (10 . 00 mL) 中の (R) - N - (3 - [2 - [(6 - アセチルピリジン - 3 - イル) アミノ] - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (200 . 00 mg、0 . 366 mmol、1 . 00 当量) の撹拌した溶液に NaBH_4 (41 . 53 mg、1 . 098 mmol、3 . 00 当量) を 0 の窒素雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を 1 時間 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。反応を水 / 氷の添加によりクエンチした。得られた混合物を CH_2Cl_2 (3 × 15 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水の Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (180 mg) を次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 23 B ~ 43 B、7 分) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (120 mg、59 . 78 %) を白色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 549 . 0。

20

【 0179 】

ステップ 4 . (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((6 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 29 / 9)

30

粗製の生成物 (100 mg) を次の条件 (カラム : CHIRALPAK IC、2 × 25 cm、5 μm ; 移動相 A : Hex : DCM = 1 : 1 (10 mM NH_3 - MeOH) - HPLC、移動相 B : IPA - HPLC ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 20 B ~ 20 B、19 分 ; 254 / 220 nm ; RT1 : 14 . 362 ; RT2 : 16 . 774 ; 注入容量 : 0 . 3 mL ; 実行の回数 : 10) の Chiral - Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([6 - [(1 R) - 1 - ヒドロキシエチル] ピリジン - 3 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 29) (異性体 1、40 mg、40 . 00 %) を白色の固体として得た。LCMS m / z (ESI)、[M + H] ⁺ = 549 . 4。¹H-NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 1.38 (3H, d), 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.63 (2H, s), 2.68 - 2.84 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 4.60 - 4.78 (1H, m), 5.23 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.09 - 8.29 (2H, m), 8.45 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.78 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

40

(R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([6 - [1 - ヒドロキシエチル] ピリジン - 3 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 9) (異性体 2、45 mg、44 . 55 %) を白色の固体として得た、LCMS : m / z (ESI)、

50

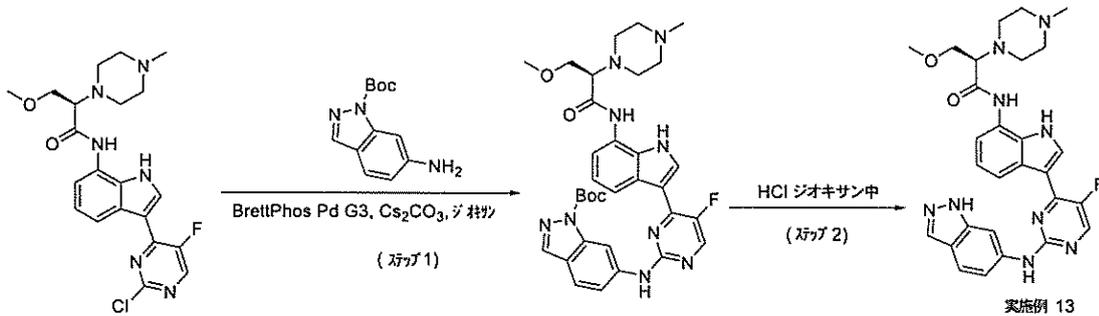
[M + H] ⁺ = 549.4。 ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 1.38 (3H, d), 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.63 (2H, s), 2.68 - 2.84 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 4.60 - 4.78 (1H, m), 5.23 (1H, d), 7.14 (1H, t), 7.44 (1H, d), 7.54 (1H, d), 8.09 - 8.29 (2H, m), 8.45 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.78 (1H, s), 9.63 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.48 (1H, s)。

実施例 13

(R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【 0 1 8 0 】

【 化 1 2 】



スキーム 13

【 0 1 8 1 】

ステップ 1 . 6 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (150.00 mg、0.336 mmol、1.00 当量) および 6 - アミノインダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (117.44 mg、0.503 mmol、1.50 当量)、BrettPhos Pd G3 (30.43 mg、0.034 mmol、0.10 当量)、BrettPhos (18.02 mg、0.034 mmol、0.10 当量)、Cs₂CO₃ (218.72 mg、0.671 mmol、2.00 当量) のジオキサン (5.00 mL) 中溶液を 2 時間 100 の窒素雰囲気下で攪拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、CHCl₃/MeOH (12 : 1) で溶離して 6 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg、55.54 %) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M + H] ⁺ = 644.6。

【 0 1 8 2 】

ステップ 2 . (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - (1 H - インダゾール - 6 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 13)

HCl (気体) / 1, 4 - ジオキサン (10 mL) 中の 6 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] インダゾール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (110.00 mg、0.171 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に室温の窒素雰囲気下で。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗製の生

10

20

30

40

50

成物を次の条件（カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム、19×250 mm、5 μm；移動相A：水（0.05% NH₃H₂O）、移動相B：ACN；流量：25 mL/分；勾配：31B~40B、10分；254, 220 nm；RT1：9.87）のPrep-HPLCにより精製して（R）-N-[3-[5-フルオロ-2-(1H-インダゾール-6-イルアミノ)ピリジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド（30 mg、32.30%）をオフホワイト色の固体として得た。LCMS：m/z（ESI）、[M+H]⁺ = 544.3。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆） 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.64 (2H, d), 2.75 (2H, q), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.37 (1H, dd), 7.54 (1H, dd), 7.64 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.25 (2H, dd), 8.49 (1H, d), 8.64 (1H, m), 9.67 (1H, s), 9.87 (1H, s), 11.47 (1H, m), 12.78 (1H, s).

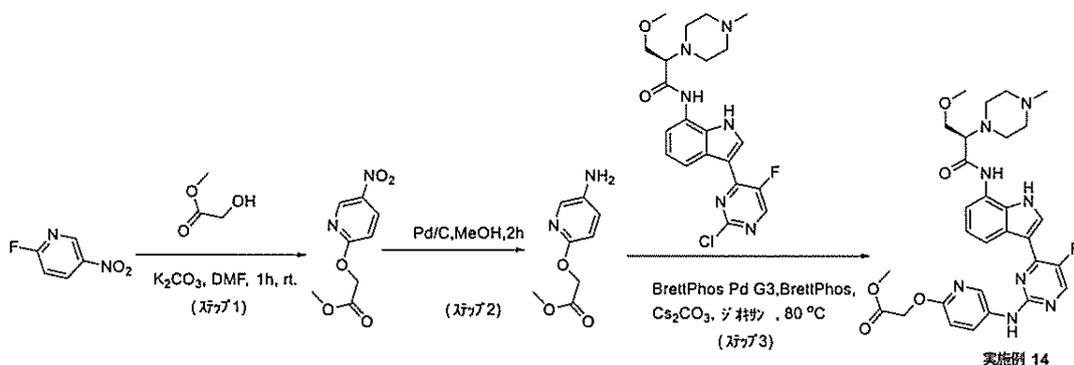
10

実施例 14

2-([5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル)オキシ)酢酸メチルの調製

【0183】

【化13】



20

スキーム 14

30

【0184】

ステップ 1. 2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]酢酸メチル

DMF（20.00 mL）中の2-フルオロ-5-ニトロピリジン（300.00 mg、2.11 mmol、1.00当量）および2-ヒドロキシ酢酸メチル（380.4 mg、4.22 mmol、2.00当量）の攪拌した溶液にK₂CO₃（583.6 mg、4.22 mmol、2.00当量）を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を1時間室温のN₂雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を水（100 mL）で希釈し、EtOAc（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（1×30 mL）で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC（PE/EtOAc 3:1）により精製して2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]酢酸メチル（200 mg、26.79%）を淡褐色の固体として得た。LCMS：m/z（ESI）、[M+H]⁺ = 213.2。

40

【0185】

ステップ 2. 2-[(5-アミノピリジン-2-イル)オキシ]酢酸メチル

2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]酢酸メチル（200.00 mg、1当量）およびPd/C（30.00 mg）のMeOH（20.00 mL）中混合物を2時間室温の水素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。

50

この結果 2 - [(5 - アミノピリジン - 2 - イル) オキシ] 酢酸メチル (1 5 0 m g 、 8 7 . 3 4 %) を淡黄色の固体として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 1 8 3 . 3 。

【 0 1 8 6 】

ステップ 3 . 2 - ([5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ) 酢酸メチル (実施例 1 4)

ジオキサン (2 0 . 0 0 m L) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 4 0 . 0 0 m g 、 0 . 3 1 3 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 2 - [(5 - アミノピリジン - 2 - イル) オキシ] 酢酸メチル (1 1 4 . 1 4 m g 、 0 . 6 2 7 m m o l 、 2 当量) の攪拌した混合物に B r e t t P h o s P d G 3 (4 2 . 6 0 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l 、 0 . 1 5 当量) および B r e t t P h o s (2 5 . 2 2 m g 、 0 . 0 4 7 m m o l 、 0 . 1 5 当量) 、 C s ₂ C O ₃ (2 1 . 8 7 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を室温の空気雰囲気下で加えた。得られた混合物を 2 時間 8 0 の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (3 0 m g) を次の条件 (カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム、3 0 × 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % N H ₃ H ₂ O) 、 移動相 B : A C N ; 流量 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 3 8 B ~ 4 8 B 、 7 分 ; 2 5 4 ; 2 2 0 n m ; R T 1 : 5 . 9 3) の P r e p - H P L C により精製して 2 - ([5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル] オキシ) 酢酸メチル (2 1 m g 、 1 1 . 3 1 %) を白色の固体として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 5 9 3 . 3 。 ¹H-NMR (3 0 0 M H z , M e O D - d ₄) 2.34 (3 H , s) , 2.62 (4 H , s) , 2.84 (2 H , s) , 2.93 (2 H , s) , 3.43 (3 H , s) , 3.52 (1 H , t) , 3.78 (3 H , s) , 3.85 (1 H , d) , 3.94 (1 H , d) , 4.93 (2 H , s) , 6.91 (1 H , d) , 7.17 (2 H , m) , 8.07 (1 H , d) , 8.17 (1 H , d) , 8.23 (1 H , d) , 8.38 (1 H , m) , 8.53 (1 H , d) .

実施例 1 5

(R) - 3 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチルの調製

【 0 1 8 7 】

10

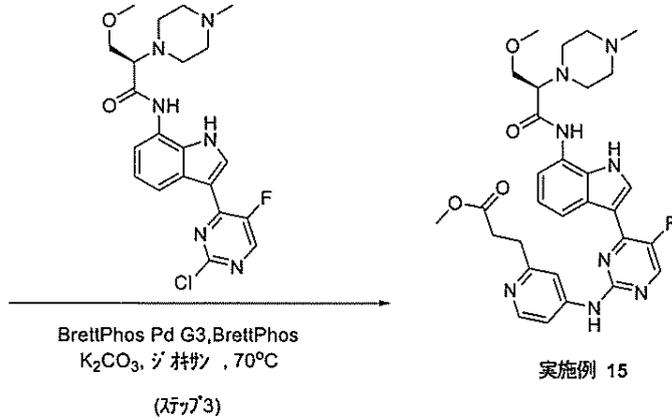
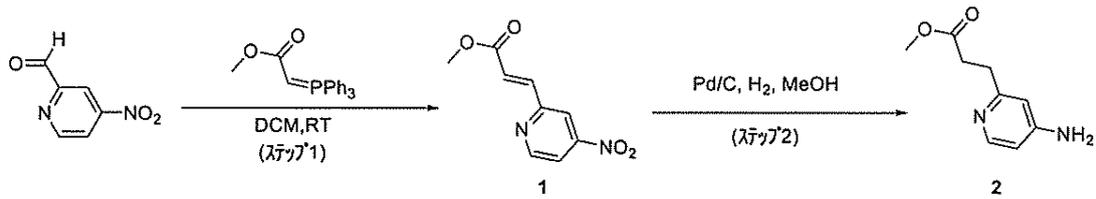
20

30

40

50

【化 1 4】



スキーム 15

【 0 1 8 8】

ステップ 1 . メチル - 3 - (4 - ニトロピリジン - 2 - イル) アクリル酸メチル

DCM (1 0 . 0 0 m L) 中の 4 - ニトロピリジン - 2 - カルバルデヒド (0 . 5 0 g 、 3 . 2 8 7 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 2 - (トリフェニル - ラムダ 5 - ホスファニリデン) 酢酸メチル (1 . 6 5 g 、 4 . 9 3 5 m m o l 、 1 . 5 0 当量) の攪拌した溶液に室温の窒素雰囲気下で。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 15 : 1) により精製して (3 - (4 - ニトロピリジン - 2 - イル) プロパ - 2 - エン酸メチル (4 5 0 m g 、 6 5 . 7 6 %) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 2 0 9 . 2 。

【 0 1 8 9】

ステップ 2 . 3 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチルの調製

3 - (4 - ニトロピリジン - 2 - イル) プロパ - 2 - エン酸メチル (2 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 9 6 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および Pd / C (2 0 . 4 5 m g 、 0 . 1 9 2 m m o l 、 0 . 2 0 当量) の MeOH (1 5 . 0 0 m L) 中混合物を室温の H₂ 下で 1 時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 × 1 0 m L) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) により精製して 3 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチル (1 0 0 m g 、 5 7 . 7 6 %) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 1 8 1 . 2 。

【 0 1 9 0】

ステップ 3 . (R) - 3 - (4 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチル (実施例 1 5)

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 3 0 . 0 0 m g 、 0 . 2 9 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 3 - (4 - アミ

10

20

30

40

50

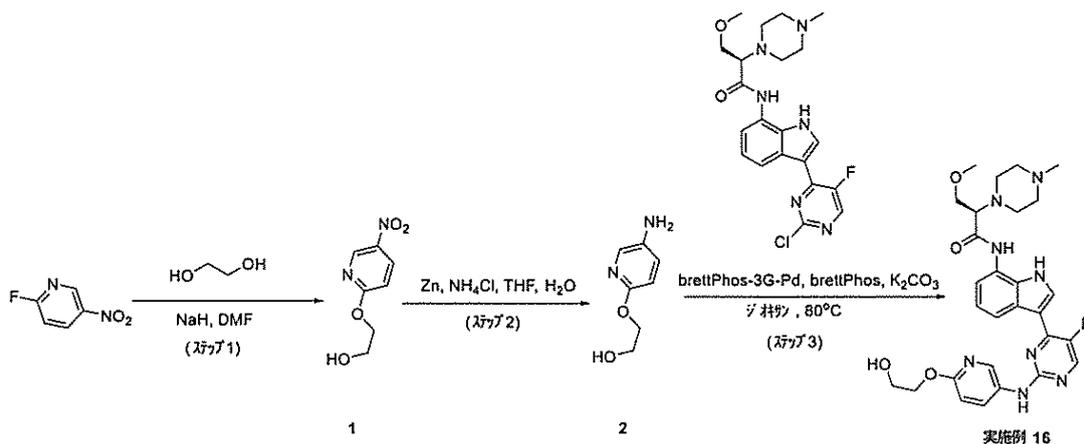
ノピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチル (78.63 mg、0.436 mmol、1.50 当量) のジオキサン (5.00 mL) 中混合物に BrettPhos Pd G3 (26.37 mg、0.029 mmol、0.10 当量)、BrettPhos (31.23 mg、0.058 mmol、0.20 当量) および K_2CO_3 (80.40 mg、0.582 mmol、2.00 当量) を rt の窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を 70 2 時間 N_2 下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC ($CH_2Cl_2 / MeOH$ 10 : 1) により精製して粗製の生成物 (100 mg) を得、これを次の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム 30 x 150 mm、5 μm ; 移動相 A: 水 (0.05% $NH_3 \cdot H_2O$)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 31% B ~ 45% B、7 分; 254; 220 nm; Rt: 6.30 分) の Prep-HPLC により精製して 3 - [4 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1H - インドール - 3 - イル]ピリミジン - 2 - イル) アミノ]ピリジン - 2 - イル]プロパン酸メチル (40.8 mg、23.13%) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 591.4。¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 2.16 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.65 (2H, d), 2.76 (4H, t), 2.96 (2H, t), 3.32 (3H, d), 3.53 (1H, d), 3.61 (3H, s), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 7.57 (2H, dd), 7.79 (1H, d), 8.23 - 8.31 (2H, m), 8.53 - 8.63 (2H, m), 9.89 (1H, s), 9.98 (1H, s), 11.55 (1H, s).

実施例 16

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (2 - ヒドロキシエトキシ)ピリジン - 3 - イル]アミノ]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【0191】

【化15】



スキーム 16

【0192】

ステップ 1. 2 - [(5 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ] エタノール

2 - フルオロ - 5 - ニトロピリジン (1.50 g、10.557 mmol、1.00 当量)、エチレングリコール (0.98 g、15.835 mmol、1.50 当量) および NaH (0.63 g、15.730 mmol、1.49 当量、60%) の DMF (20.00 mL、258.435 mmol、24.48 当量) 中混合物を 2 時間 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を H_2O (100 mL) で希釈し、EA (3 x 100 mL)

L)で抽出し、合わせた有機層をブライン(2×20 mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(PE/EtOAc 1:1)により精製して2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]エタノール(1.78 g, 91.56%)を黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=185.2。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 3.75(2H, q), 4.31-4.51(2H, m), 4.92(1H, t), 7.04(1H, dd), 8.48(1H, dd), 9.08(1H, d)。
ステップ2. 2-[(5-アミノピリジン-2-イル)オキシ]エタノール

2-[(5-ニトロピリジン-2-イル)オキシ]エタノール(200.00 mg, 1.086 mmol, 1.00当量)、Zn(710.38 mg, 10.861 mmol, 10.00当量)およびNH₄Cl(580.95 mg, 10.861 mmol, 10.00当量)のTHF(4.00 mL)およびH₂O(2.00 mL)中混合物を4時間室温の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをMeOH(5 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果2-[(5-アミノピリジン-2-イル)オキシ]エタノール(150 mg, 89.59%)を黄色の油状物として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=155.2。

【0193】

ステップ3. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例16)

(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(150.00 mg, 0.336 mmol, 1.00当量)、2-[(5-アミノピリジン-2-イル)オキシ]エタノール(62.09 mg, 0.403 mmol, 1.20当量)、Brett Phos Pd G3(60.85 mg, 0.067 mmol, 0.20当量)、Brett Phos(36.03 mg, 0.067 mmol, 0.20当量)およびK₂CO₃(115.97 mg, 0.839 mmol, 2.50当量)のジオキサン(3.00 mL)中混合物を一晩80 °Cの窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10:1)により精製した。粗製の生成物(200 mg)を次の条件(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 21B~41B, 7分; 254; 220 nm; RT1: 6.98)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(110 mg, 58.04%)を白色の固体として得た。粗製の生成物((R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(110.00 mg))を次の条件(カラム: CHIRAL ART Cellulose-SB、4.6×100 mm、3 μm; 移動相A: Hex(0.1% DEA): EtOH=50:50、移動相B; 流量: 1 mL/分; 勾配: 0B~0B)のPrep-CHIRAL-HPLCにより精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(2-ヒドロキシエトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(53.07 mg, 48.25%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=565.4。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.16(3H, s), 2.37(4H, s), 2.54-2.66(2H, m), 2.75(2H, q), 3.32(3H, s), 3.51(1H, t), 3.65-3.90(4H, m), 4.26(2H, dd), 4.83(1H, t), 6.82(1

10

20

30

40

50

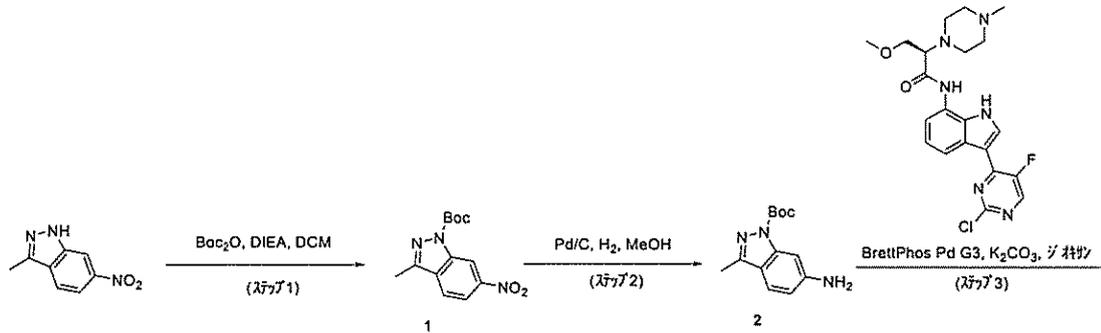
H, d), 7.12 (1H, t), 7.53 (1H, dd), 8.05 (1H, dd), 8.17 - 8.31 (1H, m), 8.33 - 8.55 (3H, m), 9.40 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.47 (1H, s).

実施例 17

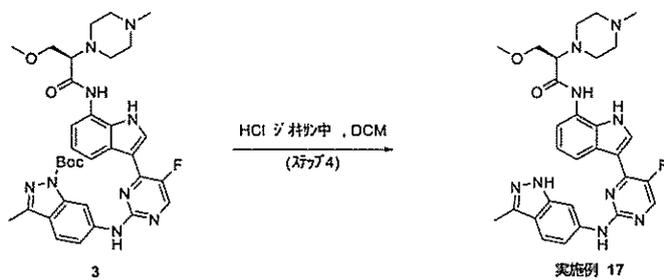
(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0194】

【化16】



10



20

スキーム 17

30

【0195】

ステップ 1. 3-メチル-6-ニトロ-1H-インダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-メチル-6-ニトロ-1H-インダゾール (500.00 mg、2.822 mmol、1.00 当量) および Boc_2O (923.92 mg、4.233 mmol、1.50 当量)、DIEA (729.52 mg、5.645 mmol、2.00 当量) の DCM (10.00 mL) 中溶液を一晩室温の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を水 (10 mL) でクエンチし、 CH_2Cl_2 (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL \times 3) で洗浄し、無水の Na_2SO_4 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EtOAc (5:1) で溶離して 3-メチル-6-ニトロインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (550 mg、70.28%) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278.3$ 。

40

【0196】

ステップ 2. 6-アミノ-3-メチルインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

3-メチル-6-ニトロインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル (540.00 mg、1.947 mmol、1.00 当量) および Pd/C (20.73 mg、0.195 mmol、0.10 当量) の MeOH (10.00 mL) 中溶液を 3 時間室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (10 mL \times 3

50

)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して6-アミノ-3-メチルインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(400 mg、83.05%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=248.1。

【0197】

ステップ3. 6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]-3-メチルインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル

6-アミノ-3-メチルインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(124.50 mg、0.503 mmol、1.50当量)および(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(150.00 mg、0.336 mmol、1.00当量)、Brett Phos Pd G3(30.43 mg、0.034 mmol、0.10当量)、K₂CO₃(92.77 mg、0.671 mmol、2.00当量)のジオキサン(4.00 mL)中溶液を2時間70 °Cの窒素雰囲気下で撹拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、CH₂Cl₂/MeOH(7:1)で溶離して6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]-3-メチルインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(140 mg、63.42%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=658.6。

【0198】

ステップ4. (R)-N-(3-[5-フルオロ-2-[(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例17)

6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]-3-メチルインダゾール-1-カルボン酸 tert-ブチル(140.00 mg、0.213 mmol、1.00当量)およびHCl(気体)の1,4-ジオキサン(2.00 mL)/DCM(2.00 mL)中溶液を3時間室温の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を次の条件(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm;移動相A:水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B:ACN;流量:60 mL/分;勾配:30 B~50 B、7分;254;220 nm;RT1:6.63)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-(3-[5-フルオロ-2-[(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(90 mg、75.83%)をオフホワイト色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=558.3。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.14(3H, s), 2.35(4H, s), 2.44(3H, s), 2.62(2H, m), 2.74(2H, m), 3.28(3H, s), 3.50(1H, t), 3.67(1H, dd), 3.79(1H, dd), 7.12(1H, t), 7.32(1H, dd), 7.54(2H, m), 8.14(1H, d), 8.23(1H, m), 8.47(1H, d), 8.62(1H, dd), 9.63(1H, s), 9.86(1H, s), 11.47(1H, s), 12.33(1H, s).

実施例18

(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0199】

10

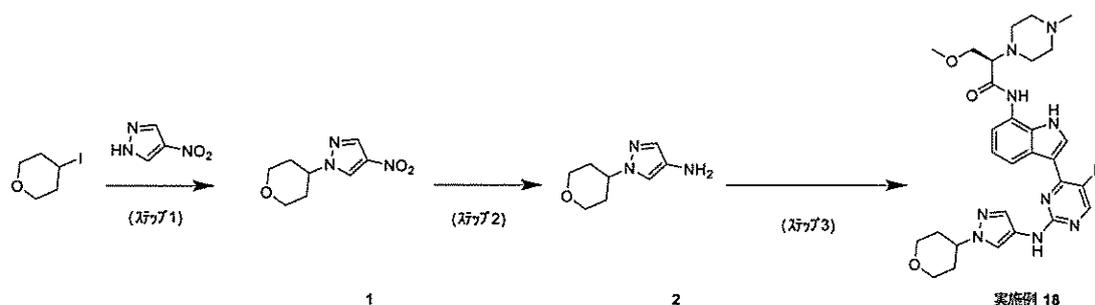
20

30

40

50

【化17】



スキーム18

【0200】

ステップ1. 4-ニトロ-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール

DMF (13.33 mL、182.397 mmol、19.48 当量) 中の4-ヨードオキサン (2.06 g、9.728 mmol、1.10 当量) および4-ニトロピラゾール (1.00 g、8.844 mmol、1.00 当量) の攪拌した混合物に Cs_2CO_3 (8.64 g、26.531 mmol、3.00 当量) を室温の空気雰囲気下で加えた。得られた混合物を2日間80 の空気雰囲気下で攪拌した。残留物を Prep-TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 20:1) により精製して粗製の固体を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) で溶離して4-ニトロ-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール (343 mg、19.28%) を淡黄色の固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) 1.98 - 2.01 (4H, m), 3.43 - 3.49 (2H, m), 3.95 - 3.99 (2H, m), 4.48 - 4.56 (1H, m), 8.29 (1H, s), 8.96 (1H, s).

ステップ2. 1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-アミン

100 mL の丸底フラスコに MeOH (20.00 mL) 中の4-ニトロ-1-(オキサン-4-イル)ピラゾール (315.00 mg、1.597 mmol、1.00 当量) および Pd/C (3399.93 mg、31.948 mmol、20.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を一晩120 の水素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 x 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-アミン (200 mg、67.39%) を赤色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 168.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.71 - 1.92 (4H, m), 3.22 - 3.53 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.87 - 3.89 (1H, m), 3.91 - 3.97 (1H, m), 4.11 - 4.18 (1H, m), 6.89 (1H, d), 7.05 (1H, d).

ステップ3. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例18)

1-(オキサン-4-イル)ピラゾール-4-アミン (101.02 mg、0.604 mmol、1.50 当量) および (R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (180.00 mg、0.403 mmol、1.00 当量) のジオキサン (5 mL) 中溶液に Brett Phos (6.01 mg、0.011 mmol、0.10 当量)、 Cs_2CO_3 (393.69 mg、1.208 mmol、3.00 当量) および Brett Phos Pd G3 (36.51 mg、0.040 mmol、0.10 当量) を加えた。2時間80 の窒素雰囲気下で攪拌した後、得られた混

10

20

30

40

50

化合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 7:1)により精製した。粗製の生成物(105mg)を次の条件(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム30×150mm、5μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60mL/分; 勾配: 31%B~43%B、7分; 254; 220nm; Rt: 6.75分)のPrep-HPLCにより精製した。粗製の生成物(80mg)を次の条件(カラム: CHIRAL ART Cellulose-SB、4.6×100mm、3μm; 移動相A: MtBE(0.1% DEA): EtOH=95:5、移動相B; 流量: 1mL/分; 勾配: 0B~0B)のPrep-Chiral-HPLCにより精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[1-(オキササン-4-イル)ピラゾール-4-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(37mg、15.74%)を淡黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=578.4。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 1.65-1.83(4H, m), 1.95(3H, s), 2.16(4H, s), 2.40-2.47(2H, m), 2.52-2.59(2H, m), 3.21-3.35(3H, m), 3.32(3H, s), 3.47-3.51(1H, m), 3.58-3.62(1H, m), 3.77(2H, d), 4.14-4.19(1H, m), 6.92-6.95(1H, m), 7.33-7.35(2H, m), 7.80(1H, s), 7.97-8.02(1H, m), 8.18(1H, d), 8.29(1H, s), 9.11(1H, s), 9.66(1H, s), 11.23(1H, s).

10

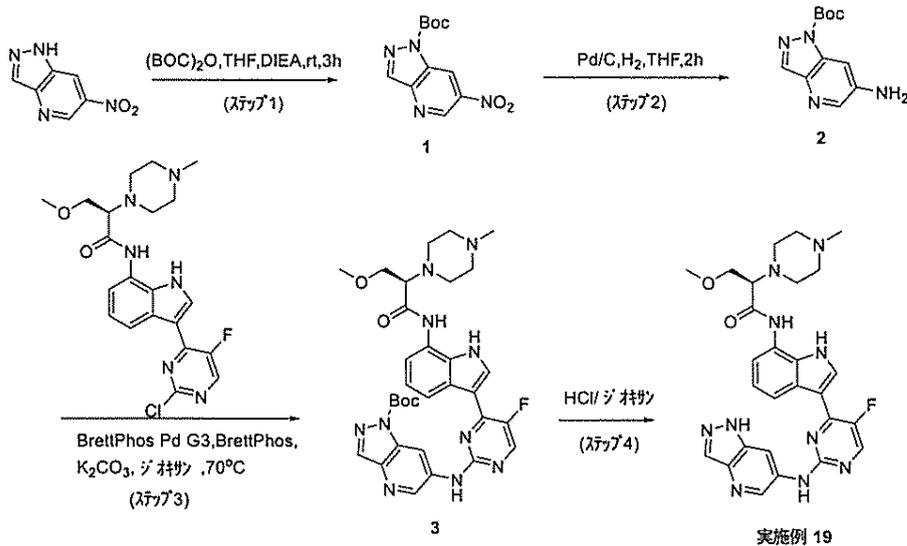
実施例 19

(R)-N-(3-(2-(1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

20

【0201】

【化18】



30

40

スキーム 19

【0202】

ステップ 1. 6-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

THF(40.00mL)中の6-ニトロ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン(300.00mg、1.828mmol、1.00当量)および(BOC)₂O(598.40mg、2.742mmol、1.50当量)の攪拌した混合物にDIEA(708

50

. 73 mg、5.484 mmol、3.00 当量) を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を3時間室温の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (PE/EtOAc 2:1) により精製して6-ニトロピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (310 mg、64.18%) を黄色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 265.0。

【0203】

ステップ2. 6-アミノ-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

6-ニトロピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (290.00 mg、1.097 mmol、1.00 当量) および Pd/C (23.36 mg、0.219 mmol、0.20 当量) の THF (30.00 mL) 中混合物を一晩室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 12:1) により精製して6-アミノピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (200 mg、77.79%) を黄色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 235.1。

【0204】

ステップ3. 6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジオキサン (30.00 mL) 中の (R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (200.00 mg、0.448 mmol、1.00 当量) および 6-アミノピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (157.25 mg、0.671 mmol、1.50 当量) の撹拌した混合物に Brettphos Pd G₃ (81.13 mg、0.090 mmol、0.20 当量) および K₂CO₃ (123.70 mg、0.895 mmol、2.00 当量) を 70 の窒素雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を2時間70 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) により精製して6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (150 mg、51.99%) を黄色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 645.3。

【0205】

ステップ4. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-6-イルアミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例19)

1,4-ジオキサン (7.35 mg、0.202 mmol、1.00 当量) / DCM (20.00 mL) 中の 6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (130.00 mg、0.202 mmol、1.00 当量) および HCl (気体) の混合物を3時間室温の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (80 mg) を次の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃ · H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 22 B ~ 42 B、7分; 254/220 nm; RT1: 8.52) の Prep-HPLC により精製して (R)-N-[3-(

10

20

30

40

50

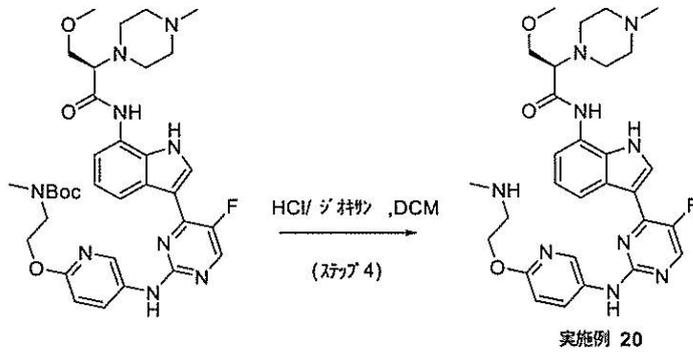
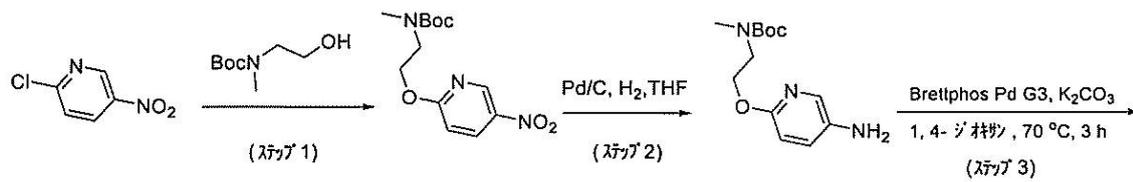
5 - フルオロ - 2 - [1 H - ピラゾロ [4 , 3 - b] ピリジン - 6 - イルアミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (30 mg、27.32%) を黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 545.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (3H, s), 2.36 (4H, s), 2.63 (2H, s), 2.75 (2H, d), 3.32 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 7.15 (1H, t), 7.55 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.56 - 8.66 (2H, m), 8.72 (1H, d), 9.92 (2H, d), 11.54 (1H, s), 13.01 (1H, s)

実施例 20

(R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((6 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【0206】

【化19】



スキーム 20

【0207】

ステップ 1 . N - メチル - N - [2 - [(5 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ] エチル] カルバミン酸 tert - ブチル

DMF (20.00 mL) 中の 2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (200.00 mg、1.262 mmol、1.00 当量) および N - (2 - ヒドロキシエチル) - N - メチルカルバミン酸 tert - ブチル (331.58 mg、1.892 mmol、1.50 当量) の攪拌した混合物に NaH (30.27 mg、1.262 mmol、1.00 当量) を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (PE/EtOAc = 1 : 1) により精製して N - メチル - N - [2 - [(5 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ] エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (300 mg、79.99%) を黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 298.1。

【0208】

ステップ 2 . N - [2 - [(5 - アミノピリジン - 2 - イル) オキシ] エチル] - N - メチルカルバミン酸 tert - ブチル

N - メチル - N - [2 - [(5 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ] エチル] カルバミン酸 tert - ブチル (200.00 mg、0.673 mmol、1.00 当量) およ

びPd/C (71.59 mg、0.673 mmol、1.00当量)のTHF (20.0 mL)中混合物を2時間室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮してN-[2-[(5-アミノピリジン-2-イル)オキシ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(150 mg、83.41%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=268.1。

【0209】

ステップ3. N-[2-([5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル)オキシ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル

ジオキサン(20.00 mL)中の(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(200.00 mg、0.448 mmol、1.00当量)およびN-[2-[(5-アミノピリジン-2-イル)オキシ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(239.27 mg、0.895 mmol、2.00当量)の撹拌した混合物にBrettPhosPdG₃(81.13 mg、0.089 mmol、0.20当量)およびK₂CO₃(123.70 mg、0.895 mmol、2当量)を70の窒素雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH=10:1)により精製してN-[2-([5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル)オキシ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(50 mg、16.48%)を黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+Na]⁺=700.3。

【0210】

ステップ4. (R)-N-[3-[5-フルオロ-2-(6-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド
(実施例20)

N-[2-([5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル)オキシ]エチル]-N-メチルカルバミン酸tert-ブチル(50.00 mg、0.074 mmol、1.00当量)およびHCl(気体)の1,4-ジオキサン(8.07 mg、0.221 mmol、3.00当量)/DCM(10.00 mL)中の混合物を2時間室温の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物(30 mg)を次の条件(カラム:X Bridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm;移動相A:水(0.05% NH₃·H₂O)、移動相B:ACN;流量:60 mL/分;勾配:21 B~41 B、7分;RT1:7.03)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-[3-[5-フルオロ-2-(6-[2-(メチルアミノ)エトキシ]ピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(5 mg、11.73%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=578.4。¹H-NMR(400 MHz,メタノール-d₄) 2.29(3H, s), 2.48(3H, s), 2.56(4H, s), 2.70-2.84(2H, m), 2.84-2.95(2H, m), 2.95-3.07(2H, m), 3.40(3H, s), 3.47(1H, t), 3.74-3.98(2H, m), 4.33-4.45(2H, m), 6.83(1H, dd), 7.05-7.18(2H, m), 8.02(1H, dd), 8.11(1H, d), 8.18(1H, d), 8.37(1H, dd), 8.49(1H, dd)。

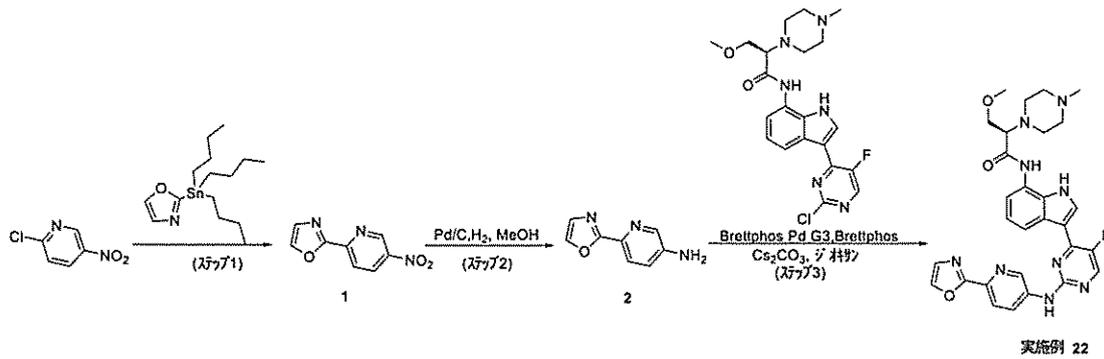
実施例22

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-

メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【 0 2 1 1 】

【 化 2 0 】



10

スキーム 22

【 0 2 1 2 】

ステップ 1 . 2 - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキサゾールの調製

2 - クロロ - 5 - ニトロ - ピリジン (1 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 6 3 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 Pd (P P h ₃) ₄ (7 2 . 8 9 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l 、 0 . 1 当量) および 2 - (トリブチルスタンニル) - 1 , 3 - オキサゾール (2 9 3 . 6 5 m g 、 0 . 8 2 0 m m o l 、 1 . 3 0 当量) のジオキサン (6 . 0 0 m L) 中混合物を 1 6 時間 1 1 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を P r e p - T L C (P E / E t O A c = 5 : 1) により精製して 5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン (1 0 m g 、 8 . 2 9 %) を淡黄色の固体として得た。¹H-NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 7.61 (1 H , d) , 8.35 - 8.37 (1 H , m) , 8.47 (1 H , d) , 8.75 - 8.77 (1 H , m) , 9.49 - 9.51 (1 H , m) .

20

ステップ 2 . 6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミンの調製

5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン (2 0 0 . 0 0 m g 、 1 . 0 4 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および Pd / C (2 0 0 . 4 3 m g 、 1 . 8 8 3 m m o l 、 1 . 8 0 当量) の M e O H (5 0 . 0 0 m L) 中混合物を 2 時間室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを M e O H (2 × 1 0 m L) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン (1 6 0 m g 、 9 4 . 8 8 %) を淡黄色の油状物として得た。L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 1 6 2 . 2 . ¹H-NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 5.91 (2 H , s) , 7.00-7.03 (1 H , m) , 7.28 (1 H , d) , 7.76 (1 H , d) , 8.00 (1 H , d) , 8.10 (1 H , d) .

30

ステップ 3 . (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((6 - (オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 2 2) の調製

6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン (5 1 . 9 3 m g 、 0 . 3 2 2 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 2 0 . 0 0 m g 、 0 . 2 6 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 K ₂ C O ₃ (1 1 1 . 3 3 m g 、 0 . 8 0 6 m m o l 、 3 . 0 0 当量) 、 B r e t t P h o s (2 8 . 8 3 m g 、 0 . 0 5 4 m m o l 、 0 . 2 0 当量) および B r e t t P h o s P d G ₃ (2 4 . 3 4 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l 、 0 . 1 0 当量) のジオキサン (2 0 . 0 0 m L) 中混合物を 2 時間 7 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し

40

50

、CH₂Cl₂/MeOH(12:1)で溶離して粗製の固体を得た。粗製生成物(90 mg)を次の条件(カラム: X Bridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃·H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 30B~50B、7分; RT1: 6.20)のPrep-HP LCにより精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(65 mg)を白色の固体として得た。粗製の生成物(65 mg)を次の条件(カラム: CHIRALPAK IC-3、4.6×50 mm、3 μm; 移動相A: MTBE(0.1% DEA): MeOH=60:40、流量: 1 mL/分)のPrep-chiral-HP LCにより精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(1,3-オキサゾール-2-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(52 mg、33.88%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z(ESI)、[M+H]⁺=572.4。¹H-NMR(300 MHz, MeOD-d₄) 2.37(3H, s), 2.67(4H, s), 2.89(4H, d), 3.42(3H, s), 3.52(1H, t), 3.79-3.98(2H, m), 7.15-7.26(2H, m), 7.34(1H, d), 7.99-8.09(2H, m), 8.16(1H, d), 8.33(1H, d), 8.53(1H, dd), 8.68(1H, dd), 8.99(1H, d).

10

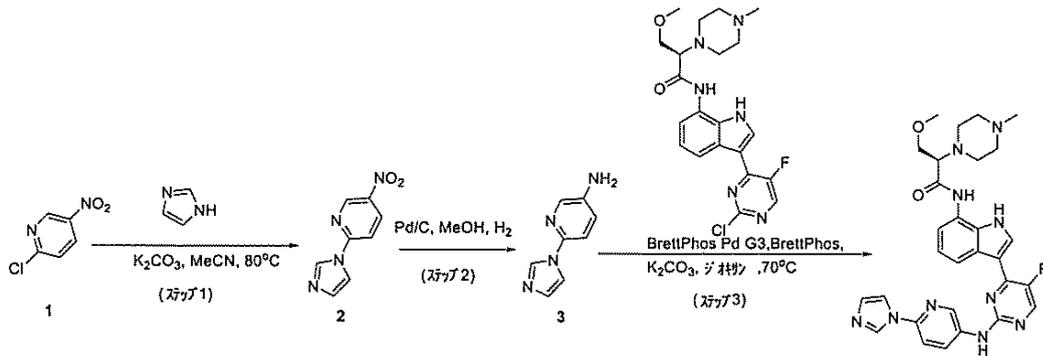
実施例 2 4

(R)-N-(3-(2-(6-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例 2 4)の調製

20

【0213】

【化21】



30

実施例 24

スキーム 24

【0214】

ステップ 1. 2-(1H-イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジンの調製

2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン(500.00 mg、3.154 mmol、1.00当量)、K₂CO₃(1089.67 mg、7.884 mmol、2.50当量)およびイミダゾール(429.41 mg、6.308 mmol、2.00当量)のMeCN(20.00 mL)中混合物を2時間80 °Cの窒素雰囲気下で撹拌した。沈殿した固体をろ過により集め、MeCN(3×10 mL)で洗浄して2-(イミダゾール-1-イル)-5-ニトロピリジン(375 mg、60.46%)を褐色の固体として得た。LCMS: m/z(ESI)、[M+H]⁺=191.0。

【0215】

40

50

ステップ 2 . 6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミンの調製

2 - (イミダゾール - 1 - イル) - 5 - ニトロピリジン (180 . 00 mg、0 . 947 mmol、1 . 00 当量) および Pd / C (50 . 37 mg、0 . 473 mmol、0 . 50 当量) の MeOH (15 . 00 mL) 中混合物を室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (3 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) により精製して 6 - (イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (120 mg、79 . 15 %) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 161 . 2。【 0216 】

ステップ 3 . (R) - N - (3 - (2 - ((6 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 24)

ジオキサン (20 . 00 mL) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (150 . 00 mg、0 . 336 mmol、1 . 00 当量) および 6 - (イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - アミン (80 . 64 mg、0 . 503 mmol、1 . 50 当量) の撹拌した混合物に Brett Phos Pd G3 (60 . 85 mg、0 . 067 mmol、0 . 20 当量)、Brett Phos (54 . 05 mg、0 . 101 mmol、0 . 30 当量) および K₂CO₃ (115 . 97 mg、0 . 839 mmol、2 . 50 当量) を加えた。混合物を 80 °C の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを DCM (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) により精製して粗製の生成物 (100 mg) を得、これを次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム 30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 31 % B ~ 45 % B、7 分 ; 254 ; 220 nm ; Rt : 6 . 30 分) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (イミダゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (60 . 8 mg、31 . 75 %) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 571 . 4。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.59 - 2.69 (2H, m), 2.71 - 2.82 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.19 (1H, t), 7.55 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.91 (1H, t), 8.27 (1H, d), 8.42 (1H, dd), 8.47 (1H, t), 8.50 (1H, d), 8.56 (1H, d), 8.80 - 8.89 (1H, m), 9.87 (2H, d), 11.50 (1H, s)

実施例 25

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[5 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製 【 0217 】

10

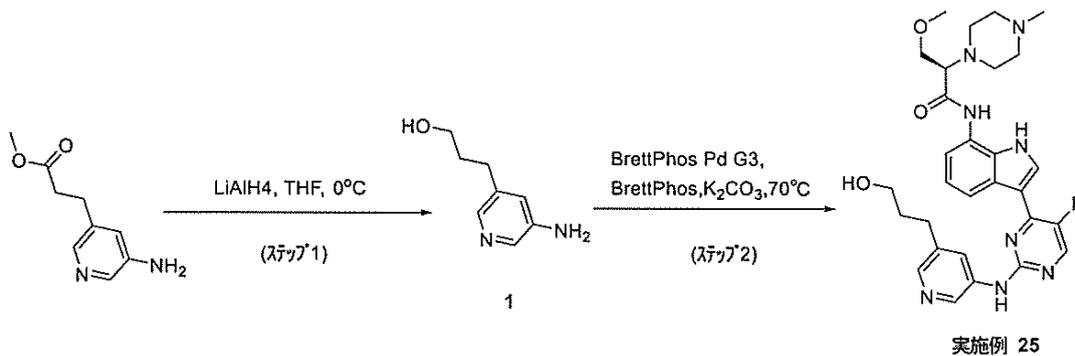
20

30

40

50

【化 2 2】



10

スキーム 25

【0218】

ステップ 1. 3-(5-アミノピリジン-3-イル)プロパン-1-オール

THF (1 mL) 中の LiAlH_4 (44.23 mg、1.165 mmol、3 当量) の攪拌した混合物に THF (20.0 mL) 中の 3-(5-アミノピリジン-3-イル)プロパン酸メチル (70.00 mg、0.388 mmol、1.00 当量) を 0 で滴下して加えた。得られた混合物を 30 分 0 で攪拌した。所望の生成物は LCMS により検出することができた。反応を $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ の添加によりクエンチした。得られた混合物をろ過し、ろ過したケーキを酢酸エチル (3 × 5 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して 3-(5-アミノピリジン-3-イル)プロパン-1-オール (56 mg、94.72%) を赤みがかった褐色の油状物として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 153.3$ 。

20

【0219】

ステップ 2. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例 25)

(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (150.00 mg、0.336 mmol、1.00 当量) および 3-(5-アミノピリジン-3-イル)プロパン-1-オール (66.41 mg、0.436 mmol、1.30 当量) のジオキサソ (20.0 mL) 中混合物に BrettPhos (36.03 mg、0.067 mmol、0.20 当量)、BrettPhos Pd G3 (60.85 mg、0.067 mmol、0.20 当量) および K_2CO_3 (92.77 mg、0.671 mmol、2.00 当量) を加えた。窒素雰囲気下 80 で 2 時間攪拌した後、残留物を TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 5 : 1$) により精製して粗製の固体を得た。粗製の生成物を次の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A: 水 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 19 B ~ 39 B、7 分; RT1: 6.53) の Prep-HPLC により精製して (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[5-(3-ヒドロキシプロピル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (16 mg、8.47%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[\text{M} + \text{H}]^+ = 563.4$ 。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) 1.60 - 1.82 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.61 (4H, q), 2.67 - 2.81 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.4

30

40

50

1 (2H, q), 3.49 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.48 (1H, t), 7.13 (1H, t), 7.52 (1H, d), 8.03 (1H, d), 8.11 (1H, t), 8.23 (1H, d), 8.38 - 8.56 (2H, m), 8.70 (1H, d), 9.63 (1H, s), 9.85 (1H, s), 11.47 (1H, s).

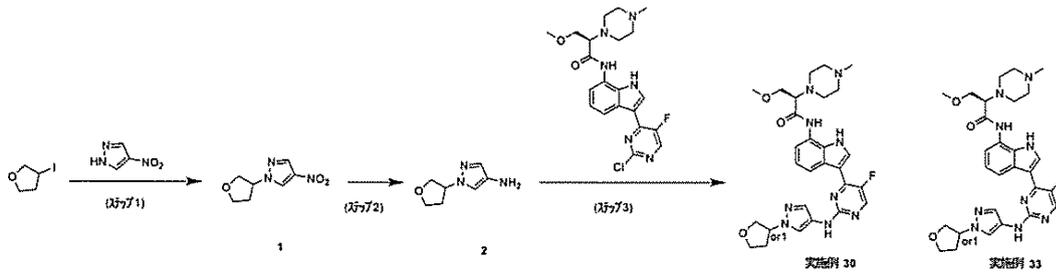
実施例 30 / 33

(R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([1 - [オキシラン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 30 異性体 1 および実施例 33 異性体 2) の調製

【 0 2 2 0 】

【 化 2 3 】

10



スキーム 30/33

20

【 0 2 2 1 】

ステップ 1 . 4 - ニトロ - 1 - (オキシラン - 3 - イル) ピラゾール

40 mL のバイアルに DMF (20 . 00 mL) 中の 3 - ヨードオキシラン (665 mg、3 . 36 mmol、1 . 00 当量) および 4 - ニトロピラゾール (380 mg、3 . 36 mmol、1 . 00 当量) を室温で加えた。最終の反応混合物を一晩 80 で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) により精製して 4 - ニトロ - 1 - (オキシラン - 3 - イル) ピラゾール (600 mg、59 . 02 %) を淡黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 184 . 3。¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 2.36 - 2.39 (1H, m), 2.52 (1H, dtd), 3.91 - 3.94 (1H, m), 4.00 - 4.11 (2H, m), 4.06 - 4.19 (1H, m), 5.08 - 5.12 (1H, m), 8.13 (1H, s), 8.57 - 8.63 (1H, m).

30

ステップ 2 . 1 - (オキシラン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - アミン

4 - ニトロ - 1 - (オキシラン - 3 - イル) ピラゾール (600 mg、3 . 27 mmol、1 . 00 当量) および Pd / C (0 . 03 g、0 . 327 mmol、0 . 10 当量) の MeOH (20 . 00 mL) 中混合物を 1 時間室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (2 x 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果 1 - (オキシラン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - アミン (500 mg、92 . 67 %) を紫色の油状物として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 154 . 1。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.05 - 2.21 (1H, m), 2.23 - 2.28 (1H, m), 3.58 - 4.04 (6H, m), 4.74 - 4.82 (1H, m), 6.91 (1H, d), 7.03 (1H, d).

40

ステップ 3 . (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([1 - [オキシラン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 30 および実施例 33)

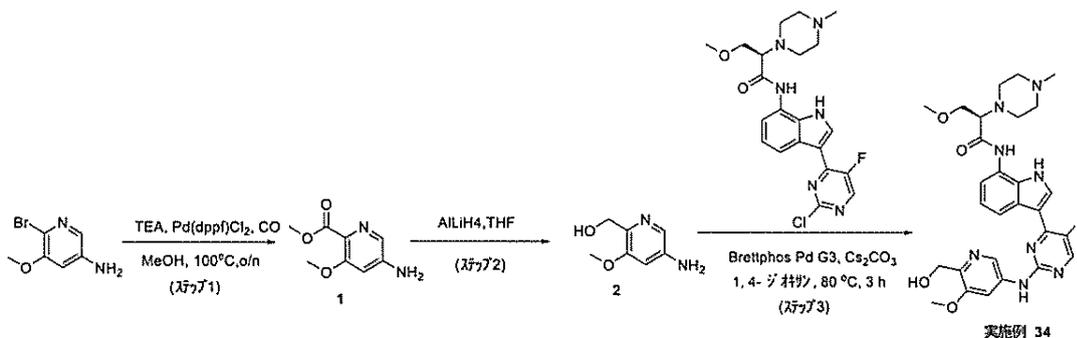
1 - (オキシラン - 3 - イル) ピラゾール - 4 - アミン (102 . 83 mg、0 . 671 mmol、1 . 50 当量) および (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチル

50

- ピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (200.00 mg、0.448 mmol、1.00 当量) のジオキサン (20.00 mL) 中溶液に Brett Phos (24.02 mg、0.045 mmol、0.10 当量)、Brett Phos Pd G3 (40.57 mg、0.045 mmol、0.10 当量) および Cs₂CO₃ (437.43 mg、1.343 mmol、3.00 当量) を加えた。3 時間 80 の窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (40 mg) を次の条件 (カラム: CHIRAL ART Cellulose-SB、4.6 x 100 mm、3 μm; 移動相 A: (Hex: DCM = 5:1) (0.1% DEA): IPA = 85:15、移動相 B; 流量: 1 mL/分; 勾配: 0 B ~ 0 B) の Prep-HPLC により精製して、(R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([1 - [オキサラン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 33) (11 mg、4.32%)、LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 564.4、¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.32 (5H, s), 2.54 - 2.82 (8H, m), 3.30 (3H, s), 3.59 (1H, s), 3.56 - 3.74 (1H, m), 3.75 - 4.04 (2H, m), 3.83 - 4.00 (3H, m), 4.98 (1H, s), 7.12 - 7.17 (1H, m), 7.56 (2H, d), 7.99 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.39 (2H, d), 9.34 (1H, s), 9.94 (1H, s), 11.52 (1H, s) および (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([1 - [オキサラン - 3 - イル] ピラゾール - 4 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 30) (7 mg, 13.86%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 564.4。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.24 (3H, s), 1.95 - 2.06 (1H, m), 2.16 (3H, s), 2.25 (1H, s), 2.28 - 2.47 (4H, m), 2.64 (2H, d), 2.75 (2H, d), 3.51 (1H, t), 3.65 - 3.69 (1H, m), 3.74 - 3.87 (2H, m), 3.84 - 4.04 (3H, m), 4.95 - 5.03 (1H, m), 7.11 - 7.17 (1H, m), 7.53 (2H, d), 7.99 (1H, s), 8.18 - 8.20 (1H, m), 8.38 - 8.39 (1H, m), 8.49 (1H, s), 9.34 (1H, s), 9.85 (1H, s), 11.42 (1H, s).

実施例 34

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製
【0222】
【化24】



スキーム 34

【0223】

ステップ 1. 5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボン酸メチル

MeOH (100.00 mL) 中の 6 - プロモ - 5 - メトキシピリジン - 3 - アミン (

1000.00 mg、4.925 mmol、1.00 当量) および TEA (996.75 mg、9.850 mmol、2.00 当量) の攪拌した混合物に Pd(dppf)Cl₂ (720.75 mg、0.985 mmol、0.20 当量) を加えた。得られた混合物を 100 の一酸化炭素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を一晚 100 の一酸化炭素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) により精製して 5-アミノ-3-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (700 mg、78.02%) を淡褐色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 183.2。

【0224】

ステップ 2. (5-アミノ-3-メトキシピリジン-2-イル)メタノール

10

5-アミノ-3-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (300.00 mg、1.647 mmol、1.00 当量) および LiAlH₄ (187.50 mg、4.940 mmol、3.00 当量) の THF (30.00 mL) 中混合物を一晚室温の空気雰囲気下で攪拌した。反応を水/氷により室温でクエンチした。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを THF (3 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物をさらに精製することなく次のステップに直接使用して (5-アミノ-3-メトキシピリジン-2-イル)メタノール (200 mg、78.78%) を黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 155.3。

【0225】

ステップ 3. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド

20

ジオキサソ (20.00 mL) 中の (R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (120.00 mg、0.269 mmol、1.00 当量) および (5-アミノ-3-メトキシピリジン-2-イル)メタノール (82.79 mg、0.537 mmol、2.00 当量) の攪拌した混合物に Cs₂CO₃ (262.46 mg、0.806 mmol、3.00 当量) および Brett Phos Pd G3 (48.68 mg、0.054 mmol、0.20 当量) を 80 の窒素雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を 2 時間 80 の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (80 mg) を次の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 2.6 B ~ 3.6 B、7 分; 254; 220 nm; RT1: 7.28) の Prep-HPLC により精製して (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(ヒドロキシメチル)-5-メトキシピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (10 mg、6.60%) を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 565.4。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.54 - 2.67 (2H, m), 2.73 (2H, d), 3.28 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.66 (1H, dd), 3.72 - 3.85 (4 H, m), 4.48 (2H, d), 4.73 (1H, t), 7.13 (1H, t), 7.53 (1H, dd), 7.93 (1H, d), 8.24 (1H, d), 8.39 - 8.58 (3H, m), 9.78 (2H, d), 11.43 (1H, s)

30

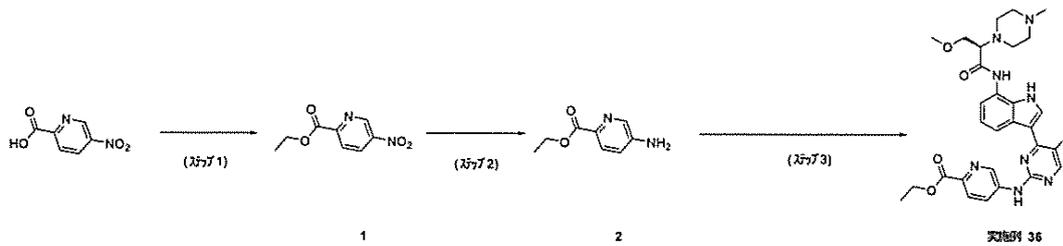
40

実施例 3 6

5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-カルボン酸エチルの調製

【0226】

【化 2 5】



スキーム 36

【 0 2 2 7】

ステップ 1 . 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸エチル

EtOH (20.00 mL) 中の 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸 (700.00 mg、4.164 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に SOCl₂ (1.01 mL、7.480 mmol、3.00 当量) を 0 の空気雰囲気下で滴下して加えた。得られた混合物を 2 時間 80 の空気雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。反応を飽和水性 NaHCO₃ (50 mL) の添加により室温でクエンチした。混合物を EtOAc (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 20 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。この結果 5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (600 mg、72.72%) を淡黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 197.2。¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 1.40 - 1.47 (3H, m), 4.44 - 4.52 (2H, m), 8.33 - 8.38 (1H, m), 8.74 - 8.79 (1H, m), 9.43 - 9.46 (1H, m).

ステップ 2 . 5 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸

5 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸エチル (400.00 mg、2.039 mmol、1.00 当量) および Pd/C (434.01 mg、4.078 mmol、2.00 当量) の MeOH (25.00 mL) 中混合物を室温の水素雰囲気下で 1 時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 × 15 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果 5 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸エチル (312 mg、91.15%) を灰色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 167.3。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.25 (3H, t), 4.17 - 4.31 (2H, m), 6.21 (2H, s), 6.89 - 6.93 (1H, m), 7.72 (1H, d), 7.96 (1H, d).

ステップ 3 . 5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1H - インドール - 3 - イル]ピリミジン - 2 - イル) アミノ]ピリジン - 2 - カルボン酸エチル (実施例 36)

5 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸エチル (55.78 mg、0.336 mmol、1.50 当量) および (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (100.00 mg、0.224 mmol、1.00 当量) のジオキサン (10.00 mL) 中溶液に Brett Phos (12.01 mg、0.022 mmol、0.10 当量)、Cs₂CO₃ (218.72 mg、0.671 mmol、3.00 当量) および Brett Phos Pd G3 (20.28 mg、0.022 mmol、0.10 当量) を加えた。2 時間 80 の窒素雰囲気下で攪拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、CH₂Cl₂/MeOH (20:3) で溶離した。粗製の生成物 (100 mg) を次の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL /

10

20

30

40

50

分；勾配：30B～50B、7分；254；220nm；RT1：7.43）のPrep-
-HPLCにより精製して5-〔（5-フルオロ-4-〔7-〔（R）-3-メトキシ-
2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド〕-1H-インドール-3-イル〕
ピリミジン-2-イル）アミノ〕ピリジン-2-カルボン酸エチル（20mg、15
.35%）を白色の固体として得た。LCMS：m/z（ESI）、〔M+H〕⁺=577
7.5。¹H-NMR（300MHz,DMSO-d₆）1.29-1.34（3H,m）,2.13（3H,s）,2.34
（4H,s）,2.62（2H,s）,3.47-3.52（2H,m）,3.32（3H,s）,3.64-3.69（1H,m）,3
.76-3.81（2H,m）,4.29-4.34（2H,m）,7.15-7.20（1H,m）,7.54（1H,d）,8.02
（1H,d）,8.27（1H,s）,8.45-8.62（3H,m）,8.97（1H,d）,9.87（1H,s）,10.19（
1H,s）,11.53（1H,s）。

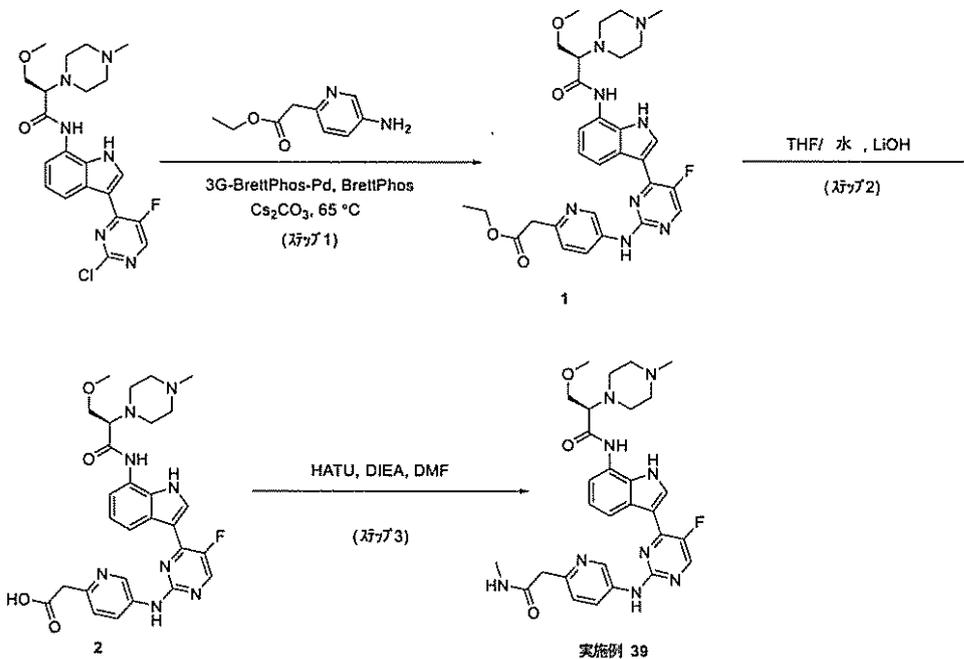
10

実施例 39

（R）-N-〔3-（5-フルオロ-2-（（6-（2-（メチルアミノ）-2-オキ
ソエチル）ピリジン-3-イル）アミノ）ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-
7-イル）-3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミドの
調製

【0228】

【化26】



20

30

スキーム 39

【0229】

ステップ1. （R）-2-（5-（（5-フルオロ-4-（7-（3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド）-1H-インドール-3-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）ピリジン-2-イル）酢酸エチル

40 mLのバイアルにジオキサン（10.00 mL）中の2-（5-アミノピリジン-
2-イル）酢酸エチル（72.58 mg、0.403 mmol、1.20当量）および（
R）-N-〔3-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-1H-インドール-
7-イル〕-3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミ
ド（150.00 mg、0.336 mmol、1.00当量）、BrettPhos（18.02 mg、
0.034 mmol、0.10当量）、BrettPhos Pallada
cycle（26.81 mg、0.034 mmol、0.10当量）、Cs₂CO₃

50

(218.72 mg, 0.671 mmol, 2.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を2時間80 の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをDCM (2 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 200 : 15) により精製して2-[5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R) -3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ] ピリジン-2-イル] 酢酸エチル (120 mg, 60.6%) を黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 591.3。

【0230】

ステップ2. (R) - 2 - (5 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) 酢酸

10

40 mL のバイアルに THF (3.00 mL) 中の2-[5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R) -3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル] ピリミジン-2-イル) アミノ] ピリジン-2-イル] 酢酸エチル (140.00 mg, 0.237 mmol, 1.00 当量) および水 (0.50 mL) 中の LiOH (56.76 mg, 2.370 mmol, 10.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を3時間室温の窒素雰囲気下で攪拌した。反応混合物を HCl (1 M) の溶液により酸性化し、次いで蒸発させて精製なしの粗製固体を得た。粗製の固体を直接次のステップに使用した。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 563.4。

20

【0231】

ステップ3. (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((6 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキソエチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 39)

8 mL のバイアルに [5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R) -3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル] ピリミジン-2-イル) アミノ] ピリジン-2-イル] 酢酸 (80 mg, 0.142 mmol, 1.00 当量) およびメチルアミン (0.36 mL, 0.720 mmol, 5.06 当量)、HATU (108.13 mg, 0.284 mmol, 2.00 当量)、DMF (2.00 mL) 中の Et₃N (43.17 mg, 0.427 mmol, 3.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を2時間室温の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を水 (10 mL) で希釈した。水性層を CH₂Cl₂ (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させ、ろ過し、蒸発させて黄色の固体を得た。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 8 : 1) により精製して黄色の固体を得た。粗製の生成物 (40 mg) を次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 27 B ~ 37 B、7 分 ; 254 ; 220 nm ; RT1 : 5.17) の Prep-HPLC により精製して (R) - N - [3-[5-フルオロ-2-([6-[(メチルカルバモイル) メチル] ピリジン-3-イル] アミノ) ピリミジン-4-イル] - 1H-インドール-7-イル] - 3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル) プロパンアミド (10 mg, 12.22%) を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 576.3。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (3H, s), 2.38 (4H, s), 2.61 (5H, d), 2.76 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.54 (3H, d), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 7.16 (1H, t), 7.28 (1H, d), 7.55 (1H, d), 7.96 (1H, q), 8.16 (1H, dd), 8.22 - 8.29 (1H, m), 8.46 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.79 (1H, d), 9.65 (1H, s), 9.88 (1H, s), 11.50 (1H, d)

30

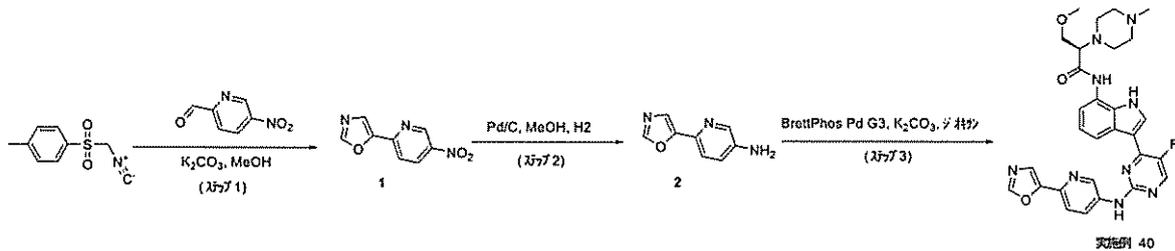
40

実施例 40

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル

50

)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]
]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製
【0232】
【化27】



10

スキーム 40

【0233】

ステップ1. 5-ニトロ-2-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン

20

To s M I C (1 . 0 0 g 、 5 . 1 2 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 5 - ニトロピリジン - 2 - カルバルデヒド (7 7 9 . 0 9 m g 、 5 . 1 2 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 K_2CO_3 (1 0 6 1 . 8 1 m g 、 7 . 6 8 3 m m o l 、 1 . 5 0 当量) の MeOH (2 0 . 0 0 m L) 中混合物を 5 時間 7 5 の窒素雰囲気下で撹拌した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EtOAc (5 : 1) で溶離して 5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリジン (5 0 0 m g 、 5 1 . 0 7 %) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 $[M + H] ^ + = 1 9 2 . 2$ 。

【0234】

ステップ2. 6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-アミン

30

5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリジン (2 5 0 . 0 0 m g 、 1 . 3 0 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および Pd / C (2 7 . 8 4 m g 、 0 . 2 6 2 m m o l 、 0 . 2 0 当量) の MeOH (1 0 . 0 0 m L) 中混合物を 3 時間室温の水素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (1 0 m L x 3) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - アミン (1 8 0 m g 、 8 5 . 3 9 %) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m / z (E S I) 、 $[M + H] ^ + = 1 6 2 . 3$ 。

【0235】

ステップ3. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(1,3-オキサゾール-5-イル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例40)

40

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 2 0 . 0 0 m g 、 0 . 2 6 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - アミン (6 4 . 9 1 m g 、 0 . 4 0 3 m m o l 、 1 . 5 0 当量) 、 BrettPhos Pd G3 (2 4 . 3 4 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 K_2CO_3 (7 4 . 2 2 m g 、 0 . 5 3 7 m m o l 、 2 . 0 0 当量) のジオキサン (4 . 0 0 m L) 中混合物を 2 時間 7 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。残留物を Prep - T L C (CH_2Cl_2 / MeOH = 1 5 : 1) により精製して粗製の生

50

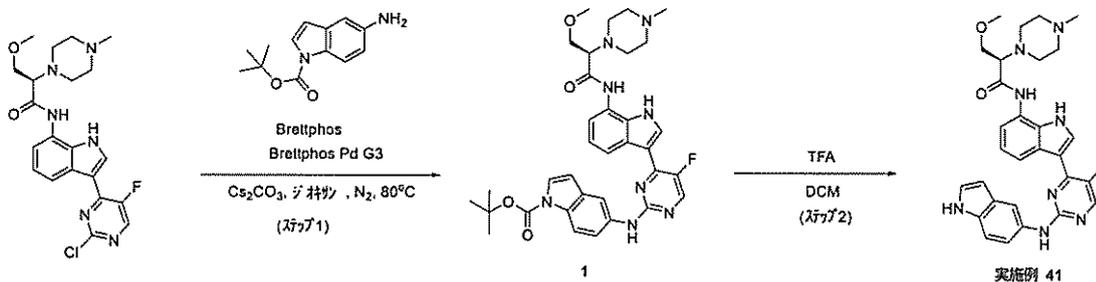
成物を得た。粗製の生成物を次の条件（カラム：X Bridge Prep OBD C18カラム、19×250mm、5μm；移動相A：水（0.05% NH₃・H₂O）、移動相B：ACN；流量：25mL/分；勾配：32B～52B、7分；RT1：6.40）のPrep-HPLCにより精製して（R）-N-[3-（5-フルオロ-2-[[6-（1,3-オキサゾール-5-イル）ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル）-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド（100mg、65.15%）を白色の固体として得た。LCMS：m/z（ESI）、[M+H]⁺ = 572.2。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）

実施例 41

（R）-N-[3-[5-フルオロ-2-（1H-インドール-5-イルアミノ）ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミドの調製

【0236】

【化28】



スキーム41

【0237】

ステップ1. 5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル

（R）-N-[3-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド（180.00mg、0.403mmol、1.00当量）および5-アミノインドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（121.62mg、0.524mmol、1.3当量）のジオキサン（10.0mL）中溶液にBrettPhos（43.24mg、0.081mmol、0.2当量）およびBrettPhos Pd G3（73.02mg、0.081mmol、0.2当量）およびCs₂CO₃（262.46mg、0.806mmol、2当量）を加えた。16時間80℃の窒素雰囲気下で撹拌した後、残留物をTLC（CH₂Cl₂/MeOH 8：1）により精製して5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]インドール-1-カルボン酸 tert-ブチル（130mg、50.22%）を赤みがかった褐色の固体として得た。LCMS：m/z（ESI）、[M+H]⁺ = 643.4。

【0238】

ステップ2. （R）-N-[3-[5-フルオロ-2-（1H-インドール-5-イルアミノ）ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-（4-メチルピペラジン-1-イル）プロパンアミド（実施例41）

DCM (6.0 mL) 中の 5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] インドール - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (130.00 mg, 0.202 mmol, 1.00 当量) の攪拌した溶液に TFA (2.00 mL, 26.926 mmol, 133.13 当量) を加えた。得られた混合物を 2 時間室温で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH 8 に塩基性化した。得られた混合物を CH₂Cl₂ (8 × 30 mL) で抽出し、合わせた有機層を無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - (1 H - インドール - 5 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (54 mg, 49.20 %) を赤みがかった褐色の油状物として得た。粗製の生成物 (54 mg) を次の条件 (カラム : CHIRAL ART Cellulose - SB, 2 × 25 cm, 5 μm ; 移動相 A : MTBE (10 mM NH₃ - MeOH) - - HPLC, 移動相 B : EtOH - - HPLC ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 10 B ~ 10 B, 12 分 ; 220 / 254 nm ; RT1 : 8.928 ; RT2 : 10.344 ; 注入容量 : 0.6 mL ; 実行の回数 : 20) の Chiral - Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - (1 H - インドール - 5 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (32.96 mg, 72.30 %) を淡黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI), [M + H]⁺ = 543.3. ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.14 (3H, s), 2.35 (4H, s), 2.63 (2H, d), 2.73 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.50 (1H, t), 3.68 (1H, dd), 3.80 (1H, dd), 6.36 (1H, t), 7.02 (1H, t), 7.23 - 7.42 (3H, m), 7.51 (1H, d), 8.01 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.38 (1H, d), 8.55 (1H, d), 9.22 (1H, s), 9.85 (1H, s), 10.95 (1H, s), 11.43 (1H, s).

10

20

実施例 4 2

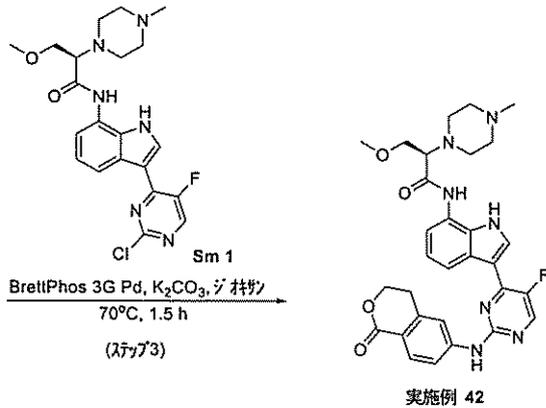
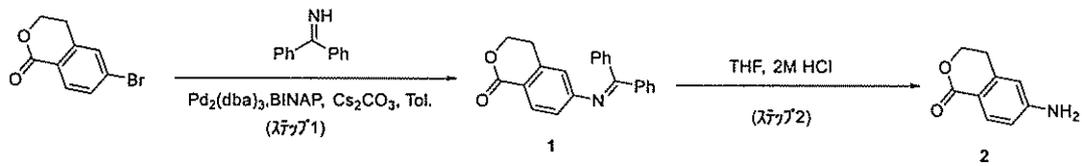
(R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((1 - オキソイソクロマン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製
【 0 2 3 9 】

30

40

50

【化 2 9】



スキーム 42

【 0 2 4 0】

ステップ 1 . 6 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) イソクロマン - 1 - オン

40 mL のバイアルに 6 - プロモ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾピラン - 1 - オン (500 . 00 mg , 2 . 202 mmol , 1 . 00 当量) およびベンゼンメタニミン、
 ? - フェニル - (518 . 83 mg , 2 . 863 mmol , 1 . 30 当量)、Pd₂(
 dba)₃ (201 . 65 mg , 0 . 220 mmol , 0 . 10 当量)、BINAP (2
 74 . 24 mg , 0 . 440 mmol , 0 . 20 当量)、トルエン (20 . 00 mL) 中
 Cs₂CO₃ (1434 . 97 mg , 4 . 404 mmol , 2 . 00 当量) を室温で加え
 た。得られた混合物を 2 時間 90 の窒素雰囲気下で撹拌した。反応混合物を r t に放冷
 し、固体をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (10 mL) で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮し
 た。残留物を TLC (EA : PE = 1 : 3) により精製して 6 - [(ジフェニルメチリデ
 ン) アミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾピラン - 1 - オン (458 mg , 63 . 5
 3 %) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 328 .
 2。

【 0 2 4 1】

ステップ 2 . 6 - アミノイソクロマン - 1 - オン

50 mL の丸底フラスコに THF (10 mL) 中の 6 - [(ジフェニルメチリデン) ア
 ミノ] - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾピラン - 1 - オン (458 . 00 mg , 1 . 39
 9 mmol , 1 . 00 当量) を加え、HCl (2 M) の水 (5 mL) 中溶液を室温で上の
 溶液に加えた。得られた混合物を 1 時間室温の空気雰囲気下で撹拌した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH 8 に塩基性化した。水性層を CH₂Cl₂ (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 20 : 1) により精製して 6 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾピラン - 1 - オン (112 mg , 49 . 06 %) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 164 . 1。

【 0 2 4 2】

ステップ 3 . (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((1 - オキソイソクロマン - 6 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メト

10

20

30

40

50

キシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 4 2)

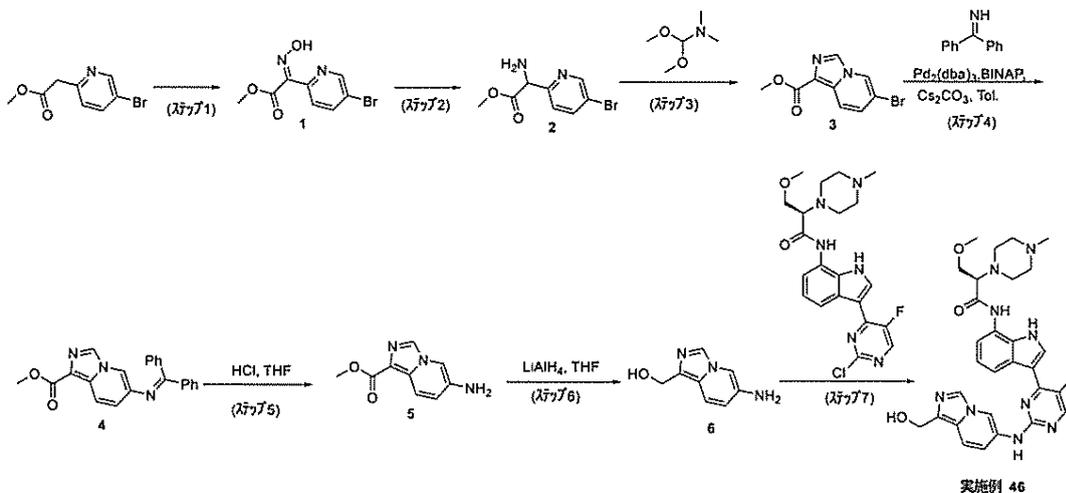
40 mL のバイアルに 6 - アミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾピラン - 1 - オン (35.05 mg、0.215 mmol、1.20 当量) および (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (80.00 mg、0.179 mmol、1.00 当量)、Brett Phos Pd G3 (16.23 mg、0.018 mmol、0.10 当量)、ジオキサン (2.00 mL) 中 K_2CO_3 (74.22 mg、0.537 mmol、3.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を 2 時間 70 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (2 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ($CH_2Cl_2 / MeOH$ 10 : 1) により精製して黄色の固体を得た。粗製の生成物 (40 mg) を次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μ m ; 移動相 A : 水 (0.05% NH_3H_2O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 31 B ~ 51 B、7 分 ; 254 ; 220 nm ; RT 1 : 6.77) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - (3 - [5 - フルオロ - 2 - [(1 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 - ベンゾピラン - 6 - イル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (10 mg、9.74%) を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 574.4。¹H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*₄) 2.35 (3H, s), 2.63 (4H, s), 2.84 (2H, s), 2.94 (2H, s), 3.07 (2H, t), 3.43 (3H, s), 3.53 (1H, t), 3.85 (1H, dd), 3.94 (1H, dd), 4.56 (2H, t), 7.21 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.95 (1H, d), 8.02 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.35 (1H, d), 8.69 (1H, q).

実施例 4 6

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 2 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【 0 2 4 3 】

【 化 3 0 】



スキーム 46

【 0 2 4 4 】

ステップ 1 . 2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) - 2 - (N - ヒドロキシイミノ) 酢酸メチル

2 - (5 - プロモピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (3.00 g、13.040 mmol)

1、1.00当量)のAcOH(15.00mL)中混合物を30分0の空気雰囲気下で撹拌した。上の混合物にNaNO₂(0.90g、13.040mmol、1.00当量)の水(2mL)中溶液を1分にわたって室温で滴下して加えた。得られた混合物をさらに1時間室温で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた混合物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×20mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。この結果2-(5-プロモピリジン-2-イル)-2-(N-ヒドロキシミノ)酢酸メチル(3g、87.92%)をピンク色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=260.9。

【0245】

ステップ2. 2-アミノ-2-(5-プロモピリジン-2-イル)酢酸メチル

250mLの丸底フラスコに2-(5-プロモピリジン-2-イル)-2-(N-ヒドロキシミノ)酢酸メチル(5.00g、19.301mmol、1.00当量)、Zn(3.16g、48.252mmol、2.50当量)、ギ酸(20.00mL、530.142mmol、27.47当量)、MeOH(20.00mL、493.978mmol、25.59当量)およびH₂O(20.00mL)を室温に加えた。得られた混合物を一晩室温の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を飽和NaHCO₃(水溶液)でpH7に中和した。得られた混合物をEtOAc(3×15mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(1×20mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。この結果2-アミノ-2-(5-プロモピリジン-2-イル)酢酸メチル(6g、60.89%)を黒色の油状物として得た。粗製の生成物を他に精製することなく次のステップに使用した。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=244.9。

【0246】

ステップ3. 6-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸メチル

250mLの丸底フラスコに2-アミノ-2-(5-プロモピリジン-2-イル)酢酸メチル(5.00g、20.402mmol、1.00当量)およびトルエン(50mL)中(ジメトキシメチル)ジメチルアミン(2.67g、22.442mmol、1.10当量)を室温に加えた。得られた混合物を一晩110の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EtOAc(1:1)で溶離して6-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸メチル(3.962g、74.61%)を暗黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=254.9。

【0247】

ステップ4. 6-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸メチル

6-プロモイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸メチル(3.00g、11.761mmol、1.00当量)およびジフェニルメタンイミン(3.20g、17.642mmol、1.50当量)のトルエン(25.00mL)中溶液にPd₂(dba)₃(1.08g、1.176mmol、0.10当量)、BINAP(1.46g、2.352mmol、0.20当量)およびCs₂CO₃(11.50g、35.284mmol、3.00当量)を加えた。2時間90の窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、PE/EtOAc(5:1)で溶離して6-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]イミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸メチル(1.9g、40.00%)を暗黄色の固体として得た。¹H-NMR(300MHz,CDCl₃-d₁) 1.18-1.32(0H,m),3.95(3H,s),6.66-6.70(1H,m),7.04-7.22(3H,m),7.34(1H,s),7.28-7.40(2H,m),7.40-7.48(1H,m),7.44-7.59(3H,m),7.72-7.86(2H,m),7.94(2H,d).

ステップ5. 6-アミノイミダゾ[1,5-a]ピリジン-1-カルボン酸メチル

50mLの丸底フラスコに6-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]イミダゾ[1,5

10

20

30

40

50

- a]ピリジン - 1 - カルボン酸メチル (1 . 8 0 g 、 5 . 0 6 5 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 H C l (2 M) (2 . 0 0 m L) および T H F (2 0 . 0 0 m L) を室温で加えた。得られた混合物を 1 時間室温の空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を飽和 N a H C O ₃ (水溶液) で p H 7 に中和した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、 P E / E t O A c (3 : 1) で溶離して 6 - アミノイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸メチル (7 3 1 m g 、 7 3 . 2 3 %) を暗黄色の固体として得た。 L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 1 9 2 . 2 。

【 0 2 4 8 】

ステップ 6 . [6 - アミノイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] メタノール

10

4 0 m L のバイアルに 6 - アミノイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - カルボン酸メチル (2 0 0 . 0 0 m g 、 1 . 0 4 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および T H F (1 5 . 0 0 m L) 中の L i A l H ₄ (1 1 9 . 1 1 m g 、 3 . 1 3 8 m m o l 、 3 当量) を室温で加えた。得られた混合物を 5 時間 6 5 ° の空気雰囲気下で撹拌した。反応を N a O H (1 2 0 m g 、 1 m L) の添加により室温でクエンチした。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを D C M (3 × 8 m L) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を P r e p - T L C (C H C l ₃ / M e O H 1 0 : 1) により精製して [6 - アミノイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] メタノール (5 3 m g 、 4 2 . 3 4 %) を黒色の油状物として得た。粗製の生成物を他に精製することなく次のステップに使用した。 L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 1 6 4 . 0 。

20

【 0 2 4 9 】

ステップ 7 . (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[1 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 4 6)

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 0 0 . 0 0 m g 、 0 . 2 2 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および [6 - アミノイミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 1 - イル] メタノール (3 6 . 5 1 m g 、 0 . 2 2 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジオキサン (1 0 . 0 0 m L) 中溶液に B r e t t P h o s (1 2 . 0 1 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、 0 . 1 0 当量) 、 B r e t t P h o s P d G 3 (2 0 . 2 8 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、 0 . 1 0 当量) および K ₂ C O ₃ (6 1 . 8 5 m g 、 0 . 4 4 8 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を加えた。2 時間 8 0 ° の窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を P r e p - T L C (D C M : M E O H 1 0 : 1) により精製した。粗製の生成物 (2 0 m g) を次の条件 (カラム : X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム、 3 0 × 1 5 0 m m 、 5 μ m ; 移動相 A : 水 (0 . 0 5 % N H ₃ H ₂ O) 、 移動相 B : A C N ; 流量 : 6 0 m L / 分 ; 勾配 : 1 9 B ~ 3 9 B 、 7 分 ; 2 5 4 / 2 2 0 n m ; R T 1 : 6 . 4 7) の P r e p - H P L C により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[1 - (ヒドロキシメチル) イミダゾ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (7 m g 、 5 . 2 9 %) を白色の固体として得た。 L C M S : m / z (E S I) 、 [M + H] ⁺ = 5 7 4 . 5 。 ¹H-NMR (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 2 . 1 5 (3 H , s) , 2 . 3 7 (4 H , s) , 2 . 5 5 - 2 . 8 5 (2 H , m) , 3 . 3 0 (2 H , s) , 3 . 3 2 (3 H , s) , 3 . 4 9 - 3 . 5 3 (1 H , m) , 3 . 6 6 - 3 . 7 1 (1 H , m) , 3 . 7 8 (1 H , d) , 4 . 6 7 (2 H , d) , 4 . 8 9 - 4 . 9 3 (1 H , m) , 6 . 9 7 (1 H , d) , 7 . 1 0 - 7 . 1 5 (1 H , m) , 7 . 5 4 (1 H , d) , 7 . 6 0 (1 H , d) , 8 . 2 2 (2 H , d) , 8 . 4 9 (1 H , d) , 8 . 5 6 (1 H , d) , 9 . 0 6 (1 H , s) , 9 . 4 8 (1 H , s) , 9 . 8 7 (1 H , s) , 1 1 . 4 9 (1 H , s) 。

30

40

実施例 5 2

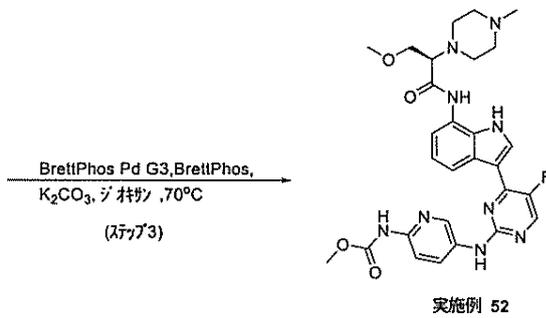
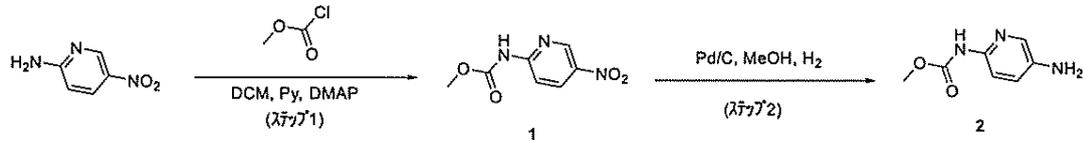
(R) - (5 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 -

50

イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチルの調製

【 0 2 5 0 】

【 化 3 1 】



スキーム 52

【 0 2 5 1 】

ステップ 1 . (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチル

DCM (2 5 . 0 0 m L) 中の 5 - ニトロ - 2 - ピリジンアミン (5 0 0 . 0 0 m g 、 3 . 5 9 4 m m o l 、 1 . 0 0 当量) 、 DMAP (8 7 . 8 2 m g 、 0 . 7 1 9 m m o l 、 0 . 2 0 当量) およびピリジン (8 5 2 . 9 0 m g 、 1 0 . 7 8 3 m m o l 、 3 . 0 0 当量) の攪拌した溶液にクロロギ酸メチル (6 7 9 . 2 3 m g 、 7 . 1 8 8 m m o l 、 2 . 0 0 当量) を 0 の窒素雰囲気下で滴下して加えた。得られた混合物を 1 3 時間 3 0 の窒素雰囲気下で攪拌した。沈殿した固体をろ過により集め、CH₂Cl₂ (1 × 3 m L) で洗浄して N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (3 0 0 m g 、 4 2 . 3 4 %) (粗製) を褐色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 1 9 8 . 2 。

【 0 2 5 2 】

ステップ 2 . (5 - アミノピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチル

MeOH (1 5 . 0 0 m L) 中の N - (5 - ニトロピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (2 5 0 . 0 0 m g 、 1 . 2 6 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および Pd / C (1 6 1 . 9 4 m g 、 1 . 5 2 2 m m o l 、 2 . 0 0 当量) の混合物を 2 時間室温の水素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (2 × 1 0 m L) で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 2 0 : 1) により精製して N - (5 - アミノピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (8 9 m g 、 4 1 . 9 8 %) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI) 、 [M + H] ⁺ = 1 6 8 . 2 。

【 0 2 5 3 】

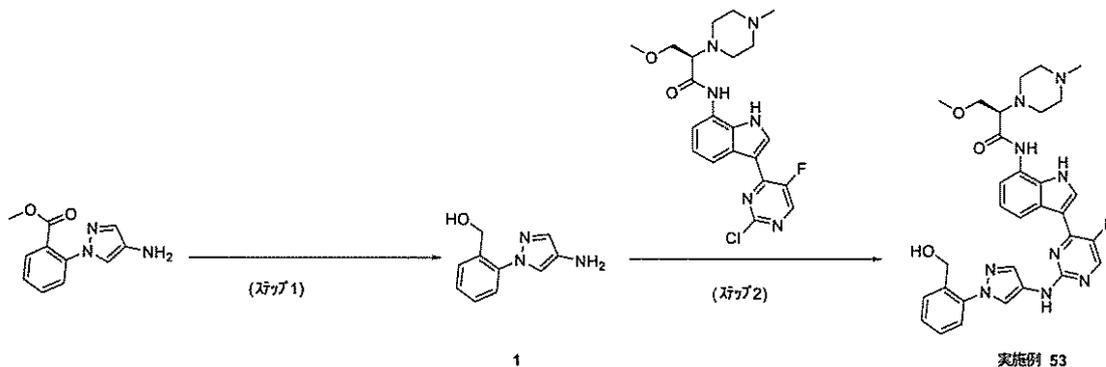
ステップ 3 . (R) - (5 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (実施例 5 2)

1 , 4 - ジオキサン (8 . 0 0 m L) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (1 1 0 . 0 0 m g 、 0 . 2 4 6 m m o

1、1.00当量)、RuPhos Palladacycle Gen. 3 (20.59 mg、0.025 mmol、0.10当量)、RuPhos (11.49 mg、0.025 mmol、0.10当量)、K₂CO₃ (68.03 mg、0.492 mmol、2.00当量) および N-(5-アミノピリジン-2-イル)カルバミン酸メチル (61.72 mg、0.369 mmol、1.50当量) の混合物を2時間70 °Cの窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをCH₂Cl₂ (2×5 mL) で洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 8:1) により精製して粗製の生成物 (110 mg) を得、これを次の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30×150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 28 B~48 B、7分; 254; 220 nm; RT1: 5.82) の Prep-HPLC により精製して N-[5-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]カルバミン酸メチル (65 mg、45.72%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 578.4。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 2.15 (3H, s), 2.35 (4H, s), 2.60-2.68 (2H, m), 2.74 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.68 (4H, s), 3.80 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.77 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 8.23 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.50 (1H, d), 8.60 (1H, d), 9.53 (1H, s), 9.86 (1H, s), 9.99 (1H, s), 11.48 (1H, s).

実施例 53

(R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([1-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製
【0254】
【化32】



スキーム 53

【0255】

ステップ 1. [2-(4-アミノピラゾール-1-イル)フェニル]メタノール

50 mL の丸底フラスコに THF (20.00 mL) 中の 2-(4-アミノピラゾール-1-イル)安息香酸メチル (350.00 mg、1.611 mmol、1.00当量) および LiAlH₄ (183.46 mg、4.834 mmol、3.00当量) を室温で加えた。得られた混合物を1時間室温の空気雰囲気下で撹拌した。反応を NaOH の添加により室温でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を他に精製することなく次のステップに使用した。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ =

190.3。

【0256】

ステップ2. (R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([1-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例53)

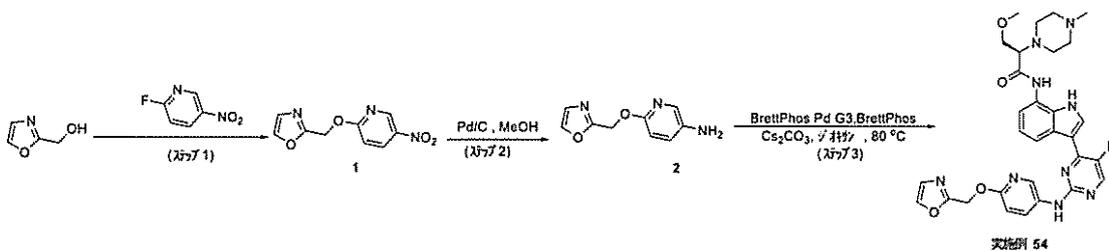
(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(50mg、0.112mmol、1.00当量)および[2-(4-アミノピラゾール-1-イル)フェニル]メタノール(31.75mg、0.168mmol、1.50当量)のジオキサン(5.00mL)中溶液にBrettPhos Pd G3(10.14mg、0.011mmol、0.10当量)、BrettPhos(6.01mg、0.011mmol、0.10当量)およびCs₂CO₃(109.36mg、0.336mmol、3.00当量)を加えた。2時間80℃の窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10:1)により精製した。粗製の生成物(60mg)を次の条件(カラム:XBridge Prep OBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相A:水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:29B~49B、7分;254;220nm;RT1:6.22)のPrep-HPLCにより精製した。粗製の生成物(30mg)を次の条件(カラム:CHIRALPAK IC-3, 4.6×50mm、3μm;移動相A:(Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA):EtOH=50:50、移動相B;流量:1mL/分;勾配:0B~0B)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([1-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(7mg、10.43%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(E SI)、[M+H]⁺=600.3。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.24(3H, s), 2.49(4H, s), 2.68(2H, s), 2.78(2H, s), 3.30(3H, s), 3.53(1H, t), 3.63-3.83(2H, m), 4.51(2H, d), 5.25-5.27(1H, m), 7.11(1H, s), 7.43(3H, d), 7.52(1H, d), 7.66(1H, s), 7.85(1H, s), 8.21(1H, s), 8.31(1H, s), 8.42(2H, d), 9.53(1H, s), 9.87(1H, s), 11.45(1H, s).

実施例54

(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(1,3-オキサゾール-2-イルメトキシ)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0257】

【化33】



スキーム54

10

20

30

40

50

【0258】

ステップ1. 5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン

0 のDMF (20 . 00 mL) 中の1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメタノール (500 . 00 mg、5 . 046 mmol、1 . 00 当量) およびNaH (157 . 42 mg、6 . 560 mmol、1 . 30 当量) の攪拌した混合物に2 - フルオロ - 5 - ニトロピリジン (716 . 98 mg、5 . 046 mmol、1 . 00 当量) を室温の空気雰囲気下で滴下して加えた。得られた混合物を2時間室温の空気雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を水 (150 mL) で希釈し、EtOAc (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 50 mL) で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。この結果5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン (900 mg、80 . 64 %) を淡黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 222 . 2。¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 5.63 (2H, s), 7.08 (1H, dd), 7.22 (1H, d), 7.97 (1H, d), 8.52 (1H, dd), 9.07 (1H, dd).

10

ステップ2. 6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 3 - アミン

MeOH (30 . 00 mL) 中の5 - ニトロ - 2 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン (500 . 00 mg) およびPd/C (20 . 00 mg) の混合物を室温の水素雰囲気下で1時間攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをメタノール (3 × 100 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) により精製して6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 3 - アミン (420 mg、97 . 2 %) を褐色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 192 . 2。¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 5.34 (2H, s), 6.70 (1H, dd), 7.17 (3H, m), 7.61 (1H, dd), 7.92 (2H, d)

20

ステップ3. (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例54)

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (120 . 00 mg、0 . 269 mmol、1 . 00 当量) および6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 3 - アミン (102 . 67 mg、0 . 537 mmol、2 . 00 当量) のジオキサン (20 . 00 mL) 中の攪拌した溶液にBrettPhos Pd G3 (36 . 51 mg、0 . 040 mmol、0 . 15 当量) およびBrettPhos (21 . 62 mg、0 . 040 mmol、0 . 15 当量) およびK₂CO₃ (111 . 33 mg、0 . 806 mmol、3 . 00 当量) を室温の窒素雰囲気下で加えた。得られた混合物を2時間80 の窒素雰囲気下で攪拌した。残留物をPrep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1) により精製して粗製の固体を得た。粗製の生成物 (100 mg) を次の条件 (カラム : CHIRAL ART Cellulose - SB、4 . 6 × 100 mm、3 μm ; 移動相A : MtBE (0 . 1 % DEA) : EtOH = 90 : 10、移動相B ; 流量 : 1 mL / 分 ; 勾配 : 0 B ~ 0 B) のChiral-Prep-HP LCにより精製して(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (1 , 3 - オキサゾール - 2 - イルメトキシ) ピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (71 . 9 mg、44 . 06 %) を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 602 . 4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.63 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.51 (3H, t), 3.69 (2H, dd), 3.81 (1H, dd), 5.44 (2H, s), 6.93 (1H, d), 7.13 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 8.12 (2H, m), 8.24 (1H, d), 8.42 (1H, d), 8.48 (2H, m), 9.48 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.47 (1H, s).

30

40

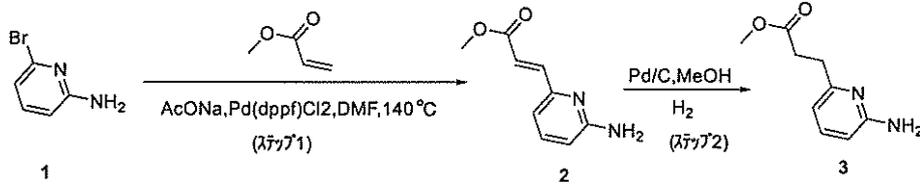
実施例55

50

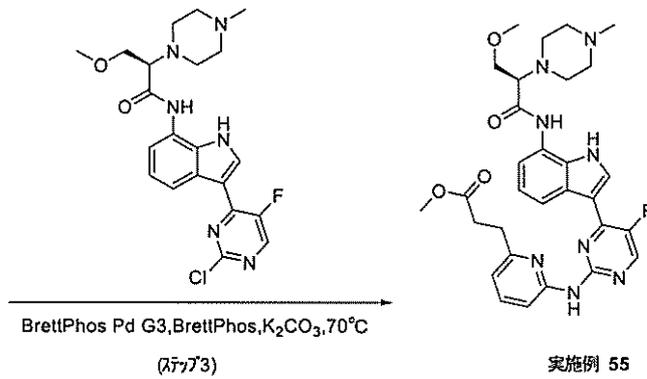
(R) - 3 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 - (4 - メチル
ピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド) - 1 H - インドール - 3 - イル) ピリミジン -
2 - イル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチルの調製

【 0 2 5 9 】

【 化 3 4 】



10



20

スキーム 55

【 0 2 6 0 】

ステップ 1 . 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) アクリル酸メチルの調製

DMF (2 0 . 0 0 m L)、AcONa (0 . 9 5 g、1 1 . 5 8 1 m m o l、2 . 0
0 当量) および Pd (d p p f) C l 2 (0 . 4 2 g、0 . 5 7 4 m m o l、0 . 1 0 当
量) 中のアクリル酸メチル (0 . 7 5 g、8 . 7 1 2 m m o l、1 . 5 1 当量) および 6
- プロモピリジン - 2 - アミン (1 . 0 0 g、5 . 7 8 0 m m o l、1 . 0 0 当量) の混
合物を 1 4 0 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を CH 2 C l 2 (3 × 2 0 m
L) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 × 5 0 m L) で洗浄し、無水の Na 2 S O 4 上
で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - T L C (C H 2 C
l 2 / M e O H 1 0 : 1) により精製して 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) プロ
プ - 2 - エン酸メチル (4 5 0 m g、4 0 . 0 2 %) を黄色の固体として得た。[M + H
] + = 1 7 9 . 0。

30

【 0 2 6 1 】

ステップ 2 . 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチル

3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) プロプ - 2 - エン酸メチル (8 0 m g、0 . 4
4 9 m m o l、1 . 0 0 当量) および Pd / C (9 . 5 6 m g、0 . 0 9 0 m m o l、0
. 2 0 当量) の MeOH (8 . 0 0 m L) 中混合物を室温の水素雰囲気下で 1 時間撹拌し
た。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 × 1 0 m L) で洗浄した。ろ液
を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - T L C (C H 2 C l 2 / M e O H 1 0 : 1) に
より精製して 3 - (6 - アミノピリジン - 2 - イル) プロパン酸メチル (1 3 5 m g、6
4 . 5 4 %) を黄色の固体として得た。[M + H] + = 1 8 1 . 1。

40

【 0 2 6 2 】

ステップ 3 . (R) - 3 - (6 - ((5 - フルオロ - 4 - (7 - (3 - メトキシ - 2 -

50

(4-メチル-ピペラジン-1-イル)プロパンアミド)-1H-インドール-3-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-2-イル)プロパン酸メチル(実施例55)の調製

(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(150.00 mg, 0.336 mmol, 1.00 当量)および3-(6-アミノピリジン-2-イル)プロパン酸メチル(90.73 mg, 0.503 mmol, 1.50 当量)のジオキサン(5.00 mL)中の撹拌した混合物にBrettPhos Pd G3(45.64 mg, 0.050 mmol, 0.15 当量)、K₂CO₃(92.77 mg, 0.671 mmol, 2.00 当量)およびBrettPhos(36.03 mg、0.067 mmol、0.20 当量)を加えた。得られた混合物を70 の窒素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをDCM(3×20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 10:1)により精製して粗製の生成物(100 mg)を得、これを次の条件(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 31%B~45%B、7分; 254; 220 nm; Rt: 6.30分)のPrep-HPLCにより精製して3-[6-[(5-フルオロ-4-[7-[(R)-3-メトキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)プロパンアミド]-1H-インドール-3-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]ピリジン-2-イル]プロパン酸メチル(33.8 mg、16.71%)をオフホワイト色の固体として得た。[M+H]⁺=591.4。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.16 (3H, s), 2.37 (4H, s), 2.64 (2H, d), 2.80 (4H, d), 2.97 (2H, t), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.61 (3H, s), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.54 (1H, d), 7.60 - 7.72 (1H, m), 8.07 (1H, d), 8.27 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.69 - 8.78 (1H, m), 9.84 (2H, d), 11.48 (1H, s)

10

20

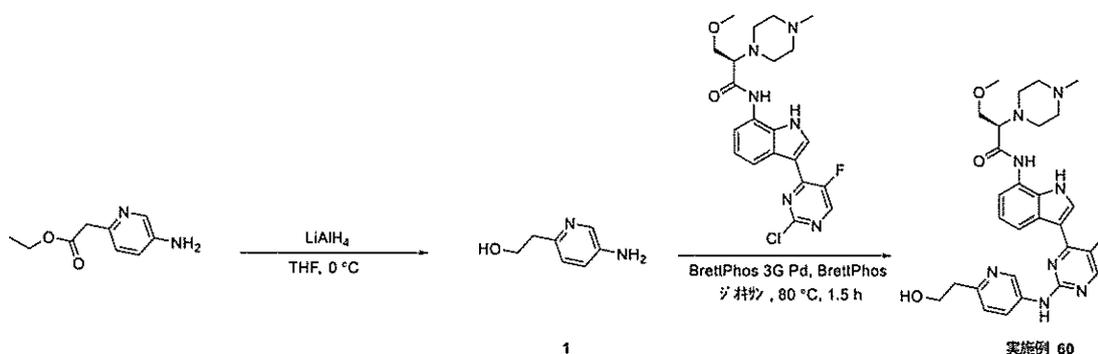
実施例60

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(6-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例60)の調製

【0263】

【化35】

30



40

スキーム60

【0264】

ステップ1. 2-(5-アミノピリジン-2-イル)エタン-1-オール

50 mLの丸底フラスコにTHF(13 mL)中のLiAlH₄(189.55 mg、4.994 mmol、3.00 当量)を室温で加えた。2-(5-アミノピリジン-2-

50

イル)酢酸エチル(300.00mg、1.665mmol、1.00当量)のTHF(7mL)中溶液を上混合物に0で加えた。得られた混合物を0.5時間0の空気雰囲気下で撹拌した。反応を室温で水(0.2mL)、次いで15%NaOH(0.6mL)、水(0.2mL)の添加によりクエンチした。得られた混合物を無水のmgSO₄上で乾燥させ、固体をろ過し、ろ液を蒸発させて2-(5-アミノピリジン-2-イル)エタノール(200mg、86.95%)を黄色の固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 2.91(2H, t), 3.95-4.03(2H, m), 6.91-7.00(2H, m), 8.00(1H, t)

ステップ2. (R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((6-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例60)

10

40mLのバイアルにジオキサン(20mL)中の(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(100.00mg、0.224mmol、1.00当量)、2-(5-アミノピリジン-2-イル)エタノール(37.10mg、0.269mmol、1.20当量)、BrettPhos(12.01mg、0.022mmol、0.10当量)、BrettPhosPdG3(20.28mg、0.022mmol、0.10当量)およびCs₂CO₃(218.72mg、0.671mmol、3.00当量)を室温に加えた。得られた混合物を1.5時間80で撹拌した。固体をろ過し、ろ過ケーキをMeOH(2×10mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(CH₂Cl₂/MeOH 7:1)により精製して粗製の固体を得た。粗製の生成物(80mg)を次の条件(カラム:XBridgePrepOBD C18カラム、30×150mm、5μm;移動相A:移動相B;流量:60mL/分;勾配:%B;254;220nm;RT1:7.25)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)プロパンアミド(25mg、20.37%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=549.3。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 2.15(3H, s), 2.35(4H, s), 2.58-2.66(2H, m), 2.75(2H, dt), 2.85(2H, t), 3.30(3H, s), 3.51(1H, t), 3.64-3.84(4H, m), 4.64(1H, t), 7.08-7.27(2H, m), 7.55(1H, dd), 8.12(1H, dd), 8.24(1H, d), 8.44(1H, d), 8.50-8.56(1H, m), 8.78(1H, dd), 9.59(1H, s), 9.88(1H, s), 11.47(1H, s).

20

30

実施例61

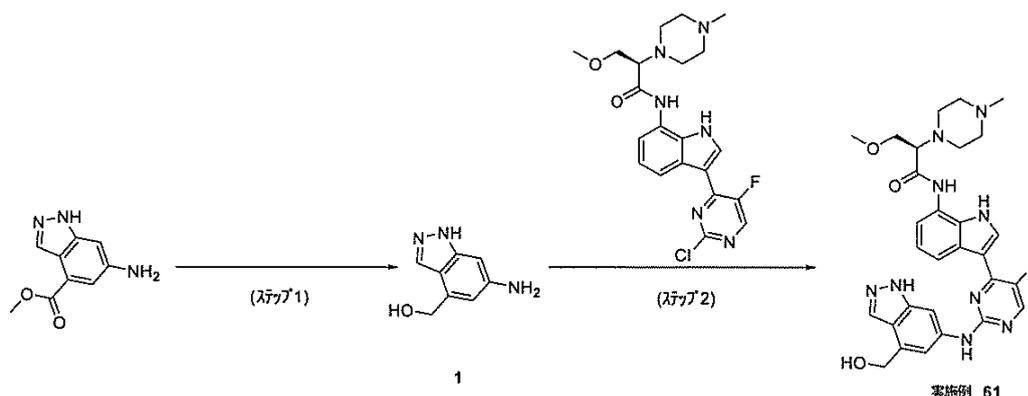
(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-((4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-6-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0265】

40

50

【化36】



スキーム61

10

【0266】

ステップ1. (6-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)メタノールの調製

THF (5.00 mL) 中の6-アミノ-1H-インダゾール-4-カルボン酸メチル (300.00 mg、1.569 mmol、1.00当量) の攪拌した混合物に LiAlH₄ (178.66 mg、4.707 mmol、3.00当量) を少しずつ0 で加えた。得られた混合物を1時間70 で攪拌した。反応を水 (0.08 mL) および NaOH (0.08 mL、15%) の添加により0 でクエンチした。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキをTHF (3 × 10 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。この結果 (6-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)メタノール (100 mg、39.06%) を淡黄色の油状物として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 164.2。

20

【0267】

ステップ2. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-6-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例61) の調製

(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (50.00 mg、0.112 mmol、1.00当量)、(6-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)メタノール (21.91 mg、0.134 mmol、1.20当量)、K₂CO₃ (46.39 mg、0.336 mmol、3.00当量)、BrettPhos (12.01 mg、0.022 mmol、0.20当量) および BrettPhosPdG3 (10.14 mg、0.011 mmol、0.10当量) のジオキサン (10.00 mL) 中の混合物を2時間80 の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH 12:1) により精製して (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-6-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (20 mg、粗製) を淡黄色の固体として得た。粗製の生成物 (20 mg) を次の条件 (カラム: XBridge Prep OBD C18カラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相A: 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 21B ~ 41B、7分; 254/220 nm; RT1: 5.65) の Prep-HP LC により精製して (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[4-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-6-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インド

30

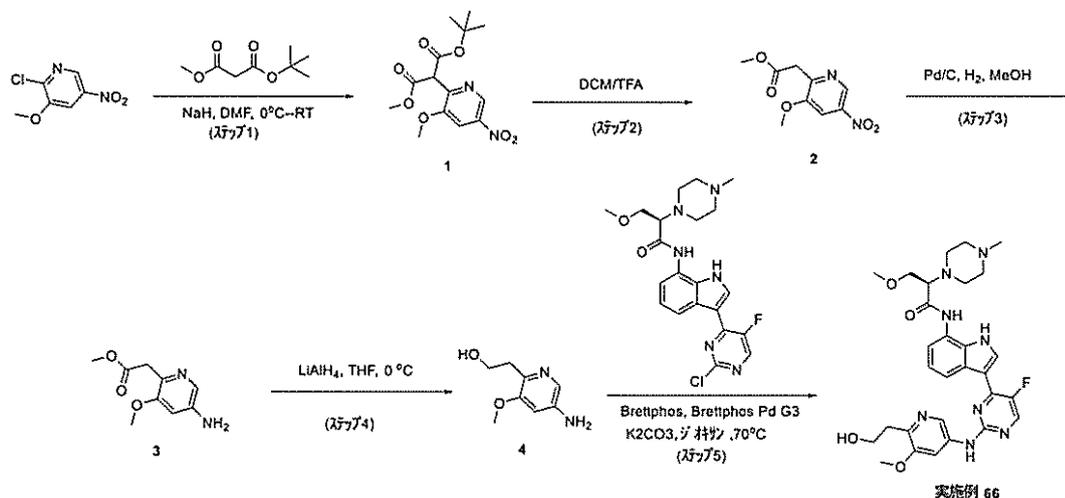
40

50

ール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (2 . 5 m g、 3 . 9 0 %) を白色の固体として得た。 LCMS : m / z (ESI)、 [M + H] ⁺ = 5 7 4 . 4。 ¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 2.31 (3H, s), 2.58 (4H, s), 2.86 (4H, d), 3.41 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.75 - 3.98 (2H, m), 7.04 - 7.22 (2H, m), 7.30 (1H, d), 8.07 - 8.19 (3H, m), 8.29 (1H, d), 8.67 (1H, dd)

実施例 6 6

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製【 0 2 6 8 】
【 化 3 7 】



スキーム 66

【 0 2 6 9 】

ステップ 1 . 2 - (3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) プロパン二酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル

2 - クロロ - 3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン (1 . 0 0 g、 5 . 3 0 3 m m o l、 1 . 0 0 当量) の DMF (1 0 0 . 0 m L) 中溶液を NaH (0 . 3 2 g、 1 3 . 2 5 8 m m o l、 2 . 5 0 当量) により 0 で処理した。溶液を 1 0 分室温で撹拌した。上の混合物にプロパン二酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル (1 . 5 2 g、 8 . 7 5 0 m m o l、 1 . 6 5 当量) を 0 で滴下して加えた。得られた混合物を 1 5 時間室温で撹拌した。得られた混合物を水 (3 0 m L) でクエンチし、 EtOAc (3 x 3 5 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 x 3 0 m L) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (PE / EtOAc 5 : 1) により精製して 2 - (3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) プロパン二酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル (1 . 4 6 g、 8 4 . 3 7 %) を赤みがかった褐色の油状物として得た。 LCMS : m / z (ESI)、 [M + H] ⁺ = 3 2 7 . 3。 ¹H-NMR (300 MHz, クロロホルム-d) 1.50 (9H, s), 3.82 (3H, s), 3.98 (3H, s), 5.09 (1H, s), 7.94 (1H, d), 9.02 (1H, d)。

ステップ 2 . 2 - (3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル

DCM (2 0 . 0 m L) 中の 2 - (3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) プロパン二酸 1 - tert - ブチル 3 - メチル (1 . 4 0 g、 4 . 2 9 0 m m o l、 1 . 0 0 当量) の撹拌した溶液に TFA (6 . 0 0 m L、 8 0 . 7 7 8 m m o l、 1 8 . 8 3 当量) を加えた。得られた混合物を 1 8 時間 2 5 で撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) で pH 8 に塩基性化した。得られた混合

物を CH_2Cl_2 (3 × 80 mL) で抽出した。合わせた有機層を上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮して2 - (3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (0.88 g、90.68%) を赤みがかった褐色の油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 227.2。¹H-NMR (300 MHz, クロロホルム-d)

3.74 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.00 (2H, s), 7.92 (1H, d), 9.01 (1H, d).

ステップ3 . 2 - (5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル

2 - (3 - メトキシ - 5 - ニトロピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (840.00 mg、3.714 mmol、1.00 当量) の MeOH (50 mL) 中溶液に窒素雰囲気下 250 mL の丸底フラスコ内で Pd/C (10%、79.04 mg) を加えた。混合物を室温で1時間水素バルーンを用いて水素雰囲気下で水素化した。混合物を Celite パッドに通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して2 - (5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (445 mg、61.07%) を黄色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 197.2。

【0270】

ステップ4 . 2 - (5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エタノール

THF (10 mL) 中の LiAlH₄ (203.11 mg、5.352 mmol、3.00 当量) の攪拌した溶液に THF (20 mL) 中の 2 - (5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) 酢酸メチル (350.00 mg、1.784 mmol、1.00 当量) を 0 で滴下して加えた。得られた混合物を 30 分 0 で攪拌した。反応を Na₂SO₄ · 10H₂O の添加によりクエンチした。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル (3 × 5 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して2 - (5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エタノール (243 mg、80.99%) を明るいオレンジ色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 169.0。

【0271】

ステップ5 . (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] アミノ]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 66)

(R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (130.00 mg、0.291 mmol、1.00 当量) および 2 - (5 - アミノ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル) エタノール (63.60 mg、0.378 mmol、1.3 当量) のジオキササン (10.0 mL) 中溶液に Brett Phos (31.23 mg、0.058 mmol、0.20 当量) および Brett Phos Pd G3 (52.74 mg、0.058 mmol、0.20 当量) および K₂CO₃ (80.40 mg、0.582 mmol、2.00 当量) を加えた。2時間 70 の窒素雰囲気下で攪拌した後。残留物を TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 8 : 1) により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] アミノ]ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (34.35 mg、20.41%) を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 579.4。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.13 (3H, s), 2.22 - 2.44 (4H, m), 2.54 - 2.80 (4H, m), 2.86 (2H, t), 3.28 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.59 - 3.70 (3H, m), 3.72 - 3.84 (4H, m), 4.57 (1H, t), 7.11 (1H, t), 7.52 (1H, d), 7.85 (1H, d), 8.23 (1H, d), 8.30 - 8.64 (3H, m), 9.60 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.47 (1H, s).

実施例 67

(R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((1 - (3 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ)ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

10

20

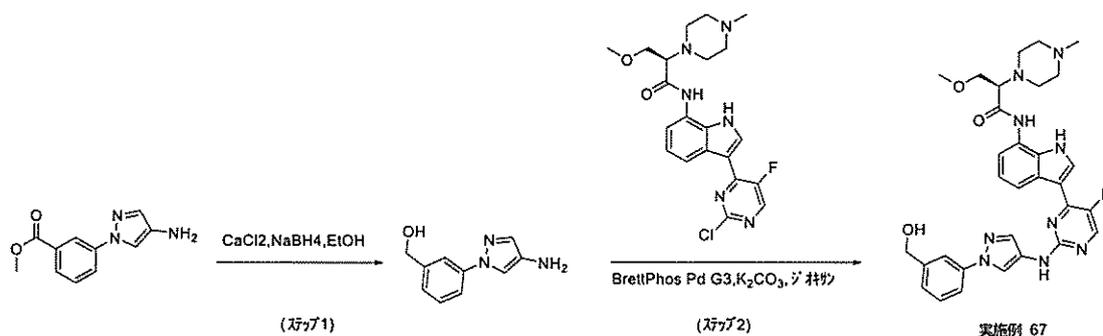
30

40

50

【0272】

【化38】



10

スキーム67

【0273】

ステップ1. (3-(4-アミノ-1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)メタノール

40 mLのバイアルに3-(4-アミノピラゾール-1-イル)安息香酸メチル(130.00 mg、0.598 mmol、1.00当量)、およびCaCl₂(99.63 mg、0.898 mmol、1.50当量)、NaBH₄(67.92 mg、1.795 mmol、3当量)、EtOH(15.00 mL)を室温に加え、反応混合物を0で3時間撹拌した。得られた混合物をEtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を次の条件(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 25% B~40% B、7分; 254/220 nm; Rt: 5.77分)のPrep-HPLCにより精製して[3-(4-アミノピラゾール-1-イル)フェニル]メタノール(80 mg、70.65%)を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 190.3。

20

30

【0274】

ステップ2. (R)-N-[3-[5-フルオロ-2-(1-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例67)

40 mLのバイアルに(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(100.00 mg、0.224 mmol、1.00当量)、および[3-(4-アミノピラゾール-1-イル)フェニル]メタノール(63.51 mg、0.336 mmol、1.50当量)、BrettPhos Pd G3(20.28 mg、0.022 mmol、0.1当量)、K₂CO₃(61.85 mg、0.448 mmol、2当量)、ジオキサン(15.00 mL)を室温に加えた。次いで混合物を70で窒素雰囲気下3時間撹拌した。そしてLCMSはOKである。得られた混合物を水(10 mL)で希釈し、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(3×10 mL)で洗浄し、無水のNa₂SO₄上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物を次の条件(カラム: XBridge Prep OBD C18カラム30×150 mm、5 μm; 移動相A: 水(0.05% NH₃H₂O)、移動相B: ACN; 流量: 60 mL/分; 勾配: 25% B~40% B、7分)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-[3-[5-フルオロ-2-(1-[3-(ヒド

40

50

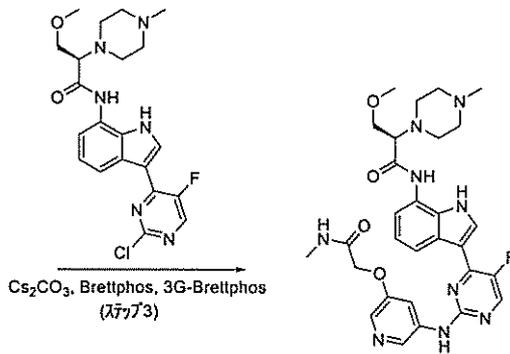
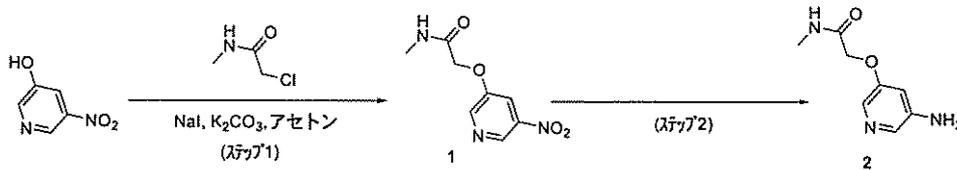
ロキシメチル)フェニル]ピラゾール-4-イル]アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(25 mg、18.63%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=600.4。¹H-NMR(300 MHz, DMSO-d₆) 2.14(3H, s), 2.35(4H, s), 2.56-2.68(2H, m), 2.74(2H, q), 3.30(3H, s), 3.50(1H, t), 3.67(1H, dd), 3.79(1H, dd), 4.56(2H, d), 5.30(1H, d), 7.11(1H, t), 7.21(1H, d), 7.41(1H, t), 7.57(2H, dd), 7.72(1H, t), 7.82(1H, s), 8.17-8.25(1H, m), 8.43-8.63(3H, m), 9.60(1H, s), 9.87(1H, s), 11.46(1H, s)。

実施例 68

(R)-N-(3-(5-フルオロ-2-(5-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル)-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0275】

【化39】



実施例 68

スキーム 68

【0276】

ステップ 1. N-メチル-2-((5-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)アセトアミド

5-ニトロピリジン-3-オール(70.00 mg、0.500 mmol、1.00当量)、NaI(7.49 mg、0.050 mmol、0.10当量)、2-クロロ-N-メチル-アセトアミド(80.60 mg、0.749 mmol、1.50当量)およびK₂CO₃(138.11 mg、0.999 mmol、2.00当量)のプロパン-2-オン(5.00 mL)中の混合物を2時間65 °Cの空気雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗製の生成物をEtOAc/PEから再結晶してN-メチル-2-[(5-ニトロピリジン-3-イル)オキシ]アセトアミド(525 mg、69.66%)を黄色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=212.0。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 2.98(3H, d), 4.66(2H, s), 8.02(1H, t), 8.70(

1H, d), 9.17 (1H, d).

ステップ2. 2 - ((5 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ) - N - メチルアセトアミド

MeOH (20.00 mL) 中の N - メチル - 2 - [(5 - ニトロピリジン - 3 - イル) オキシ] アセトアミド (240.00 mg、1.136 mmol、1.00 当量) の攪拌した溶液に Pd / C (120.94 mg、1.136 mmol、1.00 当量) を加えた。得られた混合物を 4 時間室温の水素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH (3 × 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して 2 - [(5 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ] - N - メチルアセトアミド (201 mg、97.61%) を黄色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 182.2。

10

【 0 2 7 7 】

ステップ3. (R) - N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - ((5 - (2 - (メチルアミノ) - 2 - オキシエトキシ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 6 8)

ジオキサン (2.00 mL) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (150.00 mg、0.336 mmol、1.00 当量) および 2 - [(5 - アミノピリジン - 3 - イル) オキシ] - N - メチルアセトアミド (121.63 mg、0.671 mmol、2.00 当量) の攪拌した混合物に Brett phos (36.03 mg、0.067 mmol、0.20 当量) および Brett Phos Pd G3 (60.85 mg、0.067 mmol、0.20 当量)、Cs₂CO₃ (328.07 mg、1.007 mmol、3.00 当量) を加えた。得られた混合物を 2 時間 80 °C の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 8 : 1) により精製して粗製の生成物を得た。粗製の生成物 (150 mg) を次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0.05% NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 29 B ~ 31 B、7 分 ; 254 ; 220 nm ; RT1 : 5.85) の Prep - HPLC により精製して固体を得た。粗製の生成物 (80 mg) を次の条件 (カラム : CHIRAL ART Cellulose - SB、2 × 25 cm、5 μm ; 移動相 A : Hex (8 mmol / L NH₃ . MeOH) - - HPLC、移動相 B : EtOH - - HPLC ; 流量 : 20 mL / 分 ; 勾配 : 50 B ~ 50 B、15 分 ; 254 / 220 nm ; RT1 : 8.698 ; RT2 : 11.463 ; 注入容量 : 0.85 mL ; 実行の回数 : 4) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([5 - [(メチルカルバモイル) メトキシ] ピリジン - 3 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (40 mg、20.14%) を白色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 592.3。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.12 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.64 - 2.71 (5H, m), 2.72 - 2.75 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.64 - 3.69 (1H, m), 3.76 - 3.81 (1H, m), 4.51 (2H, s), 7.14 (1H, t), 7.53 (1H, d), 7.91 - 7.96 (2H, m), 8.06 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.56 (2H, t), 9.76 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.50 (1H, s)。

20

30

40

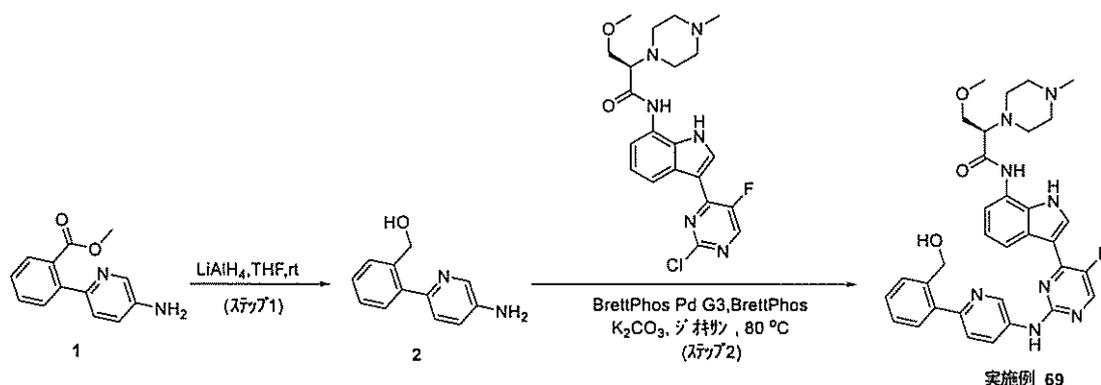
実施例 6 9

メチル (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([6 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 6 9) の調製

【 0 2 7 8 】

50

【化40】



10

スキーム 69

【0279】

ステップ1. [2-(5-アミノピリジン-2-イル)フェニル]メタノール

THF (20.00 mL) 中の 2-(5-アミノピリジン-2-イル)安息香酸メチル (400.00 mg, 1.752 mmol, 1.00 当量) の攪拌した溶液に LiAlH_4 (266.05 mg, 7.010 mmol, 4.00 当量) を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を 1 時間室温の空気雰囲気下で攪拌した。反応を水 (0.3 mL) の添加により 0 でクエンチした。混合物を NaOH (266 mg) で pH 7 に塩基性化した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH_2Cl_2 / MeOH 20 : 1) により精製して [2-(5-アミノピリジン-2-イル)フェニル]メタノール (135 mg, 38.47%) を赤色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+ = 201.2$ 。

20

【0280】

ステップ2. (R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([6-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例 69)

ジオキサン (20.00 mL) 中の (R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (120.00 mg, 0.269 mmol, 1.00 当量) および 3-(5-アミノピリジン-2-イル)-2-メチルペンタ-2,4-ジエン-1-オール (102.17 mg, 0.537 mmol, 2.00 当量) の攪拌した混合物に BrettPhos Pd G3 (36.51 mg, 0.040 mmol, 0.15 当量) および BrettPhos (21.62 mg, 0.040 mmol, 0.15 当量) および K_2CO_3 (111.33 mg, 0.806 mmol, 3.00 当量) を室温の空気雰囲気下で加えた。得られた混合物を 2 時間 80 の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH_2Cl_2 / MeOH 10 : 1) により精製した。粗製の生成物 (100 mg) を次の条件 (カラム: YMC-Actus Triart C18, 30 x 250, 5 μm ; 移動相 A: 水 (0.5% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$), 移動相 B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 52 B ~ 72 B, 7 分; 254; 220 nm; RT1: 6.05) の Prep-HPLC により精製して (R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([6-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリジン-3-イル)アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (52.3 mg, 31.89%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、 $[M+H]^+$

30

40

50

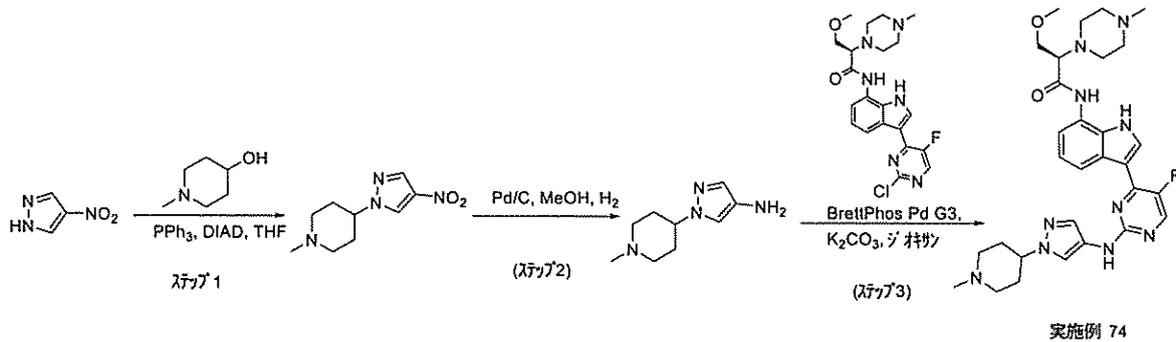
$^+ = 611.4$. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.63 (2H, s), 2.74 (2H, s), 3.49 (3H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (2H, dd), 4.55 (2H, d), 5.45 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.37 (2H, m), 7.55 (4H, m), 8.26 (1H, d), 8.32 (1H, dd), 8.50 (1H, d), 8.56 (1H, d), 9.02 (1H, d), 9.85 (2H, d), 11.49 (1H, s).

実施例 7 4

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【 0 2 8 1 】

【 化 4 1 】



スキーム 74

【 0 2 8 2 】

ステップ 1 . 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロピラゾール - 1 - イル - y 1) ピペリジン

THF (2 . 0 0 m L) 中の 4 - ニトロピラゾール (3 0 . 0 0 m g , 0 . 2 6 5 m m o l , 1 . 0 0 当量) および 1 - メチルピペリジン - 4 - オール (9 1 . 6 7 m g , 0 . 7 9 6 m m o l , 3 . 0 0 当量) の攪拌した混合物に PPh_3 (2 0 8 . 7 6 m g , 0 . 7 9 6 m m o l , 3 . 0 0 当量) および DIAD (1 6 0 . 9 4 m g , 0 . 7 9 6 m m o l , 3 . 0 0 当量) を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を 2 時間 7 0 の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 1 : 1$) により精製して 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロピラゾール - 1 - イル) ピペリジン (1 0 . 3 3 m g , 1 8 . 5 2 %) を褐色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI) , $[M+H]^+ = 211.2$.

【 0 2 8 3 】

ステップ 2 . 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - アミン

MeOH (2 0 . 0 0 m L) 中の 1 - メチル - 4 - (4 - ニトロピラゾール - 1 - イル) ピペリジン (5 0 0 . 0 0 m g) および Pd / C (2 0 . 0 0 m g) の攪拌した混合物に室温の空気雰囲気下で少しずつ。得られた混合物を 1 時間室温の H_2 雰囲気下で攪拌した。得られた混合物をろ過し、ろ過ケーキを MeOH ($3 \times 3 0 \text{ mL}$) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 / \text{MeOH} = 1 : 1$) により精製して 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - アミン (3 3 3 m g) を赤みがかった褐色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI) , $[M+H]^+ = 181.3$.

【 0 2 8 4 】

ステップ 3 . (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 7 4)

10

20

30

40

50

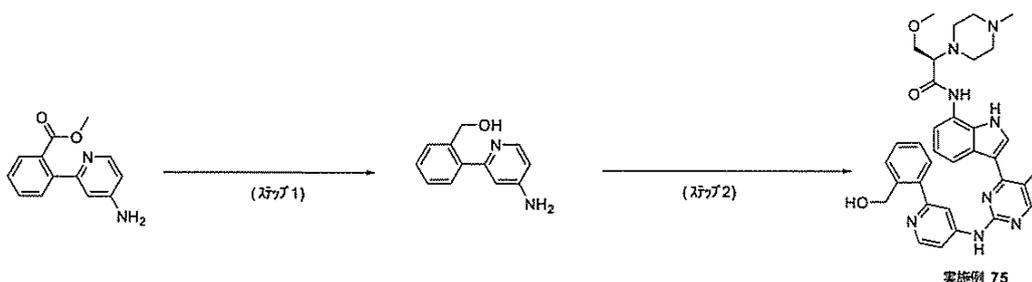
ジオキサン (20.00 mL) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (120.00 mg、0.269 mmol、1.00 当量) および 1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - アミン (72.60 mg、0.403 mmol、1.5 当量) の攪拌した混合物に Brett Phos Pd G₃ (36.51 mg、0.040 mmol、0.15 当量) および Brett Phos (21.62 mg、0.040 mmol、0.15 当量) および K₂CO₃ (111.33 mg、0.806 mmol、3 当量) を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を 2 時間 70 °C の窒素雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) により精製した。粗製の生成物を次の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃ · H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 37 B ~ 57 B、7 分; RT1: 6.03) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[1 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピラゾール - 4 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (24 mg、15.13%) を白色の固体として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 591.4。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 1.99 (6H, m), 2.18 (6H, d), 2.36 (4H, s), 2.63 (2H, m), 2.74 (1H, s), 2.77 (1H, d), 2.86 (2H, d), 3.30 (3H, s), 3.51 (1H, t), 3.69 (1H, dd), 3.81 (1H, dd), 4.06 (1H, dq), 7.13 (1H, t), 7.53 (2H, m), 7.98 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.40 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.86 (1H, s), 11.43 (1H, s).

実施例 75

(R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([2 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン - 4 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【0285】

【化42】



スキーム 75

【0286】

ステップ 1. [2 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) フェニル] メタノール

50 mL の丸底フラスコに THF (10.00 mL) 中の 2 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) 安息香酸メチル (200.00 mg、0.876 mmol、1.00 当量) および LiAlH₄ (133.03 mg、3.505 mmol、4.00 当量) を室温で加えた。得られた混合物を一晩 70 °C の空気雰囲気下で攪拌した。反応を NaOH (133 mg、水中) の添加により 5 °C でクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH 10 : 1、TEA を含む) により精製して [2 - (4 - アミノピリジン - 2 - イル) フェニル] メタノール (70 mg、29.12%) を黒色の油状物として得た。LCMS : m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 20

1.0。

【0287】

ステップ2. (R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([2-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリジン-4-イル]アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(実施例75)

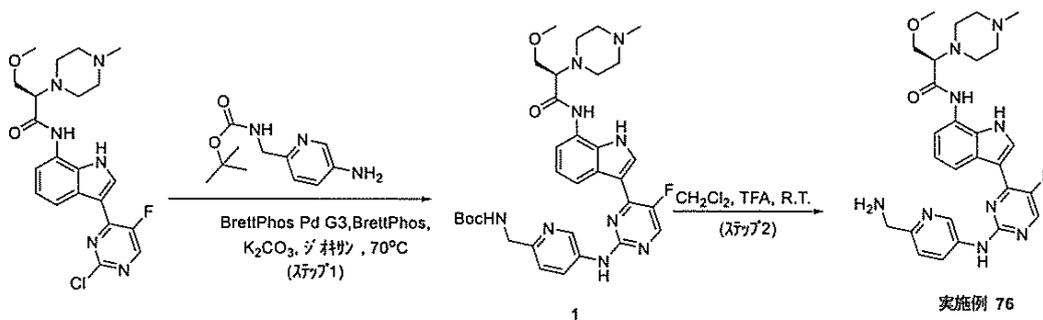
[2-(4-アミノピリジン-2-イル)フェニル]メタノール(67.21mg、0.336mmol、1.50当量)および(R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(100mg、0.224mmol、1.00当量)のジオキサン(10.00mL)中溶液にBrettPhos Pd G3(20.28mg、0.022mmol、0.10当量) BrettPhos(12.01mg、0.022mmol、0.10当量)およびK₂CO₃(61.85mg、0.448mmol、2.00当量)を加えた。2時間70の窒素雰囲気下で撹拌した後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物をPrep-TLC(PE/EtOAc 3:1)により精製して粗製の固体を得た。粗製の固体を次の条件(カラム:YMC-Actus Triart C18、30×250、5μm;移動相A:水(0.05% NH₃ H₂O)、移動相B:ACN;流量:60mL/分;勾配:52B~72B、7分;254;220nm;RT1:6.05)のPrep-HPLCにより精製して(R)-N-[3-[5-フルオロ-2-([2-[2-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピリジン-4-イル]アミノ)ピリミジン-4-イル]-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド(25mg、18.11%)を白色の固体として得た。LCMS:m/z(ESI)、[M+H]⁺=611.3。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) 2.15(3H, s), 2.36(4H, s), 2.75(4H, s), 3.28(3H, s), 3.50(1H, t), 3.69(1H, dd), 3.76-3.84(1H, m), 4.50(2H, d), 5.62(1H, t), 7.08(1H, t), 7.35(1H, t), 7.42(1H, t), 7.50(2H, dd), 7.58(1H, d), 7.79-7.85(1H, m), 8.05(1H, d), 8.27(1H, s), 8.44(1H, d), 8.52-8.60(2H, m), 9.86(1H, s), 10.14(1H, s), 11.51(1H, s)。

実施例76

(R)-N-[3-(2-[[6-(アミノメチル)ピリジン-3-イル]アミノ]-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミドの調製

【0288】

【化43】



スキーム76

10

20

30

40

50

【0289】

ステップ1. N - ([5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル] メチル) カルバミン酸 tert - ブチル

ジオキサン (20 . 00 mL) 中の (R) - N - [3 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (150 . 00 mg、0 . 336 mmol、1 . 00 当量) および N - [(5 - アミノピリジン - 2 - イル) メチル] カルバミン酸 tert - ブチル (149 . 88 mg、0 . 671 mmol、2 当量) の攪拌した溶液 / 混合物に Brett Phos Pd G₃ (45 . 64 mg、0 . 050 mmol、0 . 15 当量) および Brett Phos (27 . 02 mg、0 . 050 mmol、0 . 15 当量) および K₂CO₃ (139 . 16 mg、1 . 007 mmol、3 当量) を室温の空気雰囲気下で少しずつ加えた。得られた混合物を 2 時間 80 の窒素雰囲気下で攪拌した。残留物を Prep - TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) により精製して N - ([5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル] メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (150 mg、70 . 52 %) を褐色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 634 . 4。

【0290】

ステップ2. (R) - N - [3 - [5 - フルオロ - 2 - ([6 - [2 - (ヒドロキシメチル) フェニル] ピリジン - 3 - イル] アミノ) ピリミジン - 4 - イル] - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (実施例 76)

CH₂Cl₂ (3 . 00 mL) 中の N - ([5 - [(5 - フルオロ - 4 - [7 - [(R) - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド] - 1 H - インドール - 3 - イル] ピリミジン - 2 - イル) アミノ] ピリジン - 2 - イル] メチル) カルバミン酸 tert - ブチル (100 . 00 mg) および TFA (10 . 00 mL) の攪拌した溶液に室温の空気雰囲気下で滴下して。得られた混合物を 1 時間室温の空気雰囲気下で攪拌した。得られた混合物を CH₂Cl₂ (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 × 30 mL) で洗浄し、無水の Na₂SO₄ 上で乾燥させた。ろ過後、ろ液を減圧下で濃縮した。粗製の生成物 (80 mg) を次の条件 (カラム : X Bridge Prep OBD C18 カラム、30 × 150 mm、5 μm ; 移動相 A : 水 (0 . 05 % NH₃H₂O)、移動相 B : ACN ; 流量 : 60 mL / 分 ; 勾配 : 17 B ~ 37 B、7 分 ; 254 / 220 nm ; RT1 : 6 . 58) の Prep - HPLC により精製して (R) - N - [3 - (2 - [[6 - (アミノメチル) ピリジン - 3 - イル] アミノ] - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (24 . 1 mg) を白色の固体として得た。LCMS : m / z (ESI)、[M + H]⁺ = 534 . 2。¹H-NMR (300 MHz, MeOD-d₄) 2.33 (3H, s), 2.61 (4H, s), 2.85 (2H, s), 2.93 (2H, s), 3.44 (3H, s), 3.52 (1H, t), 3.90 (1H, m), 3.95 (3H, s), 7.21 (2H, m), 7.42 (1H, d), 8.19 (1H, d), 8.32 (2H, q), 8.65 (1H, m), 8.88 (1H, d)。

実施例 78

(R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1 H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミドの調製

【0291】

10

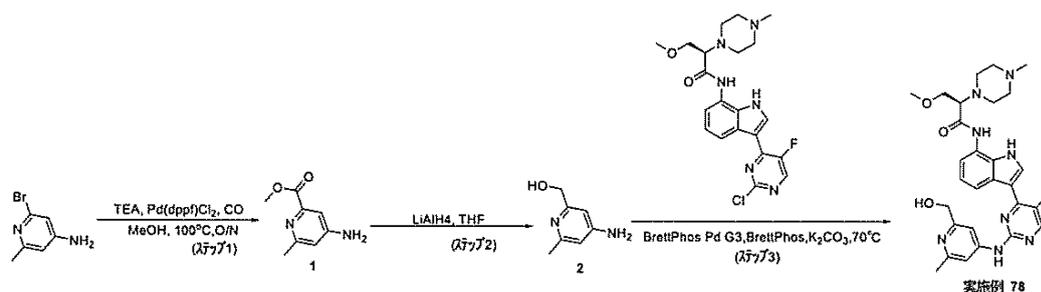
20

30

40

50

【化 4 4】



10

スキーム 78

【0292】

ステップ 1. 4-アミノ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル

250 mL の圧力タンク反応器に MeOH (50.00 mL) 中の 2-ブromo-6-メチルピリジン-4-アミン (1.00 g、5.346 mmol、1.00 当量)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (436.61 mg、0.535 mmol、0.10 当量) および TEA (1.623 g、16.039 mmol、3.00 当量) を 20 atm の CO (g) 雰囲気下 100 °C で 6 時間加えた。所望の生成物が LCMS により検出することができた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、PE/EtOAc (1:1) で溶離して 4-アミノ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (500 mg、56.28%) を黄色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 167.3。

20

【0293】

ステップ 2. (4-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノール

40 mL のシールド管に THF (15.00 mL) 中の 4-アミノ-6-メチルピリジン-2-カルボン酸メチル (332.00 mg、1.998 mmol、1.00 当量) および LiAlH₄ (151.65 mg、3.996 mmol、2.00 当量) を 0 °C で加え、次いで室温で 1 時間攪拌した。所望の生成物が LCMS により検出することができた。反応を水 (1 mL) の添加により 0 °C でクエンチした。沈殿した固体をろ過により集め、MeOH (2 x 50 mL) で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) により精製して (4-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノール (210 mg、76.08%) を黄色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M+H]⁺ = 139.2。

30

【0294】

ステップ 3. (R)-N-[3-(5-フルオロ-2-[[2-(ヒドロキシメチル)-6-メチルピリジン-4-イル]アミノ]ピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (実施例 78)

40

40 mL のシールド管にジオキサン (8.00 mL) 中の (R)-N-[3-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1H-インドール-7-イル]-3-メトキシ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロパンアミド (120.00 mg、0.269 mmol、1.00 当量)、(4-アミノ-6-メチルピリジン-2-イル)メタノール (74.20 mg、0.537 mmol、2.00 当量)、BrettPhos (14.41 mg、0.027 mmol、0.1 当量)、BrettPhos Pd G₃ (24.34 mg、0.027 mmol、0.1 当量) および K₂CO₃ (74.22 mg、0.537 mmol、2 当量) を 80 °C で加えた。所望の生成物が LCMS により検

50

出すことができた。得られた混合物を真空下で濃縮した。残留物を Prep-TLC (CH₂Cl₂ / MeOH = 10 : 1) により精製して粗製の固体を得た。粗製の生成物を次の条件 (カラム: X Bridge Prep OBD C18カラム、30 × 150 mm、5 μm; 移動相 A: 水 (0.05% NH₃ · H₂O)、移動相 B: ACN; 流量: 60 mL / 分; 勾配: 34 B ~ 54 B、7分、RT1: 5.90) の Prep-HPLC により精製して (R) - N - [3 - (5 - フルオロ - 2 - [[2 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチルピリジン - 4 - イル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) - 1H - インドール - 7 - イル] - 3 - メトキシ - 2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロパンアミド (65 mg、44.12%) を白色の固体として得た。LCMS: m/z (ESI)、[M + H]⁺ = 549.4。1H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 2.13 (3H, s), 2.34 (4H, s), 2.37 (3H, s), 2.56 - 2.66 (2H, m), 2.69 - 2.79 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.49 (1H, t), 3.67 (1H, dd), 3.79 (1H, dd), 4.45 (2H, d), 5.24 (1H, t), 7.17 (1H, t), 7.49 - 7.60 (2H, m), 7.70 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 9.89 (2H, d), 11.51 (1H, s).

10

生物学的実施例

本明細書に開示された代表的な化合物は以下の生物学的検定の1以上で特徴付けられた。

【0295】

実施例79: 酵素検定および細胞 p-STAT6 検定

組換え JAK1、JAK2、JAK3 および TYK2 は Carina Biosciences から購入した。化合物の JAK1、JAK2、JAK3 および TYK2 に対する阻害効力は Lance Ultra Kinase Assay を用いて評価した。

20

【0296】

手短に言うと、組換えキナーゼを化合物の存在下または不在下室温で15分ブレインキュベートした。5 mM ATP および反応でキナーゼによりリン酸化することができる基質ペプチドの添加により反応を開始させた。60分インキュベーション後、EDTA を含有する検出試薬ミックスの添加により反応を停止させた。励起波長を320 nm として蛍光を615 nm および665 nm でそれぞれ測定した。665 nm / 615 nm の計算される信号比はキナーゼ活性に比例する。それぞれのキナーゼの50%阻害を生ずる化合物の濃度 (IC₅₀) を X Lfit による4パラメーターロジスティックフィットを用いて計算した。

30

【0297】

リン酸化された STAT6 (pSTAT6) を検出するために、THP-1細胞を250 g で5分遠心分離により収穫し、検定培地 (RPMI 1640 + 10% FBS) に2 × 10⁵ 細胞 / ウエルで再懸濁した。試験化合物を DMSO 中 1 μM ~ 0.3 nM の連続希釈で検定プレートに適用した。THP-1細胞を連続希釈した化合物と共に60分室温でインキュベートし、続いて30分インターロイキン (IL-13、10 ng / mL) の刺激を行ない、Cytotfix バッファー (BD Biosciences) に固定し、氷上の90%メタノールにおいて透過処理した。PE 抗-pSTAT6 (BD Biosciences) 抗体を60分室温で染色した後フローサイトメトリーにより分析した。検定において化合物はどのように希釈され、信号の阻害に対する用量反応曲線が化合物の IC₅₀ を決定する。

40

【0298】

供試化合物の JAK1、JAK2、JAK3、TYK2 キナーゼおよび STAT6 のリン酸化に対する阻害活性を下記表2に示す。全ての供試化合物に対する JAK1 / JAK2 選択性の比は (JAK2 IC₅₀ / JAK1 IC₅₀) に基づいて10より大きい (1000以上まで)。従来技術で報告された気道炎症における JAK-STAT 経路の関連性を確認する STAT6 リン酸化の阻害。有力な JAK1 阻害活性を示した化合物はまた STAT6 リン酸化の阻害において有効であることも示された。

【0299】

50

【表 4 - 1】

表2：試験化合物の酵素効力

実施例	JAK1 IC ₅₀ (nM)	JAK2 IC ₅₀ (nM)	JAK3 IC ₅₀ (nM)	TYK2 IC ₅₀ (nM)	pSTAT6 IC ₅₀ (nM)
1	0.13	85	>10000	644	4.0
2	0.25	202	>10000	1088	4.3
3	0.19	4	7696	156	4.5
4	0.26	81	>10000	1828	5.1
5	0.19	268	>10000	764	5.1
6	0.42	452	>10000	4663	6.0
7	0.21	58	>10000	634	6.2
8	0.16	183	>10000	850	6.2
9	0.25	20	9946	330	6.5
12	0.17	469	>10000	3769	7.2
13	0.33	88	8951	1394	7.2
14	0.20	336	>10000	4204	7.3
15	0.19	20	>10000	1442	7.3
16	0.36	138	>10000	1995	7.4
17	0.18	43	7745	1207	7.6
18	0.14	22	7728	1094	7.6
19	0.27	215	>10000	2456	7.7
20	0.65	135	>10000	2401	7.9
21	0.20	125	>10000	1152	8.4
22	0.24	467	>10000	5252	8.5
24	0.82	403	>10000	2569	8.9
25	0.20	9	>10000	273	8.9

10

20

30

40

【 0 3 0 0 】

50

【表 4 - 2】

26	0.07	100	>10000	1262	9.1
28	0.12	162	>10000	1184	9.6
29	0.31	74	>10000	939	9.8
30	0.15	95	>10000	1177	10.3
31	0.15	218	>10000	1311	10.4
32	0.16	87	9275	1492	10.6
33	0.14	110	>10000	2174	11.1
34	0.18	12	>10000	447	11.3
35	0.26	199	>10000	2043	11.3
36	0.29	491	>10000	4612	11.5
37	0.21	68	4763	996	11.5
38	0.13	65	>10000	726	11.8
39	0.23	316	>10000	974	11.9
40	0.21	219	>10000	2515	12.1
41	0.22	110	>10000	1428	12.6
42	0.07	16	5263	560	12.8
44	0.27	147	>10000	>10000	13.2
45	0.14	131	>10000	1290	13.4
46	1.52	322	>10000	>10000	13.5
47	0.13	81	>10000	556	14.0
48	0.27	379	>10000	1697	14.0
50	0.11	119	>10000	772	14.4
51	0.23	186	>10000	1405	14.9
52	0.43	363	>10000	2170	15.0

10

20

30

40

【 0 3 0 1 】

50

【表 4 - 3】

53	0.22	180	>10000	1662	15.0
54	0.86	219	>10000	4876	15.3
55	12.81	2714	>10000	>10000	15.3
57	0.16	44	>10000	922	16.0
59	131.38	2217	>10000	>10000	17.4
60	0.25	158	>10000	1342	17.6
61	0.11	8	3587	194	17.7
64	0.14	22	>10000	512	18.4
65	0.32	198	>10000	1256	18.8
66	0.35	12	>10000	545	20.3
67	0.18	35	6774	609	20.6
68	0.22	71	5358	1234	20.9

10

20

【0302】

実施例 80：ラット肝細胞およびヒト肝臓ミクロソームにおける代謝安定性
 雄性のラット肝細胞およびヒト肝臓ミクロソームは業務用販売業者（例えば、Bio Reclamation I V T）から入手し、使用前 - 150 で貯蔵した。

【0303】

ラット肝細胞による代謝安定性検定の場合、凍結保存した肝細胞またはミクロソームのバイアルをバイアルが極低温度のままであることが保証された貯蔵場所から取り出した。1 μ M の各試験化合物（アセトニトリル；0.01% DMSO 中）を 96 の深いウエルプレートで 250 μ L の肝細胞（ 1×10^6 細胞 / ml）と共にインキュベートした。いろいろな時点（0、0.5、5、15、30、45、60、80、100 および 120 分）で 3 容量の冷アセトニトリルの 20 μ L の反応混合物への添加により反応を停止させ、4 で 15 分遠心分離した。40 μ L の上清を純粋な水で 200 μ L に希釈し、LC-MS / MS を用いて分析した。

30

【0304】

ヒト肝臓ミクロソームによる代謝安定性検定では、1 μ M の各試験化合物を、1 mM の NADPH 溶液を含有する 250 μ L のバッファー（100 mM リン酸バッファー、pH - 7.4）中 37 で 1 mg / mL のミクロソーム（20 mg / mL のタンパク質コーンと共にプールした HLM）と共にインキュベートした。新鮮な 96 ウエルプレート中いろいろな時点 0、0.5、5、10、15、20 および 30 分で 20 μ L のインキュベーションミックスを 5 容量の冷アセトニトリルによりクエンチした。クエンチプレートを 4000 rpm で 15 分遠心分離した。40 μ L の上清を純粋な水で 200 μ L に希釈し、LC-MS / MS を用いて分析した。

40

【0305】

インビトロ肝細胞クリアランスは化合物のその初期濃度からの消失の排出半減期（ $T_{1/2}$ ）の決定に基づいて評価した。各化合物（試験または対照）の IS に対するピーク面

50

積比を計算した。Ln(%対照)対インキュベーション時間(分)曲線をプロットし、直線状のフィッティングラインの傾きを計算した。薬物排出速度定数 k (分⁻¹)、 $T_{1/2}$ (分)、およびインビトロの固有クリアランス CL_{int} (μL /分/ $E6$)を次式に従って計算した：

$$k = - \text{傾き}$$

$$T_{1/2} = 0.693 / k$$

$$CL_{int} = k / C_{hep}$$

ここで C_{hep} (細胞 $\times \mu L^{-1}$)はインキュベーション系における細胞濃度である。

【0306】

データを下記表3に示す。

【0307】

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】

表3：インビトロ代謝安定性(ラット肝細胞およびヒト肝臓ミクロソーム)

実施例	ラット肝細胞 CL _{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/1 \times 10^6$ 細胞)	ヒト肝臓ミクロソーム CL _{int} ($\mu\text{l}/\text{min}/\text{mg}$)
1	68.8	4.9
2	9.5	10.6
3	11.1	3.0
4	>300	14.4
5	11.0	73.9
6	156.2	76.4
7	128.1	46.7
8	38.4	7.2
9	5.9	18.4
12	226.4	>300
13	5.5	83.1
14	0.0	>300
15	68.0	>300
16	42.1	3.0
17	4.5	57.2
18	5.0	13.5
19	4.0	51.4
20	6.0	3.0
21	>300	194.3
22	6.3	<3
24	<1	26.8

10

20

30

40

【 0 3 0 8 】

50

【表 5 - 2】

25	17.7	44.0
26	2.8	<3
28	36.5	15.6
29	5.8	10.1
30	4.4	13.5
31	0.0	135.1
32	6.0	26.1
33	6.8	11.1
34	210.5	<3
35	2.2	9.2
36	>300	>300
37	6.3	11.7
38	117.1	10.9
39	2.2	4.9
40	36.4	50.4
41	3.4	11.4
42	3.8	26.1
43	4.0	4.8
44	18.2	17.9
45	2.7	45.2
47	2.8	29.0
48	1.6	69.1
50	15.7	195.7
51	3.7	8.3

10

20

30

40

【 0 3 0 9 】

50

【表 5 - 3】

52	2.7	6.7
53	17.4	27.9
55	>300	>300
57	24.0	>300
59	>300	10.7
60	4.6	7.0
61	3.5	27.9
64	4.0	21.9
65	6.2	7.9
66	12.7	25.0
67	153.6	19.5
68	4.0	19.0

10

20

【0310】

実施例 81：マウス血漿および肺における薬物動態

化合物の肺 PK を雄の CD1 マウスで気管内 (IT) 注入投与により試験した。試験化合物の血漿および肺レベルならびにそれらの比を以下のようにして決定した。試験化合物を生理食塩水中 0.5% HPMC、0.1% Tween 80 の 0.4 mg/mL 懸濁液の製剤としてカセットで投薬した。動物を 5% のイソフルランを用いて 5 分麻酔し、その口を開け、舌を取り出し、光をマウスの首に当てて、気管を見付け、気管が開いた状態にあるうちに注射器を気管内に挿入し、試験化合物を気管に注入した。投薬後様々な時点 (通例 5 分、1、4、24 時間) で、およそ 0.250 mL の血液試料を心臓穿刺により抜き、完全なままの肺をマウスから切除した。各々の血液試料を K₂EDTA を含有するプラスチック微小遠心管に移した。次いで血液試料を 4 分間およそ 12,000 rpm、4 で遠心分離して (エペンドルフ遠心分離機、5804R) 血漿を集めた。マウスは組織収集の前に完全に放血させる。肺試料は選んだ時点で収集し、肺全体を秤量し、ホモジナイズする。血漿および肺試料中の試験化合物の濃度を LC-MS/MS 法を用いて分析した。WinNonlin (Phoenix (商標)) またはその他類似のソフトウェアを薬物動態計算に用いる。供試化合物はマウスにおいて血漿での曝露より 1~2 桁大きい肺での曝露を示した。

30

40

【0311】

50

【表 6】

表4：マウス肺PK(気管内投薬)データ

実施例	肺中薬量%		肺T _{1/2} (hr)	濃度比(肺/血漿)	
	5 min	1 hr		5 min	1 hr
2	18.1%	13.4%	29.9	399	3262
5	101.6%	54.0%	6.1	2103	2935
8	62.7%	13.4%	3.5	296	1589
19	35.2%	18.2%	11.3	395	2455
21	13.8%	3.0%	1	713	835
22	20.5%	9.5%	3.6	233	609
38	79.9%	19.4%	3.9	965	1780
40	58.6%	23.0%	4.6	824	1441

【0312】

実施例 8 2：肺のアルテルナリア・アルテルナタ (*Alternaria Alternata*) - 誘発好酸球性炎症のネズミモデル

気道好酸球増加症はヒト喘息の顕著な特徴である。アルテルナリア・アルテルナタはヒトの喘息を悪化させ得る真菌の空気アレルゲンであり、マウスの肺で好酸球性炎症を誘発する (Havaux et al. Clin Exp Immunol. 2005, 139 (2): 179 ~ 88)。マウスにおいて、アルテルナリアは、肺において、(例えば IL - 2 および IL - 7) に反応し、JAK - 依存性のサイトカイン (例えば IL - 5 および IL - 13) を放出し、好酸球性炎症と関係させる組織居住性 2 型固有リンパ系細胞を間接的に活性化することが立証されている (Bartemes et al. J Immunol. 2012, 188 (3): 1503 ~ 13)。

【0313】

Taconic の 7 ~ 9 週齢の雄性 C57 マウスを研究に使用する。研究の日、動物をイソフルランで軽く麻酔し、口腔咽頭吸引によりビヒクルまたは試験化合物 (0.1 ~ 1.0 mg/mL、50 μL の総容量) を投与する。投薬後動物を横向きに寝かせ、そのホームケージに戻す前に麻酔から完全に回復するのをモニターする。1 時間後、動物をもう一度一時的に麻酔し、口腔咽頭吸引によりビヒクルまたはアルテルナリア抽出物 (200 μg の送達総抽出物、50 mL の総容量) で攻撃した後、麻酔から回復するのをモニターし、そのホームケージに戻す。アルテルナリア投与の 48 時間後、気管支細胞洗浄流体 (BALF) を集め、Advia 120 Hematology System (Siemens) を用いて BALF 内の好酸球を計数する。

【0314】

本明細書に開示された代表的な化合物がこのアルテルナリア検定で試験される。モデルにおける活性は、ビヒクルで処置され、アルテルナリアで攻撃した対照動物と比較して、処置された動物の BALF 内に 48 時間で存在する好酸球のレベルの低下により証明される。データはビヒクルで処置され、アルテルナリアで攻撃した BALF 好酸球応答のパーセント阻害として表される。パーセント阻害を計算するには、各条件に対する BALF 好

酸球の数が、100パーセントから差し引かれた、平均のピヒクルで処置され、アルテルナリアで攻撃したBALF好酸球のパーセントに変換される。試験化合物はアルテルナリアに誘発されたBALF好酸球の阻害を示す。

【0315】

本開示を具体的な実施形態（そのうちのいくつかは好ましい実施形態である）を参照して特に示し記載したが、当業者には理解されるはずであるように、本明細書に開示された本開示の思想および範囲から逸脱することなく形態および詳細において様々な変更がなされ得る。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 45/00 (2006.01)
 A 6 1 K 9/12 (2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 407/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/506 (2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)

F I

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 9/12
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 407/14
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 Z
 C 0 7 D 471/04 1 0 7 Z

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3 , チャンチアン・ハイテック・パーク , リャンジン・ロード ナンバー 1 9 9

(72)発明者

ツイ , ホンチュン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3 , チャンチアン・ハイテック・パーク , リャンジン・ロード ナンバー 1 9 9

(72)発明者

ゼン , チンベイ

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3 , チャンチアン・ハイテック・パーク , リャンジン・ロード ナンバー 1 9 9

(72)発明者

ヤン , チェンファン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3 , チャンチアン・ハイテック・パーク , リャンジン・ロード ナンバー 1 9 9

(72)発明者

チャン , シャオリン

中華人民共和国シャanghai 2 0 1 2 0 3 , チャンチアン・ハイテック・パーク , リャンジン・ロード ナンバー 1 9 9

審査官 松澤 優子

(56)参考文献

特表 2 0 1 8 - 5 2 9 7 7 0 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 3 4 2 1 3 (W O , A 1)

J . Med. Chem. , 2020年04月16日 , Vol.63 , pp.4517-4527

(58)調査した分野

(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

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