

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-511801

(P2017-511801A)

(43) 公表日 平成29年4月27日 (2017.4.27)

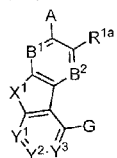
(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 471/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 1 O 3 A	4 C O 5 O
C O 7 D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 471/04 C S P	4 C O 6 5
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 O	4 C O 7 2
C O 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C O 7 D 519/00 3 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 422 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-554607 (P2016-554607)	(71) 出願人	509009692
(86) (22) 出願日	平成27年2月27日 (2015.2.27)		ザ リージェンツ オブ ザ ユニヴァシ
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月27日 (2016.10.27)		ティ オブ ミシガン
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/017908		アメリカ合衆国, 4 8 1 0 9 ミシガン州
(87) 国際公開番号	W02015/131005		, アン アーバー, フォーロン パークウ
(87) 国際公開日	平成27年9月3日 (2015.9.3)		エイ 1 6 0 0, セカンド フロア オフ
(31) 優先権主張番号	62/031, 640		イス オブ テクノロジー トランスファ
(32) 優先日	平成26年7月31日 (2014.7.31)		ー
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100102978
(31) 優先権主張番号	61/950, 406		弁理士 清水 初志
(32) 優先日	平成26年3月10日 (2014.3.10)	(74) 代理人	100102118
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 春名 雅夫
(31) 優先権主張番号	62/048, 388	(74) 代理人	100160923
(32) 優先日	平成26年9月10日 (2014.9.10)		弁理士 山口 裕孝
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

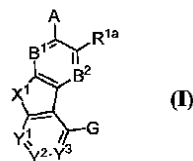
(54) 【発明の名称】 BETプロモドメイン阻害剤としての9H-ピリミド [4, 5-b] インドールおよび関連類似体

(57) 【要約】

本開示は、式(I)で表される置換9H-ピリミド [4,5-b] インドールおよび5H-ピリド [4,3-b] インドールならびに関連類似体、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物を提供し、式中、R^{1a}、A、B¹、B²、G、X¹、Y¹、Y²、およびY³は本明細書に記載のように定義される通りである。本開示はまた、BETプロモドメインの阻害に応答する状態または障害を処置するための式(I)の化合物の使用に関する。本開示の化合物は、がんを処置するために特に有用である。



(I)

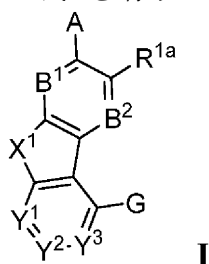


(I)

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iを有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：



10

式中、

B¹は、-N=または-C(R^{1b})-であり；

B²は、-N=または-C(R^{1c})-であり；

Y¹は、-C(R^{2a})=および-N=からなる群より選択され；

Y²は、-C(R^{2b})=および-N=からなる群より選択され；

Y³は、-C(R^{2c})=および-N=からなる群より選択され；

Gは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、-OS(=O)₂CF₃、および-Z-R³からなる群より選択され；

R^{1a}およびR^{1b}はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

20

R^{1c}は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{2a}およびR^{2c}は独立して、水素、ハロ、アルキル、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^{2b}は、水素、アミノ、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R³は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

30

Aは、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

X¹は、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Zは、-C(=O)-、-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^{5a1}は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{5b1}は、水素およびアルキルからなる群より選択されるが、

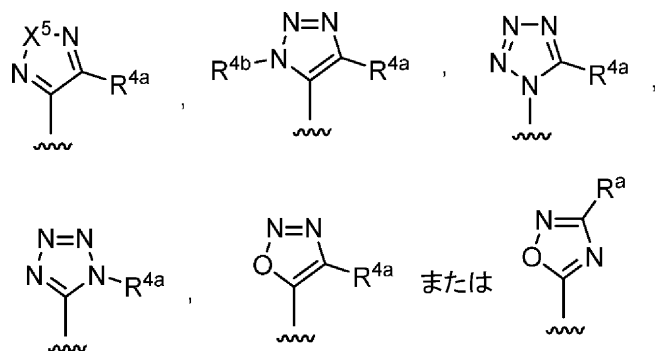
但し、

a) Gが、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または-OS(=O)₂CF₃である場合、B¹もしくはB²のいずれか、またはその両方が-N=であり；あるいは、

40

b) Gが、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または-OS(=O)₂CF₃である場合、R^{1b}もしくはR^{1c}のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキサミド、またはフルオロであり；かつ、

c) Aは、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない；



式中、

10

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は、-O-および-S-からなる群より選択される。

【請求項2】

Gが、ハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

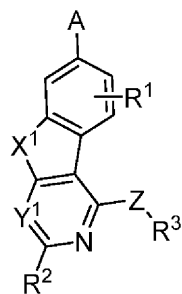
【請求項3】

Gが-Z- R^3 である、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

20

【請求項4】

式IIを有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:



II

30

式中、

R^1 は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され;

R^2 は、水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され;

R^3 は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され;

40

Aは、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり;

X^1 は、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され;

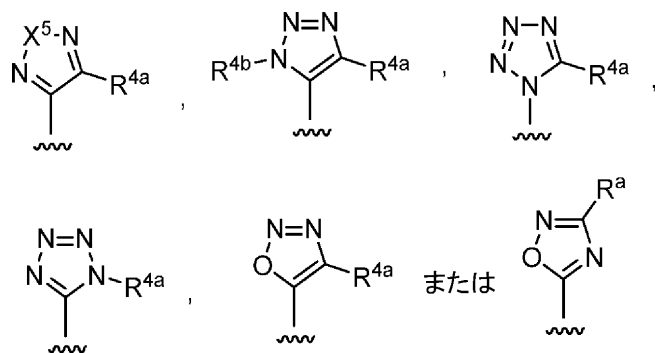
Y^1 は、-CH=および-N=からなる群より選択され;

Zは、-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され;

R^{5a1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され;

R^{5b1} は、水素およびアルキルからなる群より選択されるが、

但し、Aは、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない:



式中、

10

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は、-O-および-S-からなる群より選択される。

【請求項5】

R^2 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され;

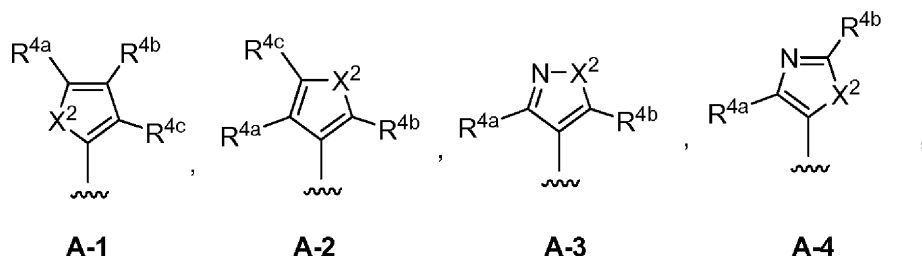
R^3 が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択される、

請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

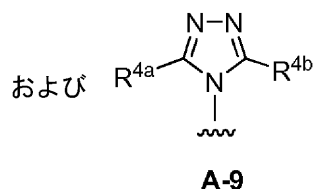
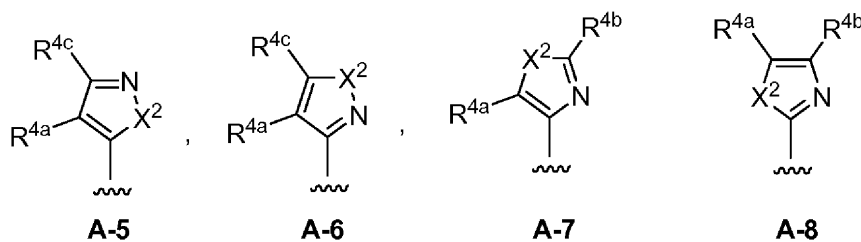
20

【請求項6】

Aが以下:



30



40

からなる群より選択され;

R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^{4c} がそれぞれ独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され;

X^2 が、-O-、-S-、および-N(R^{5c1})-からなる群より選択され;

R^{5c1} が、水素およびアルキルからなる群より選択される、

請求項1~5のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項7】

50

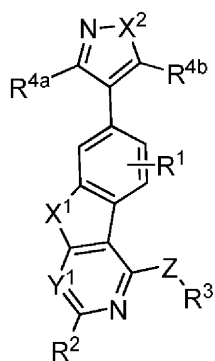
AがA-3であり、 X^2 が $-N(R^{5c1})-$ である、請求項6記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

AがA-9であり、 R^{4a} がアルキルであり、 R^{4b} がアルキルである、請求項6記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

以下の式III：



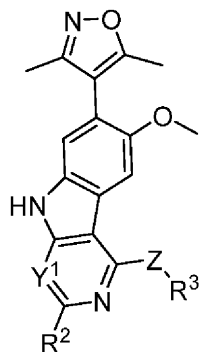
10

III

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

以下の式IV：



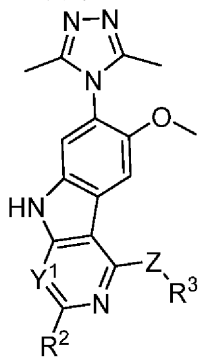
IV

30

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

以下の式V：



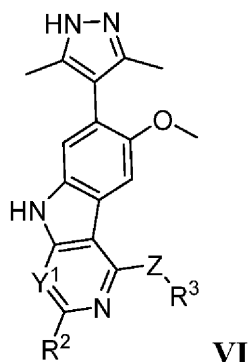
V

40

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

以下の式VI：



10

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

Zが-NH-である、請求項1もしくは3～12のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

Zが-O-である、請求項1もしくは3～12のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 5】

Zが-S-である、請求項1もしくは3～12のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

20

【請求項 1 6】

Y²が-C(R^{2b})=であり、R^{2b}が水素である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 7】

R²が水素である、請求項4～15のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 1 8】

Y²が-C(R^{2b})=であり、R^{2b}がアルキルである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

30

【請求項 1 9】

R²がアルキルである、請求項4～15のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 0】

Y²が-C(R^{2b})=であり、R^{2b}がヘテロシクロである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 1】

R²がヘテロシクロである、請求項4～15のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 2】

40

Y¹が-CH=である、請求項1～21のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 3】

Y¹が-N=である、請求項1～21のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 4】

Gが置換されていてもよいアリールである、請求項1もしくは2記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

R³が置換されていてもよいアリールである、請求項1もしくは3～22のいずれか一項記載

50

の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 26】

Gが、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、請求項24記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 27】

R³が、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、請求項25記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 28】

10

Gが置換されていてもよいフェニルである、請求項26記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 29】

R³が置換されていてもよいフェニルである、請求項27記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 30】

Gが置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1もしくは2記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 31】

20

R³が置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1もしくは3～22のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 32】

Gが置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、請求項30記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 33】

R³が置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、請求項31記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 34】

30

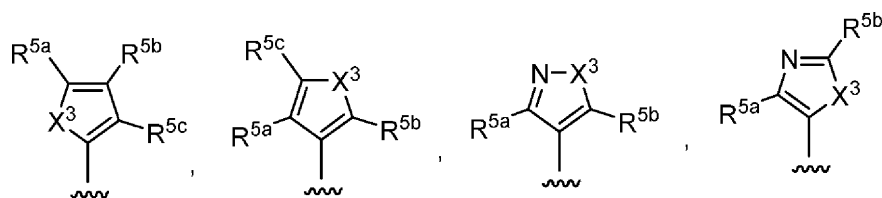
Gが置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、請求項30記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 35】

R³が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、請求項31記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 36】

R³が、以下:

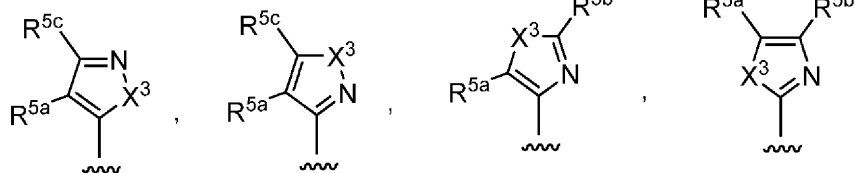


R3-1

R3-2

R3-3

R3-4

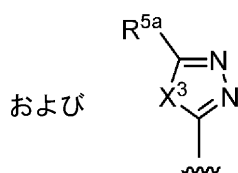


R3-5

R3-6

R3-7

R3-8



R3-9

からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^{5a} 、 R^{5b} 、および R^{5c} がそれぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルキル、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、アルケニル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

X^3 が、-O-、-S-、および-N(R^{5d})-からなる群より選択され；

R^{5d} が、水素、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O) R^{5e} からなる群より選択され；

R^{5e} が、アルキルおよびアルコシからなる群より選択される、

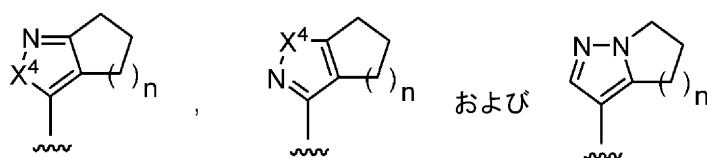
請求項35記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 37】

R^{5d} が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O) R^{5e} からなる群より選択される、請求項36記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 38】

R^3 が、以下：



R3-10

R3-11

R3-12

からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

X^4 が、-O-、-S-、および-N(R^{5f})-からなる群より選択され；

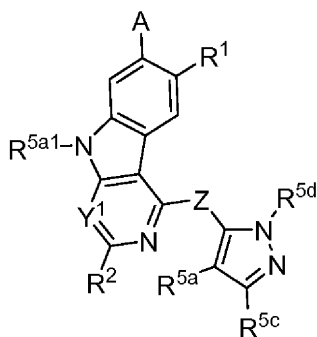
R^{5f} が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

n が、1、2、または3である、

請求項31記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 9】

以下の式IX：



IX

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 0】

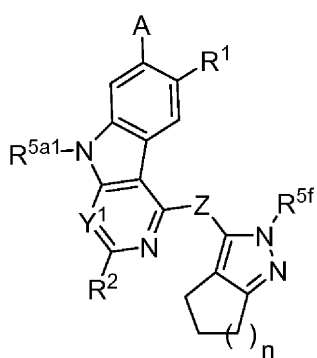
R^{5a1} が水素であり、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} が独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、請求項39記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 1】

R^1 が- OCH_3 であり、 R^2 が- CH_3 および- CH_2OCH_3 からなる群より選択され；Zが-N(H)-である、請求項40記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 2】

以下の式XVIII：



XVIII

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 3】

R^{5a1} が水素であり、 R^{5f} が $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、請求項42記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 4】

R^1 が- OCH_3 であり、 R^2 が- CH_3 および- CH_2OCH_3 からなる群より選択され；Zが-N(H)-である、請求項43記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 5】

10

20

30

40

50

以下からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-(4-((4-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-アミン;

N-(1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-(4-((2-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((3-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((2-イソプロピルフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((1H-インドール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((3-(tert-ブチル)フェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

(R)-N-(クロマン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-(tert-ブチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チアゾール-5-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

3-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

3-(3-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

4-(3-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)チアゾール-5-アミン;

4-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)チアゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-フェニルチアゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-N,2-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド;

(4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4

10

20

30

40

50

,5-b] インドール-4-イル) アミノ)-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)(モルホリノ)メタノン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(4'-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(7-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-イル)-4-メチル-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-エトキシナフタレン-1-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

2-(5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-イル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-

10

20

30

40

50

メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルチアゾール-2-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-イソプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3-イソプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルオキサゾール-5-アミン;

4-(4-((3-クロロフェニル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-(3-クロロフェノキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

10

20

30

40

50

N-(3-クロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミン;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((5-ブromoピリジン-3-イル)オキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

N-(5-クロロピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; および

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

【請求項 4 6】

以下からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:

N-シクロヘキシル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ-[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(7-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

3-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)イソチアゾール-5-アミン;

N-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロペンチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイ

10

20

30

40

50

ソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-
ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサ
ゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-7-(3
,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオ
キサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド
[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-2(4H)-イ
ル)エタノール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-(2-フルオロエチル)-2,4,5,6-テトラ
ヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]イ
ンドール-4-アミン;

N-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-
4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イ
ル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-
メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノン
;

エチル 3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ
-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシ
レート;

N-(3-シクロプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-
ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-(2,2,2-トリフ
ルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[
4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-
メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノ
ール;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル
イソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミ
ン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-
ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1,1
,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b
]インドール-4-アミン;

tert-ブチル 3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-
メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イ
ル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

N-(1-(アゼチジン-3-イル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチ
ルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-ア

10

20

30

40

50

ミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; 10

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2,4-ジメチルチアゾール-5-アミン; 20

N-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; 30

N-(1-(tert-ブチル)-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロブチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-メチルチアゾール-5-アミン; 40

N-(1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ 50

- ール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(1-シクロブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
2-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-5-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;
N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-8-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-m-トリル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-8-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-フェニル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-アミン;

N1-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-N3,N3-ジメチルベンゼン-1,3-ジアミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(インドリン-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチルインドリン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-6-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジシクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジイソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

10

20

30

40

50

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2,9-トリメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-(1-メトキシシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-エチルアセトアミド;

N-(3-シクロプロピル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エタノン;

2-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[

10

20

30

40

50

4,5-b] インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-2-オール;
N-(3-tert-ブチル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサ
ゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

メチル 5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリ
ミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(プロ
パ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ
ール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミ
ン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ
ール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

1-(3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2
-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジ
ン-1-イル)エタノン;

メチル 3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキ
シ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼ
チジン-1-カルボキシレート;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5
-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン; および

(2S)-4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ
-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン
-1,2-ジオール。

【請求項 47】

以下からなる群より選択される、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるそ
の塩、水和物、もしくは溶媒和物:

(S)-3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ
-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロ
パン-1,2-ジオール;

N-(1-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-
(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]イン
ドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-
(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]イン
ドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチ
ルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-ア
ミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ
ール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロ
シクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン
;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ
ール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミ
ン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ
ール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インド

10

20

30

40

50

ール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N4-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

N4-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N4-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボアルデヒド;

N-(3-シクロプロピル-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-

10

20

30

40

50

アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

10

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

20

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-アミン;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

メチル 4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-ナフトエート;

30

2-(3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール;

4-(4-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

5-シクロプロピル-4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルイソオキサゾール;

4-(4-(5-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

40

4-(4-(3-シクロプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール; および

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-7-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

【請求項 48】

請求項1~47のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または媒体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 49】

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を

50

有する患者を処置する方法であって、該患者に、請求項1～47のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

【請求項50】

患者ががんを有する、請求項49記載の方法。

【請求項51】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デブス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莖膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項50記載の方法。

【請求項52】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白

血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項51記載の方法。

【請求項 5 3】

がんが、活性アンドロゲン受容体シグナル伝達を有する乳がんである、請求項50記載の方法。

【請求項 5 4】

がんが、活性アンドロゲン受容体シグナル伝達を有する前立腺がんである、請求項50記載の方法。

【請求項 5 5】

疾患または状態の処置において有用な第2の治療剤の治療有効量を投与する段階をさらに含む、請求項51～54のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5 6】

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置における使用のための、請求項48記載の薬学的組成物。

【請求項 5 7】

がんの処置における使用のための、請求項56記載の薬学的組成物。

【請求項 5 8】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髄肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パンコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膀

10

20

30

40

50

がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒターランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項57記載の薬学的組成物。

10

【請求項59】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項57記載の薬学的組成物。

【請求項60】

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置における使用のための、請求項1~47のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項61】

がんの処置における使用のための、請求項60記載の化合物。

20

【請求項62】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、嚢巣状横紋筋肉腫、嚢状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神

30

40

50

経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髄様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項61記載の化合物。

10

【請求項63】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項61記載の薬学的組成物。

【請求項64】

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置用の医薬の製造のための、請求項1~47のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用。

20

【請求項65】

がんの処置のための、請求項64記載の使用。

【請求項66】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚

30

40

50

細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髓膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髄様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項65記載の使用。

10

【請求項67】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項65記載の使用。

20

【請求項68】

請求項1~47のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を有する患者に、該化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与するための説明書とを含む、キット。

【請求項69】

患者ががんを有する、請求項68記載のキット。

30

【請求項70】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様菌原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤

40

50

性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項69記載のキット。

10

20

【請求項71】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項69記載のキット。

【請求項72】

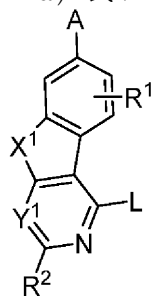
1つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、請求項68～71のいずれか一項記載のキット。

30

【請求項73】

以下の工程を含む、請求項4記載の化合物を調製する方法：

a) 式VIIの化合物：



VII

40

であって、式中、

Lが脱離基であり；

R¹が、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R²が、水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

Aが、置換されていてもよい5員ヘテロアリアルであり；

50

X^1 が、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Y^1 が、CHおよびNからなる群より選択され；

R^{5a1} が、水素およびアルキルからなる群より選択される

化合物と、

式VIIIを有する化合物：

H-Z- R^3 VIII

であって、式中、

Zが、-O-、-S-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^3 が、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

10

R^{5b1} が、水素およびアルキルからなる群より選択される

化合物とを反応させる工程、ならびに

b) 請求項4記載の化合物を単離する工程。

【請求項74】

反応させる工程が溶媒中で行われる、請求項73記載の方法。

【請求項75】

溶媒が、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、およびN-メチル-2-ピロリドンからなる群より選択される、請求項74記載の方法。

【請求項76】

20

反応させる工程が、約50℃～約200℃の温度で行われる、請求項73～75のいずれか一項記載の方法。

【請求項77】

Lが、Cl、I、Br、およびOSO₂ R^6 からなる群より選択される脱離基であり、 R^6 がアルキル、ハロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択される、請求項73～76のいずれか一項記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、米国国立衛生研究所が授与したCA111275およびCA069568に基づく政府支援により行った。政府は本発明において一定の権利を有する。

30

【0002】

発明の分野

本開示は、1つまたは複数のBETプロモドメインの阻害が有益性を示す状態および疾患を処置する、BETプロモドメイン阻害剤および治療方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

背景技術

真核生物のゲノムは、細胞の核内で高度に組織化されている。二本鎖DNAの長い鎖がヒストンタンパク質の八量体(通常はヒストンH2A、H2B、H3、およびH4の2つのコピーを含む)に巻き付けられることでヌクレオソームが形成され、次にヌクレオソームがさらに圧縮されることで、高度に凝縮したクロマチン構造が形成される。様々な異なる凝縮状態が可能であり、この構造の堅固さは細胞周期中に変動する。クロマチン構造は遺伝子転写を制御する上で決定的な役割を果たすが、この制御は高度に凝縮したクロマチンからでは効率的に行うことができない。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質、特にヒストンH3およびH4に対する一連の翻訳後修飾によって調節される。これらの修飾としてはアセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、およびSUMO化が挙げられる。

40

【0004】

通常、ヒストンアセチル化は遺伝子転写の活性化に関連している。というのも、この修飾が、静電気を変化させることでDNAとヒストン八量体との相互作用を緩めるからである

50

。この物理的変化以外にも、特定のタンパク質がヒストン内のアセチル化リジン残基に結合することでエピジェネティックコードが読み取られる。プロモドメインは、ヒストンにおいて一般的に、但し非排他的にアセチル化リジン残基に結合する、タンパク質内の小さな(約110アミノ酸の)特定のドメインである。細胞内で様々な機能を果たすプロモドメインを含有することが知られている約50のタンパク質のファミリーが存在する。

【0005】

プロモドメイン含有タンパク質のBETファミリー(「BETプロモドメイン」)は、4つのタンパク質、すなわちBRD2、BRD3、BRD4、およびBRD-tを含み、これらのタンパク質は、近接する2つのアセチル化リジン残基に結合することで相互作用の特異性を増加させることが可能なタンデムプロモドメインを含有する。BRD2およびBRD3は、活発に転写される遺伝子に沿ってヒストンと会合し、また、転写伸長の促進に関与することがあり、一方、BRD4は、誘導性遺伝子へのpTEF-β複合体の動員に関与することで、RNAポリメラーゼのリン酸化および転写結果の増加を生じさせることがある。BRD4またはBRD3は、上皮性腫瘍の高悪性度形態中でNUT(nuclear protein in testis)と融合することで新たな融合がん遺伝子BRD4-NUTまたはBRD3-NUTを形成することもある。データは、BRD-NUT融合タンパク質が発がんの原因であることを示唆している。BRD-tは精巣および卵巣中でのみ発現する。すべてのファミリーメンバーは、細胞周期の局面を調節または実行する上で何らかの機能を果たすと報告されており、細胞分裂中に染色体と複合したままであることが示されている。このことは、エピジェネティックメモリーの維持における役割を示唆している。さらに、いくつかのウイルスは、ウイルス複製過程の一部として、これらのタンパク質を使用して自らのゲノムを宿主細胞のクロマチンに係留させる。

【0006】

BETタンパク質の説明はWO 2012/075456、WO 2012/075383、およびWO 2011/054864に見ることができる。BETプロモドメイン阻害剤、例えばI-BET-151およびI-BET-762の説明はDelmore et al., Cell 146:904-917 (2011)およびSeal et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 22:2968-2972 (2012)に見ることができる。BETプロモドメインの低分子阻害剤は、がんを含む、BETプロモドメインが役割を果たす多くの疾患および状態の処置に関して治療的可能性を有する。BETプロモドメイン阻害剤は以下の米国特許: US 8044042、US 8476260、US 8114995、US 8557984、およびUS 8580957; 以下の米国特許出願公開: US 2012005902、US 20120208800、US 2012202799、US 2012252781、US 20130252331、US 20140011862、US 20130184264、US 2013079335、US 20140011862、US 20140005169、US 20130331382、US 20130281450、US 20130281399、US 20120157428、およびUS 20100286127; ならびに以下の国際出願: WO 1998011111、WO 2006129623、WO 2008092231、WO 2009084693、WO 2009158404、WO 2010123975、WO 2011054843、WO 2011054844、WO 2011054845、WO 2011054846、WO 2011054848、WO 2011143651、WO 2011143660、WO 2011143669、WO 2011161031、WO 2012075383、WO 2012116170、WO 2012151512、WO 2012174487、WO 2013024104、WO 2013027168、WO 2013030150、WO 2013033268、およびWO 2013097601に開示されている。

【0007】

転移性去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)を発症する男性は必ずこの疾患に屈する。アンドロゲン除去療法後のCRPCの発症および進行は、主にアンドロゲン受容体(AR)の制御されないシグナル伝達により促される(Taylor, B.S. et al., Cancer Cell 18:11-22 (2010); Chen, C.D. et al., Nat Med 10:33-39 (2004); Visakorpi, T. et al., Nat Genet 9:401-406 (1995))。アビラテロン(Stein, M.N., Goodin, S. and Dipaola, R.S., Clin Cancer Res 18:1848-1854 (2012); Reid, A.H. et al. J Clin Oncol 28: 1489-1495 (2010); de Bono, J.S. et al., N Engl J Med 364: 1995-2005 (2011))および第二世代抗アンドロゲン薬MDV3100(エンザルタミド)(Mukherji, D. et al. Expert Opin Investig Drugs 21: 227-233 (2012); Scher, H.I. et al., N Engl J Med 367:1187-1197 (2012))などのARシグナル伝達を標的とする最近承認された治療薬の成功にもかかわらず、おそらくは抵抗性獲得が理由で、応答の持続には限界がある。最近、BRD4のアミノ末端プロモドメインを標的とする2つの選択的低分子阻害剤であるJQ1およびI-BETが、様々な悪性腫瘍において抗

増殖作用を示すことが示されている(Lockwood, W.W. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 109:19 408-19413 (2012); Dawson, M.A. et al., Nature 478: 529-533 (2011); Delmore, J.E. et al. Cell 146: 904-917 (2011); Puissant, A. et al. Cancer Discov 3:308-323 (2013)). BRD4は、ARのN末端ドメインと物理的に相互作用するものであり、JQ1によって妨害可能である(Delmore, J.E. et al. Cell 146: 904-917 (2011); Puissant, A. et al. Cancer Discov 3:308-323 (2013); Filippakopoulos, P. et al. Nature 468:1067-1073 (2010))。

【0008】

AR転写シグナル伝達のコアクチベーターまたはメディエーターの同定および治療的標的化が、CRPCを処置するための代替戦略として考慮されるべきである(Attard, G. et al., Clin Cancer Res 17:1649-1657 (2011))。BRD4は、BRD2/3およびBRDTを含むクロマチンリーダーのbromodomain and extraterminal(BET)ファミリーの保存メンバーである。BRD4は、転写伸長因子P-TEFbの動員を促進することで、RNA PolIIによる転写において決定的な役割を果たす(Jang, M.K. et al., Mol Cell 19:523-534 (2005); Yang, Z. et al., Mol Cell 19: 535-545 (2005)。BRD4は、他のBETファミリータンパク質と同様に、2つの保存プロモドメインBD1およびBD2を含有する。プロモドメインポケットへのJQ1またはI-BETの競合的結合によって、活性クロマチンからBRD4が転置され、続いて標的遺伝子からRNA PolIIが除去される(Dawson, M.A. et al., Nature 478: 529-533 (2011); Delmore, J.E. et al., Cell 146: 904-917 (2011); Puissant, A. et al., Cancer Discov 3:308-323 (2013); Filippakopoulos, P. et al., Nature 468:1067-1073 (2010); Loven, J. et al., 153:320-334 (2013))。大部分のがん細胞はBETファミリータンパク質を発現するが、なぜ多様ながんの細胞株のサブセットのみがBET阻害剤に応答するのかは不明である(Lockwood, W.W. et al. Proc Natl Acad Sci U S A 109:19408-19413 (2012); Mertz, J.A. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 108:16669-16674 (2011))。最近、BRD4は、配列特異的DNA結合転写因子と、遺伝子特異的に相互作用することが示された(Wu, S.Y. et al., Mol Cell 49:843-857 (2013))。腫瘍型ごとに遺伝的およびエピジェネティックな景観が異なることから、BRD4と会合する特定の転写制御因子がBET阻害剤の作用に影響するということがありうる。

【0009】

乳がんは、全世界の女性におけるすべてのがんの20%超を占める。アンドロゲン受容体(AR)の発現は、ER(エストロゲン受容体)陽性およびER陰性の両方の乳がんにおいて一般的である。ER陽性乳がんでは、アンドロゲンからエストロゲンへの変換を遮断する、ERアンタゴニストであるタモキシフェン、またはアロマターゼ阻害剤(AI)による補助療法が、疾患進行を阻害する上で有効であることが示されている。さらに、直接的ARアンタゴニストであるエンザルタミド(MDV3100)が、AR陽性乳がんの治療様式として最近提案されている。

【0010】

現代の創薬においては、BETプロモドメインおよびBETプロモドメイン阻害剤に研究が向けられたにもかかわらず、BETプロモドメインの強力な非ペプチド阻害剤の設計が依然として重大な課題である。したがって、特にヒトにおける治療用途での使用を可能にする物理的性質および薬理的性質を有するBETプロモドメイン阻害剤が、当技術分野においてなお必要である。本開示は、BETプロモドメインに結合しかつBETプロモドメイン活性を阻害する化合物を提供する。

【発明の概要】

【0011】

発明の簡単な概要

一局面では、本開示は、本明細書において「本開示の化合物」と総称される、下記式I～VIおよびIX～XVIIで表される9H-ピリミド[4,5-b]インドール、5H-ピリド[4,3-b]インドール、および関連類似体、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物を提供する。本開示の化合物は、BETプロモドメインに結合しかつBETプロモドメインの強

力なアンタゴニストとして機能する、BETプロモドメインの強力かつ特異的な阻害剤である。したがって、本開示の化合物は、BETプロモドメイン、例えばBRD2、BRD3、BRD4、BRD-t、またはそのアイソフォームもしくは変異体の阻害が有益性を示す疾患または状態を処置する上で有用である。

【0012】

別の局面では、本開示は、状態または疾患を処置することを、該処置を必要とする個体、例えばヒトに治療有効量の本開示の化合物を投与することで行う方法を提供する。関心対象の疾患または状態、例えばがん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症は、BETプロモドメインの阻害によって処置可能である。対象においてがんなどの望ましくない増殖性細胞の増殖を予防する方法であって、望ましくない増殖性細胞を特徴とする状態を発症させる危険性がある対象に治療有効量の本開示の化合物を投与する段階を含む方法も提供される。いくつかの態様では、本開示の化合物は、望ましくない細胞中でアポトーシスを誘導することで該細胞の増殖を減少させる。

10

【0013】

別の局面では、本開示は、個体においてBETプロモドメインを阻害する方法であって、該個体に有効量の少なくとも1つの本開示の化合物を投与する段階を含む方法を提供する。

【0014】

別の局面では、本開示は、本開示の化合物と賦形剤および/または薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物を提供する。

20

【0015】

別の局面では、本開示は、BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患または状態、例えばがんの処置における使用のための、本開示の化合物と賦形剤および/または薬学的に許容される担体とを含む、組成物を提供する。

【0016】

別の局面では、本開示は、(a) 本開示の化合物；(b) 第2の治療有効剤；ならびに(c) 場合によって賦形剤および/または薬学的に許容される担体を含む、組成物を提供する。

【0017】

別の局面では、本開示は、関心対象の疾患または状態、例えばがんの処置における使用のための、本開示の化合物を提供する。

30

【0018】

別の局面では、本開示は、活性アンドロゲン受容体(AR)シグナル伝達を有する乳がんの処置における使用のための、本開示の化合物を提供する。

【0019】

別の局面では、本開示は、活性ARシグナル伝達を有する前立腺がん、例えば去勢抵抗性前立腺がんの処置における使用のための、本開示の化合物を提供する。

【0020】

別の局面では、本開示は、関心対象の疾患または状態、例えばがんの処置用の医薬の製造のための、本開示の化合物の使用を提供する。

【0021】

別の局面では、本開示は、本開示の化合物、および場合によって、関心対象の疾患または状態の処置において有用な第2の治療剤を含む包装組成物と、疾患または状態、例えばがんの処置における使用のための説明書を含む添付文書とを含む、キットを提供する。

40

【0022】

別の局面では、本開示は、本開示の化合物を調製するために使用可能な合成中間体としての化合物を提供する。

【0023】

別の局面では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。

【0024】

本開示のさらなる態様および利点は、部分的には以下の説明に記載されるであろうし、

50

該説明から導かれるであろうし、または本開示の実施によって知ることができる。本開示の態様および利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘される要素および組み合わせによって現実化および達成されるであろう。

【0025】

前述の概要および以下の詳細な説明がいずれも例示的および説明的なものでしかなく、特許請求される本発明を制限するものではないということを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0026】

【図1】 列挙された各細胞株における、JQ1のIC₅₀を示す表である。

【図2】 VCaP前立腺がん細胞における、JQ1によるアポトーシスの誘導を示す図である。

開裂PARP(cPARP)免疫ブロット分析。GAPDHをローディングコントロールとして使用した。

【図3】 前立腺細胞株のコロニー形成アッセイを示す棒グラフである。細胞を100および500nMのJQ1の存在下または非存在下で12日間培養した後、染色および定量化を行った。

【図4】 異なる濃度のJQ1で24時間処理したVCaPにおける、表示した遺伝子のQRT-PCR分析を示す棒グラフである。

【図5】 JQ1で処理したVCaPにおける、AR、PSA、およびERGレベルの免疫ブロット分析を示す図である。

【図6】 VCaP、LNCaP、22RV1、およびDU145細胞における、AR標的遺伝子シグネチャーのGSEAを示す4つの図である。NS、有意差なし、*P≤0.05、**P≤0.005、t検定による。

【図7】 Superose-6カラム上で分画したVCaPの核抽出物の、免疫ブロッティングによるAR、BRD4、およびRNA PolIIIの分析を示す図である。

【図8】 ARとBRD2/3/4との内在性会合を示す2つの図である。VCaPおよびLNCaPの核抽出物を、抗AR抗体を使用する免疫沈降に供した。免疫沈降物をBRD2/3/4の存在について免疫ブロッティングによって分析した(上側パネル)。免疫ブロットを剥離し、ARについて再プロベイングした(下側パネル)。5%全溶解液をインプットコントロールとして使用した。

【図9】 免疫共沈降実験に使用したBRD4およびAR構築物の模式図である(BD1、プロモドメイン1; BD2、プロモドメイン2; ET、末端外ドメイン; CTD、C末端ドメイン; NTD、N末端ドメイン; DBD、DNA結合ドメイン; LBD、リガンド結合ドメイン)。

【図10】 BRD4のN末端ドメインがARと相互作用することを示す図である。異なるHis-tag-BRD4欠失体およびHalo-tag-AR構築物を同時導入した293T細胞のタンパク質をHaloビーズによる免疫沈降に供した後、His-tag抗体による免疫ブロッティングを行った。インプットを下側パネルに示す。

【図11】 図10と同様の図であるが、但し塩濃度は表示された通りである。

【図12】 直接的相互作用を示すOctetREDバイオレイヤー干渉法によるAR:BRD4(BD1~BD2)の代表的センサーグラムを示す図である。ビオチン化ARタンパク質をスーパーストレプトアビジンバイオセンサー上に固定化した後、異なる濃度のBRD4(BD1~BD2)タンパク質と相互作用させることで、リアルタイム結合を測定した。プロットは、結合の生データから導出された応答対タンパク質濃度曲線を示す。右側の解離定数(Kd)は、ARへの最大結合の50%をもたらすBRD4(BD1~BD2)濃度を表す。タンパク質RNF2を陰性対照として使用した。

【図13】 ARと、BRD4の表示されたドメインとの、インビトロ結合分析を示す図である。等量のインビトロ翻訳完全長Halo-tag-ARタンパク質およびGST-tag-BRD4ドメインを組み合わせ、Haloビーズを使用して免疫沈降させた後、抗GST抗体による免疫ブロット分析を行った。

【図14】 ARのNTDドメインがBRD4のBD1と相互作用することを示す図である。図8と同様に、Halo-ARの異なるドメインによる免疫沈降を行った後、抗GST抗体による免疫ブロット分析を行った。

【図15】 ARのNTDドメインがBRD4のBD1と相互作用することを示す図である。図8と同様に、Halo-ARの異なるドメインによる免疫沈降を行った後、抗GST抗体による免疫ブロット分析を行った。

【図16】 JQ1がAR-BD1相互作用を妨害することを示す図である。様々な濃度のJQ1をAR-B

10

20

30

40

50

D1、NTD1b-BD1、およびAR-BD2の複合体と共にインキュベートした後、免疫沈降、続いて免疫プロット分析を行った。

【図17】媒体、DHT(10nM)、DHT+JQ1(500nM)、DHT+MDV3100(10 μM)、またはDHT+ピカルタミド(25 μM)で12時間処理したVCaP細胞におけるAR ChIP-seqを示す図である。異なる処理群でのARB(AR結合部位)全体にわたるAR濃縮(平均カバー率)の概要プロットを示す。

【図18】DHT処理試料におけるARおよびBRD4濃縮ピークの重複を示すベン図である。

【図19】AR-BRD4重複(2031)領域のARおよびBRD4濃縮を示す図である。

【図20】AR-BRD4重複(2031)領域のARおよびBRD4濃縮を示す図である。

【図21】AR制御BMPRIIB遺伝子の推定「スーパーエンハンサー」上でのAR、BRD4、およびRNA PolIII結合事象のゲノムブラウザ表示を示す図である。y軸は塩基対当たりの百万単位のリード数(rpm/bp)を示す。x軸はゲノム位置を右上のスケールバーで示す。AR、BRD4、およびRNA PolIIIが濃縮された推定スーパーエンハンサー領域を左上の黒色バーで示す。

【図22】インビトロでのVCaP細胞生存率に関する、JQ1処理およびMDV3100処理の線グラフの比較である。VCaP細胞をMDV3100またはJQ1で8日間処理し、生存率についてCell-tite rGLOでアッセイした。

【図23】JQ1およびMDV3100VCaPの線グラフの比較である。細胞をマウスの皮下に移植し、腫瘍が約100mm³のサイズに到達するまで成長させた。異種移植マウスは、ランダム化された後、媒体、または表示した通りの50mg/kg JQ1もしくは10mg/kg MDV3100を、週5日受け取った。キャリアー測定値を隔週で取得した。平均腫瘍体積±SEMを示す。

【図24】異なる処置群の個々の腫瘍体積および腫瘍重量をp値と共に示す図である。

【図25】異なる処置群の個々の腫瘍体積および腫瘍重量をp値と共に示す図である。

【図26】VCaP CRPCマウス異種移植実験設計を示す模式図である(上側パネル)。VCaP CRPC異種移植を受けた去勢マウスは、媒体、または表示通りの50mg/kg JQ1を、週5日受け取った(下側パネル)。

【図27】CRPC中でARシグナル伝達を遮断する様々な機構を示す模式図である。1) アビラテロンは酵素CYP17A1を遮断することでアンドロゲン生合成を阻害する。2) MDV3100はARへのアンドロゲン結合に競合的に拮抗することで核移行および標的遺伝子座への動員を防げる。3) JQ1(またはBET阻害剤)はARおよびBRD2/3/4の相互作用および標的遺伝子座への同時動員、ならびにETSおよびMYCの機能活性および/または発現を遮断する。

【発明を実施するための形態】

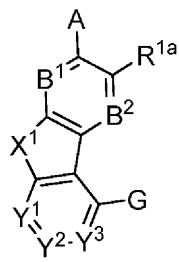
【0027】

発明の詳細な説明

本開示の化合物は、BETプロモドメインタンパク質阻害剤である。この性質に鑑み、本開示の化合物は、BETプロモドメイン阻害に応答する状態または障害を処置するために有用である。

【0028】

一態様では、本開示の化合物は、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



I

式中、

B¹は-N=または-C(R^{1b})-であり；

B²は-N=または-C(R^{1c})-であり；

Y¹は-C(R^{2a})=および-N=からなる群より選択され；

Y²は-C(R^{2b})=および-N=からなる群より選択され；

10

20

30

40

50

Y^3 は $-C(R^{2c})=$ および $-N=$ からなる群より選択され;

Gはハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、 $-OS(=O)_2CF_3$ 、および $-Z-R^3$ からなる群より選択され;

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立して水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され;

R^{1c} は水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキサミド、およびフルオロからなる群より選択され;

R^{2a} および R^{2c} は独立して水素、ハロ、アルキル、およびカルボキサミドからなる群より選択され;

10

R^{2b} は水素、アミノ、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され;

R^3 は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され;

Aは置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり;

X^1 は $-O-$ 、 $-S-$ 、および $-N(R^{5a1})-$ からなる群より選択され;

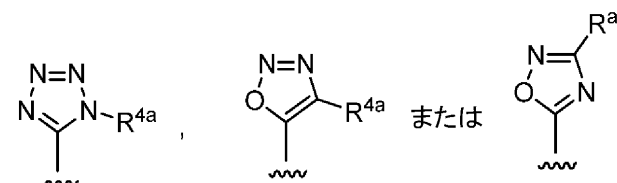
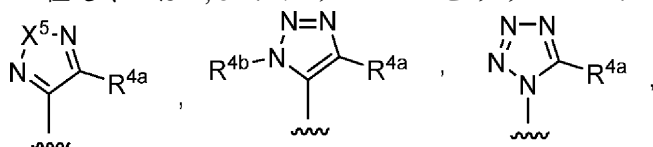
20

Zは $-C(=O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO_2-$ 、および $-N(R^{5b1})-$ からなる群より選択され;

R^{5a1} は水素およびアルキルからなる群より選択され;

R^{5b1} は水素およびアルキルからなる群より選択されるが、

但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない:



30

式中、

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は $-O-$ および $-S-$ からなる群より選択される。

【0029】

別の態様では、本開示の化合物は、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物であるが、但し、

40

a) Gがハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または $-OS(=O)_2CF_3$ である場合、 B^1 もしくは B^2 のいずれか、またはその両方が $-N=$ であり;あるいは、

b) Gがハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または $-OS(=O)_2CF_3$ である場合、 R^{1b} もしくは R^{1c} のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキサミド、またはフルオロである。

【0030】

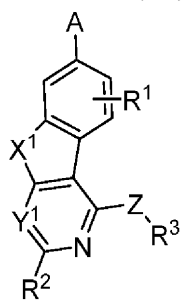
50

別の態様では、本開示の化合物は、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物であるが、但し、

- c) Y^1 、 Y^2 、および Y^3 の少なくとも1つは-N=であり；
d) Y^1 、 Y^2 、および Y^3 の少なくとも1つは-N=ではない。

【0031】

別の態様では、本開示の化合物は、式IIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



II

10

式中、

R^1 は水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R^2 は水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

20

R^3 は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

Aは置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

X^1 は-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Y^1 は-CH=および-N=からなる群より選択され；

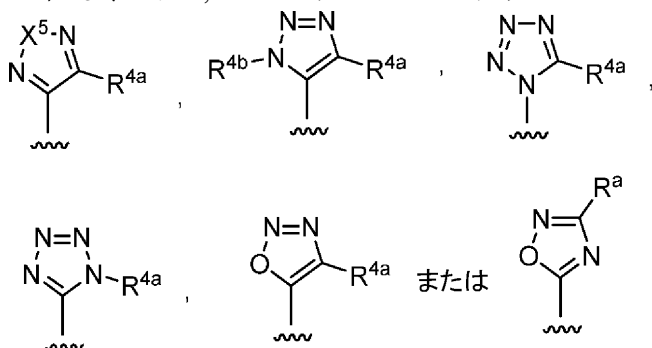
Zは-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^{5a1} は水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{5b1} は水素およびアルキルからなる群より選択されるが、

30

但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



式中、

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され；

X^5 は-O-および-S-からなる群より選択される。

【0032】

別の態様では、本開示の化合物は、

R^1 が水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R^2 が水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい

40

50

ヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^3 が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

Aが置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

X^1 が-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Y^1 が-CH=および-N=からなる群より選択され；

Zが-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^{5a1} が水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{5b1} が水素およびアルキルからなる群より選択される、

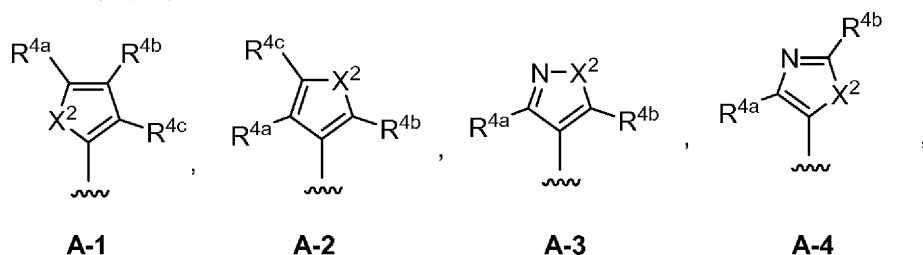
式IIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

10

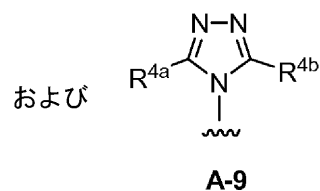
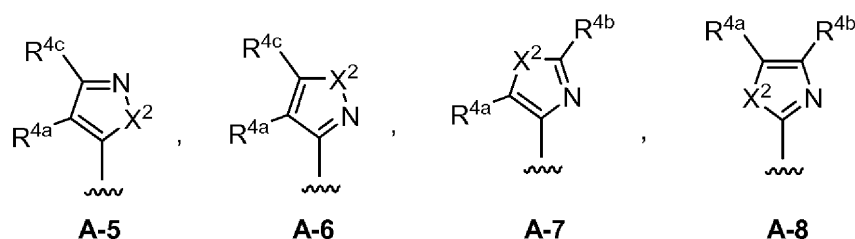
【0033】

別の態様では、本開示の化合物は、

Aが、以下：



20



30

からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^{4c} がそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され；

X^2 が-O-、-S-、および-N(R^{5c1})-からなる群より選択され；

R^{5c1} が水素およびアルキルからなる群より選択される、式IおよびIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^{4c} はそれぞれ独立して水素およびアルキルからなる群より選択され、 X^2 は-O-および-N(R^{5c1})-からなる群より選択される。

40

【0034】

別の態様では、本開示の化合物は、AがA-3であり、 X^2 が-N(R^{5c1})-である、式IおよびIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

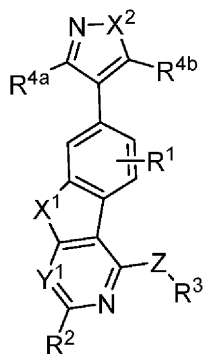
【0035】

別の態様では、本開示の化合物は、AがA-9であり、 R^{4a} がアルキルであり、 R^{4b} がアルキルである、式IおよびIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0036】

50

別の態様では、本開示の化合物は、式IIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



III

10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^1 、 Y^1 、および Z は式IIに関して上記定義の通りであり、 R^{4a} 、 R^{4b} 、および X^2 はA-1基～A-9基に関して上記定義の通りである。

【0037】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{1a} が $C_1 \sim 4$ アルコキシである、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0038】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^1 が $C_1 \sim 4$ アルコキシである、式IIおよびIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

20

【0039】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{4a} および R^{4b} がそれぞれ独立して水素および $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群より選択される、式IIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0040】

別の態様では、本開示の化合物は、 X^2 が0である、式IIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0041】

別の態様では、本開示の化合物は、 Y^2 が $-C(R^{2b})-$ であり、 R^{2b} が $C_1 \sim 4$ アルキルである、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

30

【0042】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^2 が $C_1 \sim 4$ アルキルである、式IIおよびIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0043】

別の態様では、本開示の化合物は、 X^1 が $-NH-$ である、式I、II、およびIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0044】

別の態様では、本開示の化合物は、 X^1 が $-N(R^{5a1})-$ であり、 R^{5a1} が $C_1 \sim 4$ アルキルである、式I、II、およびIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

40

【0045】

別の態様では、本開示の化合物は、 X^1 が $-N(CH_3)-$ である、式I、II、およびIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

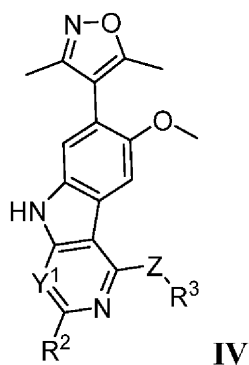
【0046】

別の態様では、本開示の化合物は、 Z が $-NH-$ である、式I、II、およびIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0047】

別の態様では、本開示の化合物は、式IVで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：

50

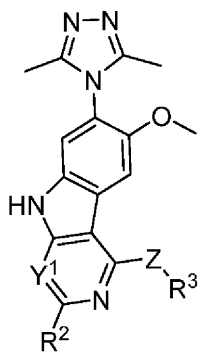


10

式中、 R^2 、 R^3 、Z、および Y^1 は式IIに関して上記定義の通りである。

【0048】

別の態様では、本開示の化合物は、式Vで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：

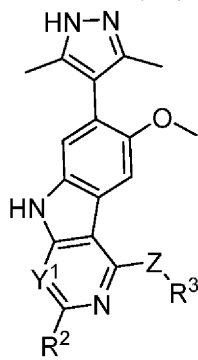


20

式中、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、およびZは式IIに関して上記定義の通りである。

【0049】

別の態様では、本開示の化合物は、式VIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



30

式中、 R^2 、 R^3 、 Y^1 、およびZは式IIに関して上記定義の通りである。

【0050】

別の態様では、本開示の化合物は、Gがハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラールキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

40

【0051】

別の態様では、本開示の化合物は、Gが $-Z-R^3$ である、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0052】

別の態様では、本開示の化合物は、Zが $-NH-$ である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0053】

50

別の態様では、本開示の化合物は、Zが-O-である、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0054】

別の態様では、本開示の化合物は、Zが-S-である、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0055】

別の態様では、本開示の化合物は、Zが-SO₂-である、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0056】

別の態様では、本開示の化合物は、Y²が-C(R^{2b})-であり、R^{2b}が水素である、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

10

【0057】

別の態様では、本開示の化合物は、R²が水素である、式II~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0058】

別の態様では、本開示の化合物は、Y²が-C(R^{2b})-であり、R^{2b}がC₁~₄アルキルである、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0059】

別の態様では、本開示の化合物は、R²がアルキルである、式II~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、R²はC₁~₆アルキルである。別の態様では、R²はC₁~₄アルキルである。

20

【0060】

別の態様では、本開示の化合物は、Y²が-C(R^{2b})-であり、R^{2b}が置換されていてもよいヘテロシクロである、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0061】

別の態様では、本開示の化合物は、R²が置換されていてもよいヘテロシクロである、式II~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

30

【0062】

別の態様では、本開示の化合物は、Y¹が-CH=である、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0063】

別の態様では、本開示の化合物は、Y¹が-N=である、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0064】

別の態様では、本開示の化合物は、GまたはR³が置換されていてもよいアリールである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

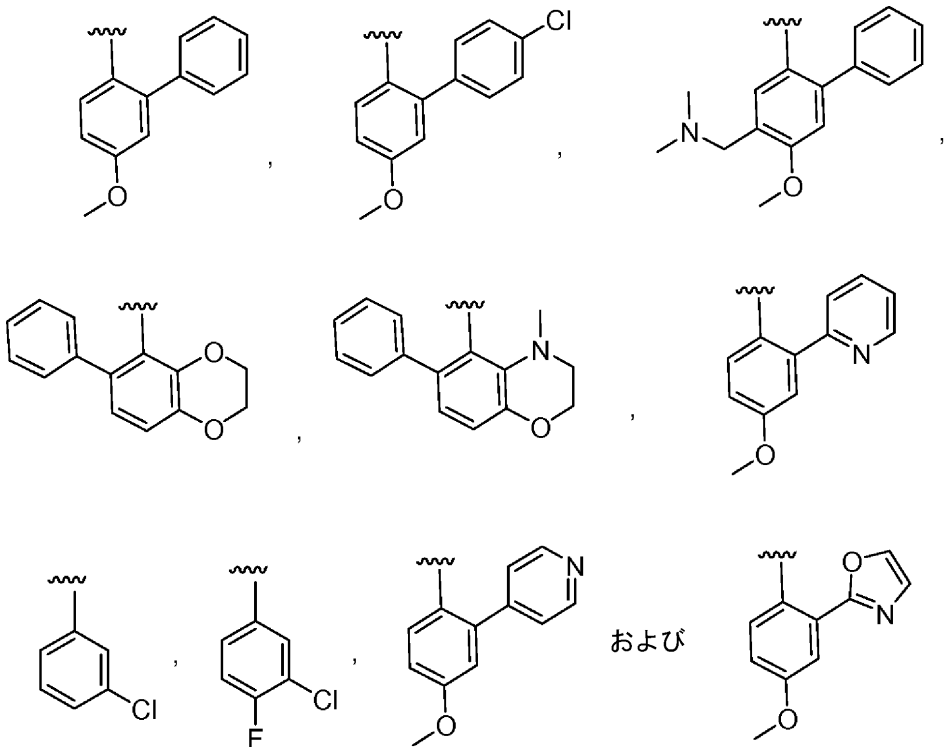
40

【0065】

別の態様では、本開示の化合物は、GまたはR³が、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0066】

別の態様では、本開示の化合物は、GまたはR³が、以下：



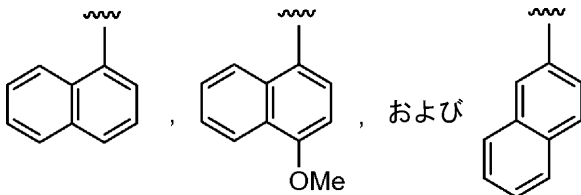
10

20

からなる群より選択される置換されていてもよいフェニルである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0067】

別の態様では、本開示の化合物は、Gまたは R^3 が、以下：

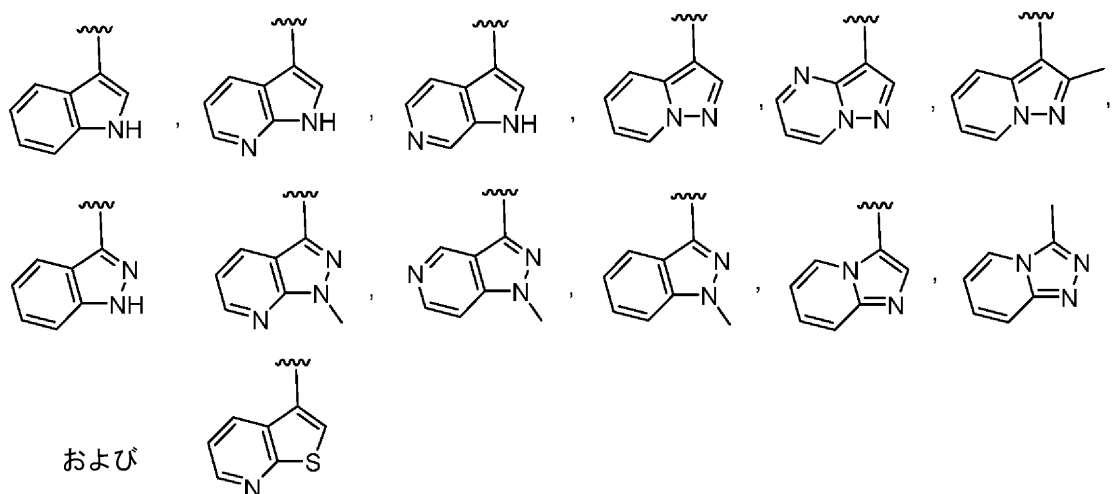


30

からなる群より選択される置換されていてもよいナフチルである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0068】

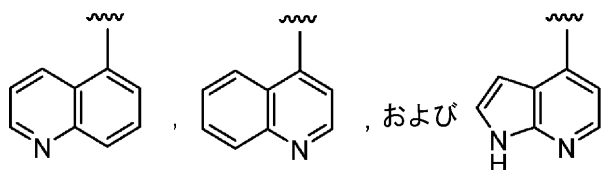
別の態様では、本開示の化合物は、Gまたは R^3 が置換されていてもよいヘテロアリールである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。一態様では、置換されていてもよいヘテロアリールは以下：



からなる群より選択される。

【0069】

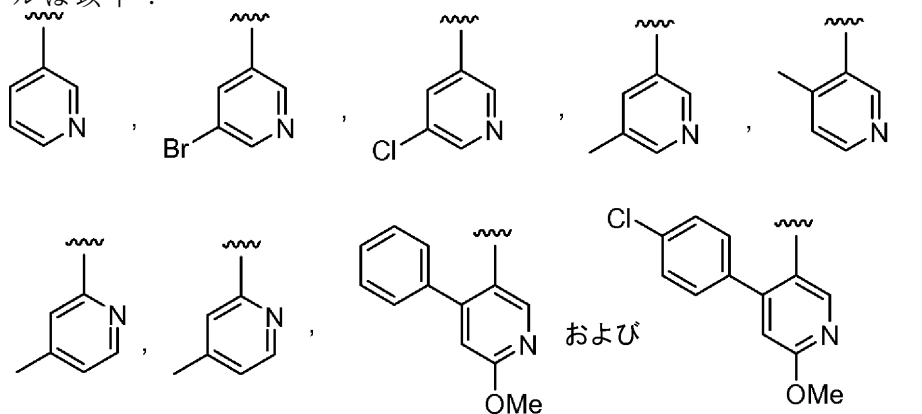
別の態様では、置換されていてもよいヘテロアリールは以下：



からなる群より選択される。

【0070】

別の態様では、本開示の化合物は、Gまたは R^3 が置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。一態様では、置換されていてもよい6員ヘテロアリールは以下：



からなる群より選択される。

【0071】

別の態様では、本開示の化合物は、Gまたは R^3 が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0072】

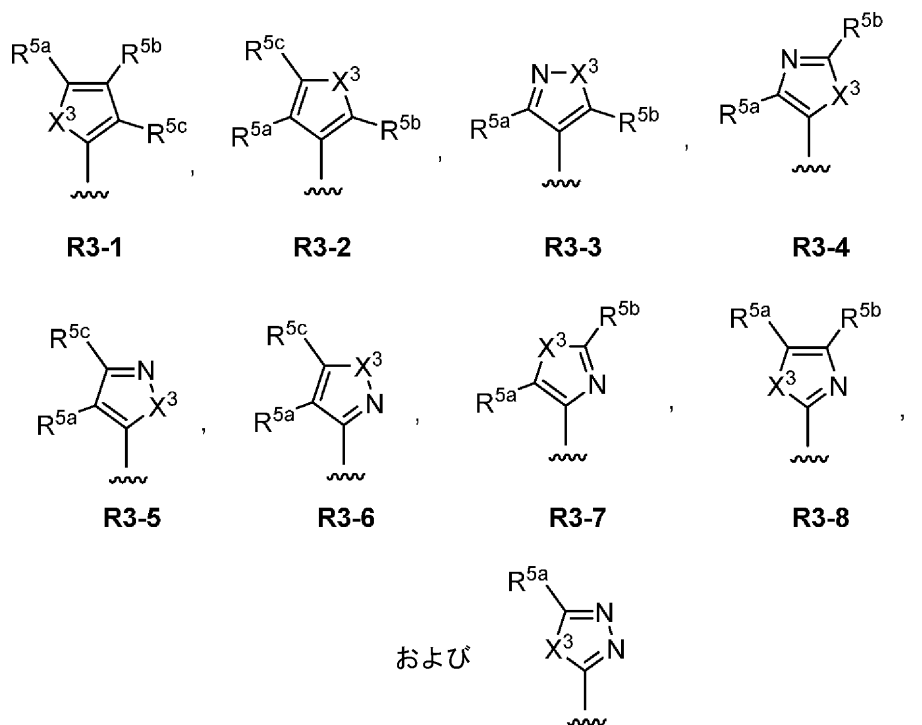
別の態様では、本開示の化合物は、
Gまたは R^3 が、以下：

10

20

30

40



10

20

30

からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^{5a} 、 R^{5b} 、および R^{5c} がそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、ハロアルキル、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、アルケニル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

X^3 が-O-、-S-、および-N(R^{5d})-からなる群より選択され；

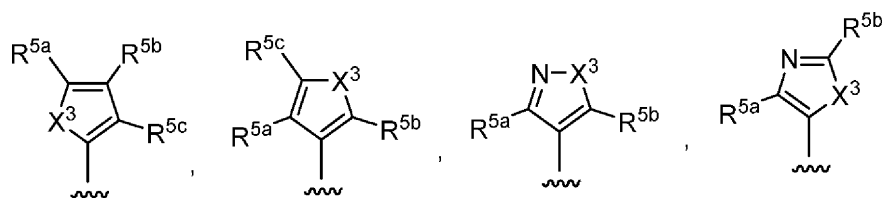
R^{5d} が水素、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O) R^{5e} からなる群より選択され；

R^{5e} がアルキルおよびアルコシからなる群より選択される、式I~VIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0073】

別の態様では、本開示の化合物は、

Gまたは R^3 が、以下：

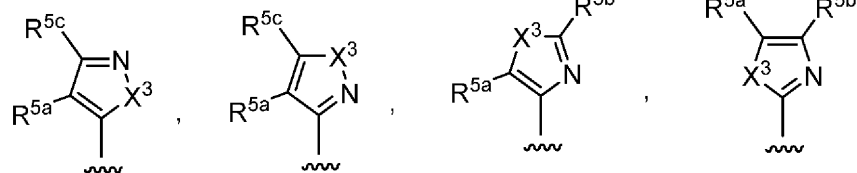


R3-1

R3-2

R3-3

R3-4

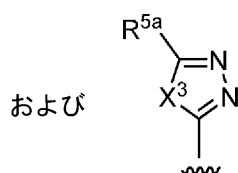


R3-5

R3-6

R3-7

R3-8



R3-9

10

20

からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^{5a} 、 R^{5b} 、および R^{5c} がそれぞれ独立して水素、ハロ、シアノ、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、ハロアルキル、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、アルケニル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

X^3 が-O-、-S-、および-N(R^{5d})-からなる群より選択され；

R^{5d} が水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O) R^{5e} からなる群より選択され；

30

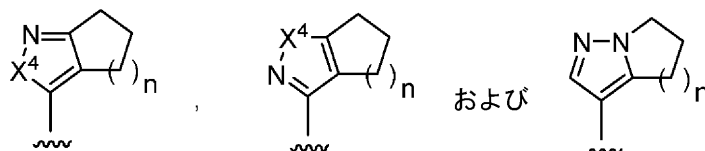
R^{5e} がアルキルおよびアルコシからなる群より選択される、

式I~VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0074】

別の態様では、本開示の化合物は、

Gまたは R^3 が、以下：



R3-10

R3-11

R3-12

40

からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロアリールであり；

X^4 が-O-、-S-、および-N(R^{5f})-からなる群より選択され；

R^{5f} が水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

n が1、2、または3である、

50

式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 X^4 は $-N(R^{5f})-$ であり、 n は1または2である。

【0075】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-1である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0076】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-2である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0077】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-3である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

10

【0078】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-4である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0079】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-5である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0080】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-6である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

20

【0081】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-7である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0082】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-8である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0083】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-9である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0084】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^3 がR3-10である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

30

【0085】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-11である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

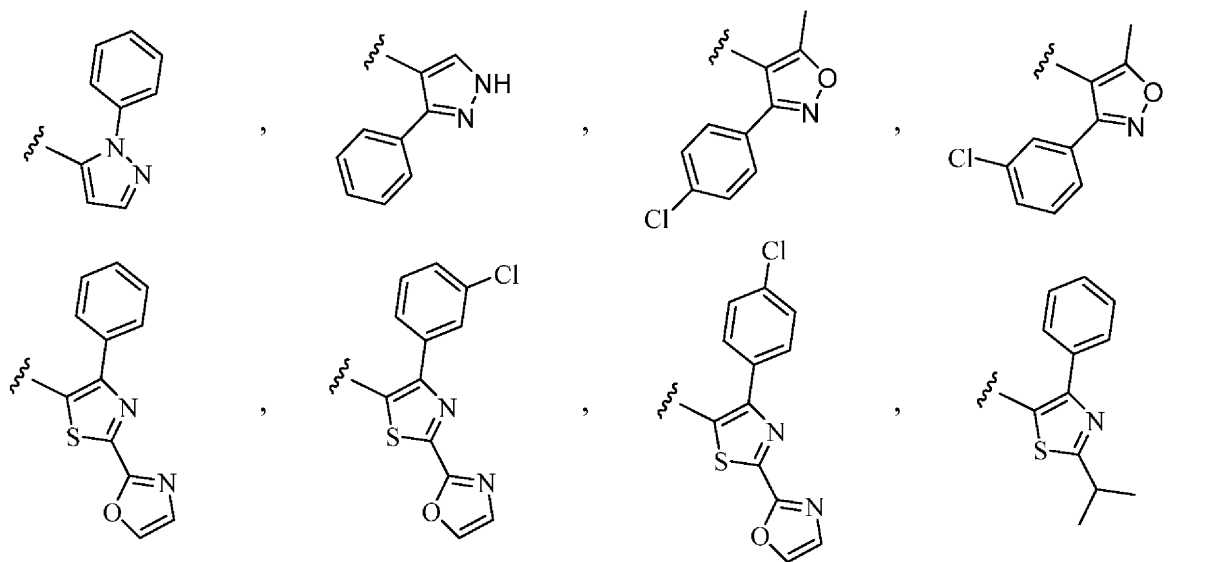
【0086】

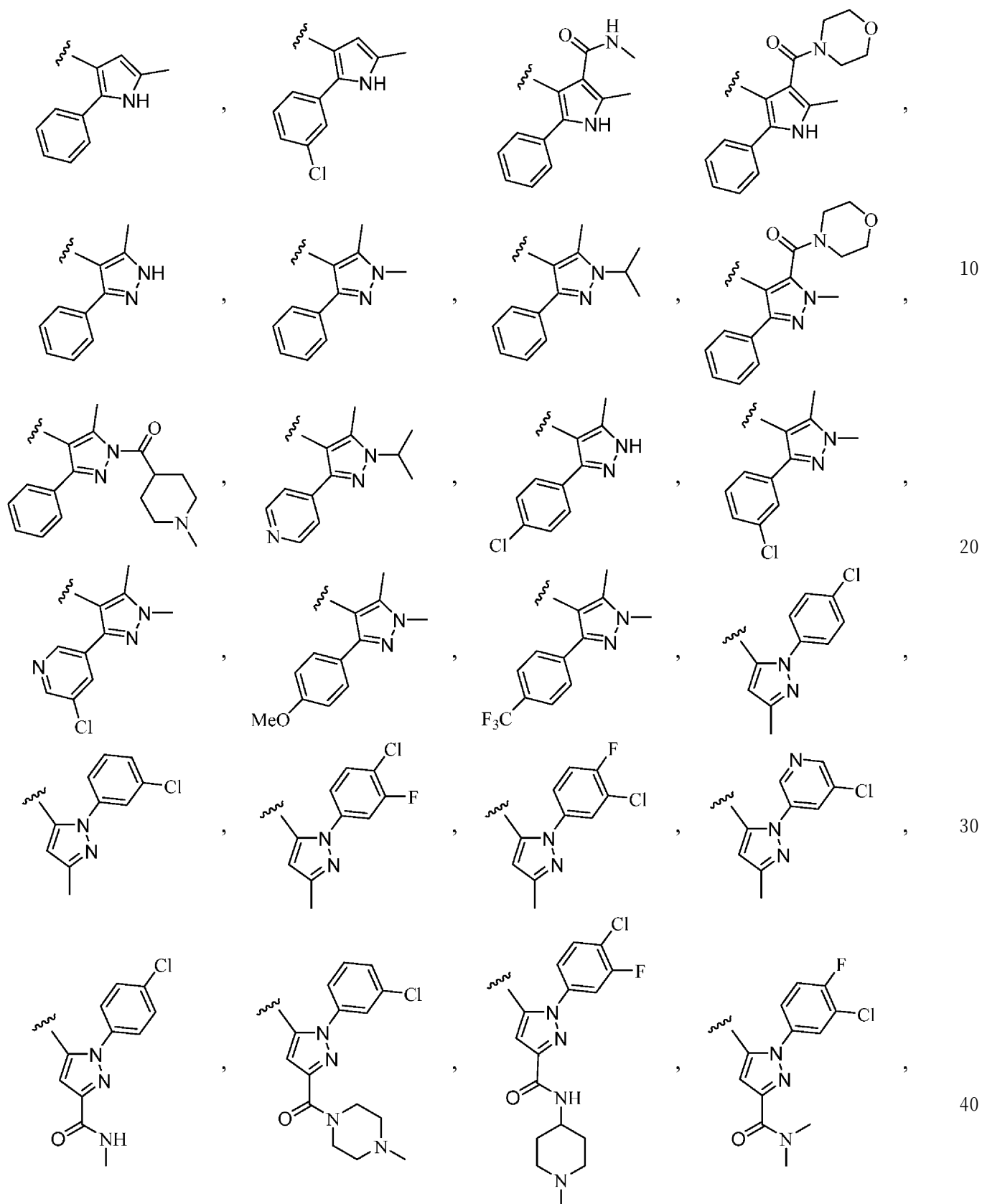
別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 がR3-12である、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

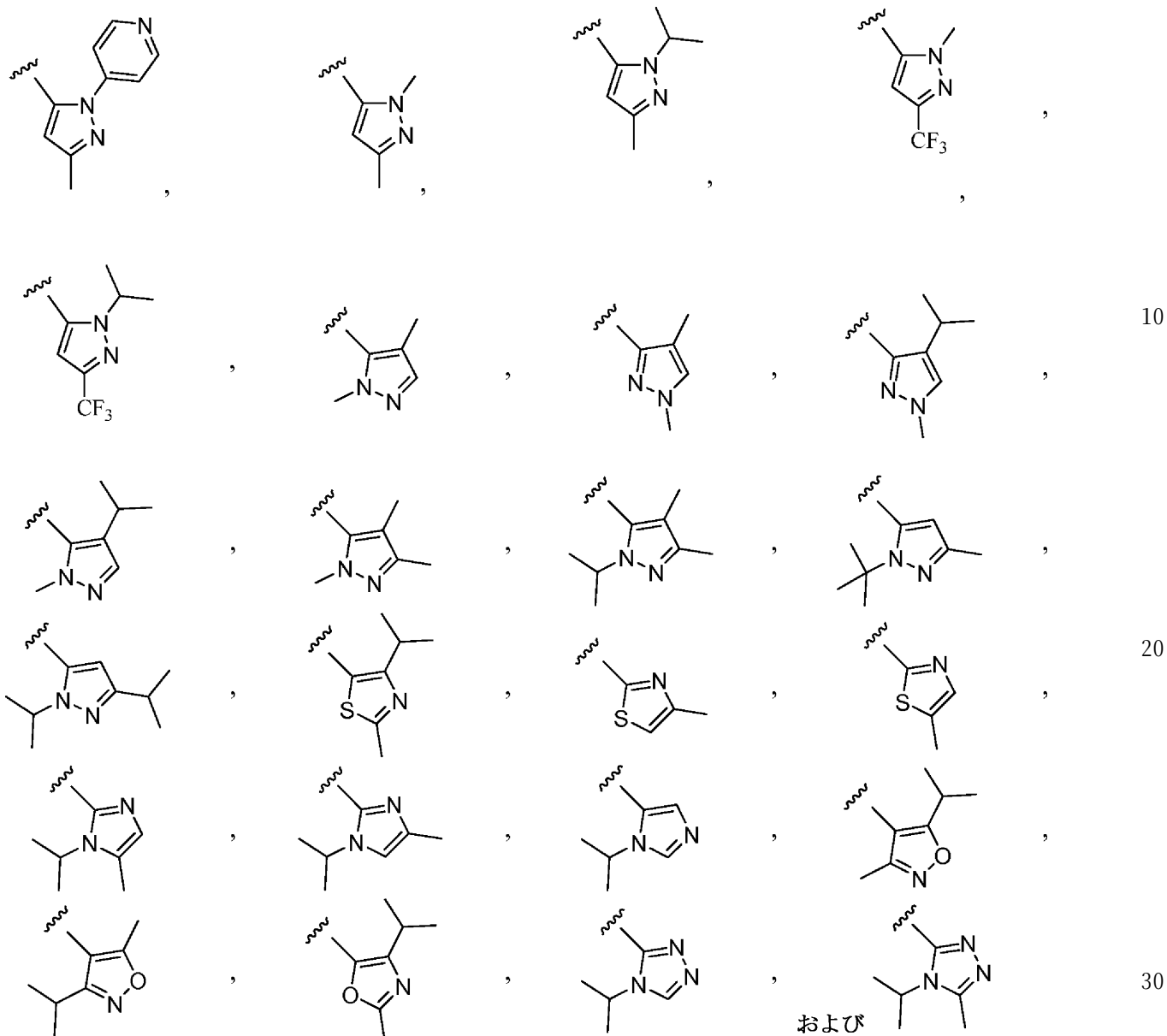
【0087】

別の態様では、本開示の化合物は、 G または R^3 が、以下：

40



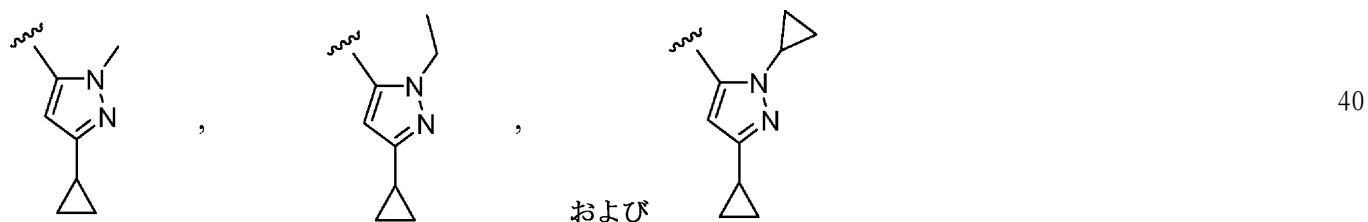




からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0088】

別の態様では、本開示の化合物は、Gまたは R^3 が以下：



からなる群より選択される、式I～Vのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0089】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^3 が置換されていてもよいシクロアルキルである、式I～VIのいずれか1つで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 R^3 はシクロペンチルおよびシクロヘキシルからなる群より選択される。

【0090】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{1a} がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され； R^{1b} がハロであり； R^{1c} が水素である、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

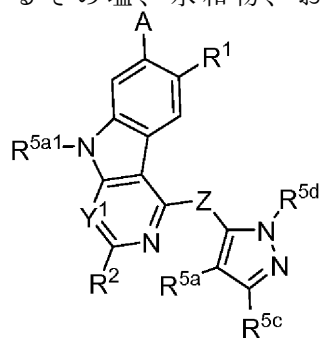
【0091】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{1a} がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され； R^{1b} が水素であり； R^{1c} がフルオロである、式Iで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

10

【0092】

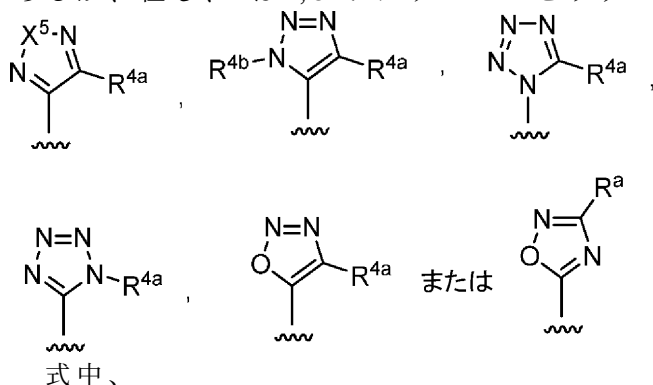
別の態様では、本開示の化合物は、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



IX

20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{5a1} 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、A、Z、および Y^1 は式IIに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



30

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され；

X^5 は-O-および-S-からなる群より選択される。

【0093】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{5a1} が水素である、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 R^{5a1} は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

40

【0094】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^1 がアルコキシである、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 R^1 はメトキシである。

【0095】

別の態様では、本開示の化合物は、AがA-3およびA-9からなる群より選択される、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、AはA-3である。別の態様では、 X^2 は-O-であり、 R^{4a} および R^{4b} は独立して $C_1 \sim 4$ アルキルである。別の態様では、 R^{4a} および R^{4b} はメチルである。

50

【0096】

別の態様では、本開示の化合物は、Zが-NH-である、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0097】

別の態様では、本開示の化合物は、Y¹が-N=である、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

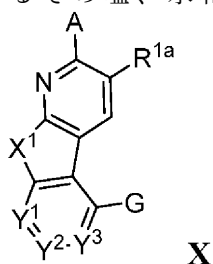
【0098】

別の態様では、本開示の化合物は、R^{5a}、R^{5c}、およびR^{5d}が独立して水素、C₁~₆アルキル、およびC₃~₆シクロアルキルからなる群より選択される、式IXで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

10

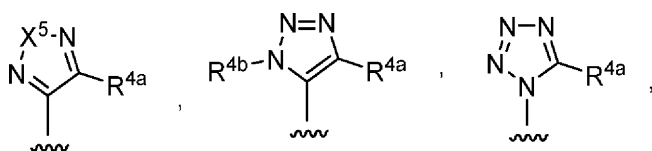
【0099】

別の態様では、本開示の化合物は、式Xで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：

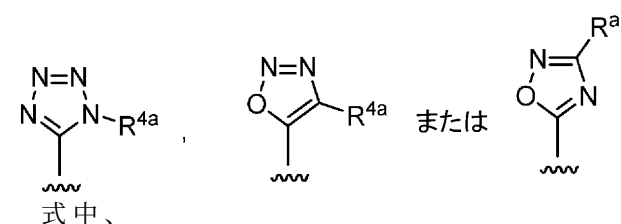


20

式中、R^{1a}、A、G、X¹、Y¹、Y²、およびY³は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



30



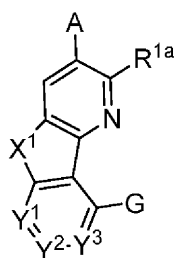
R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され；

X⁵は-O-および-S-からなる群より選択される。別の態様では、Gはハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは-Z-R³である。別の態様では、Y¹は-N=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-C(R^{2c})=である。別の態様では、Y¹は-C(R^{2a})=であり；Y²は-N=であり；Y³は-C(R^{2c})=である。別の態様では、Y¹は-C(R^{2a})=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-N=である。別の態様では、Y¹は-N=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-N=である。

40

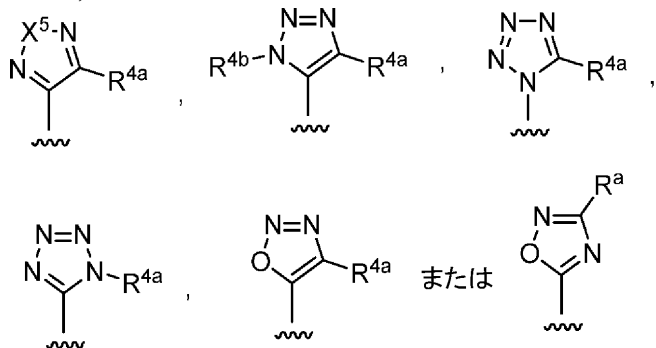
【0100】

別の態様では、本開示の化合物は、式XIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



XII

式中、 R^{1a} 、A、G、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



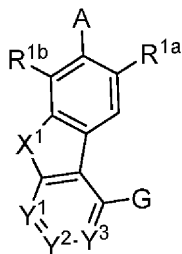
式中、

R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X⁵は-O-および-S-からなる群より選択される。別の態様では、Gはハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは-Z-R³である。別の態様では、Y¹は-N=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-C(R^{2c})=である。別の態様では、Y¹は-C(R^{2a})=であり；Y²は-N=であり；Y³は-C(R^{2c})=である。別の態様では、Y¹は-C(R^{2a})=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-N=である。別の態様では、Y¹は-N=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-N=である。

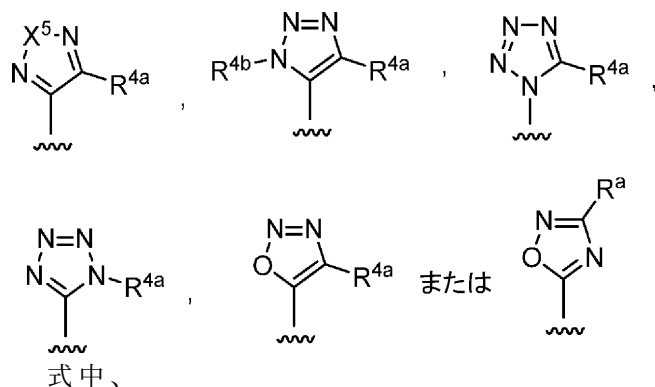
【 0 1 0 1 】

別の態様では、本開示の化合物は、式XIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



XII

式中、R^{1a}およびR^{1b}は独立してヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；A、G、X¹、Y¹、Y²、およびY³は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



10

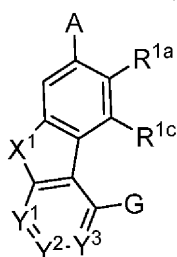
R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は-O-および-S-からなる群より選択される。別の態様では、Gはハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは-Z- R^3 である。別の態様では、 Y^1 は-N=であり; Y^2 は-C(R^{2b})=であり; Y^3 は-C(R^{2c})=である。別の態様では、 Y^1 は-C(R^{2a})=であり; Y^2 は-N=であり; Y^3 は-C(R^{2c})=である。別の態様では、 Y^1 は-C(R^{2a})=であり; Y^2 は-C(R^{2b})=であり; Y^3 は-N=である。別の態様では、 Y^1 は-N=であり; Y^2 は-C(R^{2b})=であり; Y^3 は-N=である。

20

【0102】

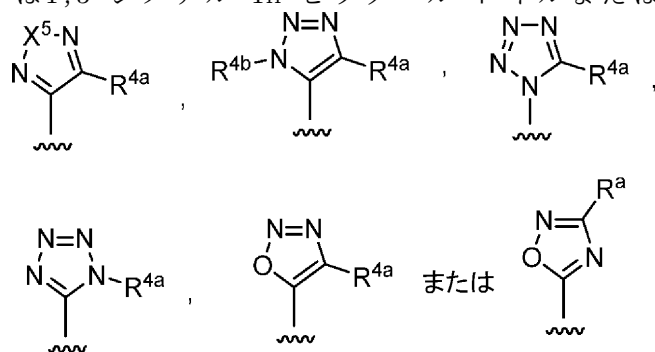
別の態様では、本開示の化合物は、式XIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である:



XIII

30

式中、 R^{1a} および R^{1c} は独立してヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびフルオロからなる群より選択され; A、G、 X^1 、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない:



40

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

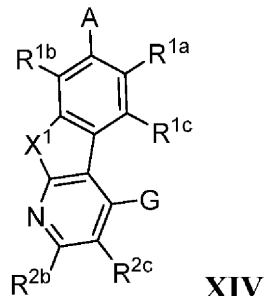
X^5 は-O-および-S-からなる群より選択される。別の態様では、Gはハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは置換され

50

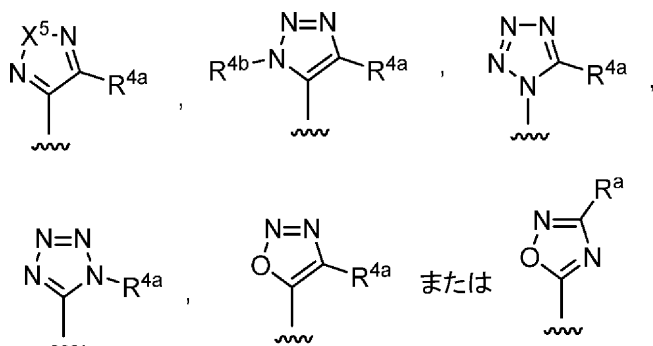
ていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される。別の態様では、Gは-Z-R³である。別の態様では、Y¹は-N=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-C(R^{2c})=である。別の態様では、Y¹は-C(R^{2a})=であり；Y²は-N=であり；Y³は-C(R^{2c})=である。別の態様では、Y¹は-C(R^{2a})=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-N=である。別の態様では、Y¹は-N=であり；Y²は-C(R^{2b})=であり；Y³は-N=である。

【0103】

別の態様では、本開示の化合物は、式XIVで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



式中、R^{1a}はヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；R^{1b}、R^{1c}、R^{2b}、R^{2c}、A、G、およびX¹は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



式中、

R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され；

X⁵は-O-および-S-からなる群より選択される。別の態様では、Gはハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択され；R^{1b}もしくはR^{1c}のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、Gは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択され；R^{1b}もしくはR^{1c}のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、Gは-Z-R³である。

【0104】

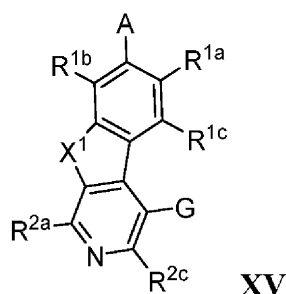
別の態様では、本開示の化合物は、式XVで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：

10

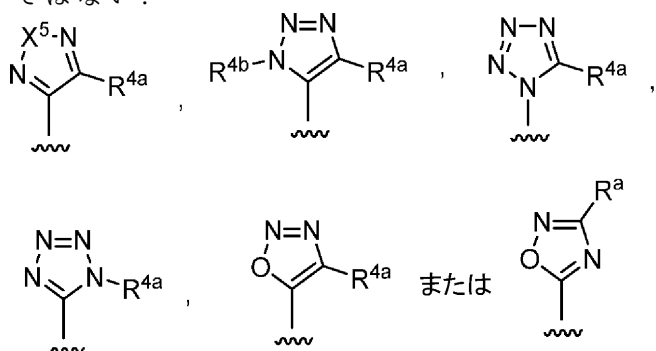
20

30

40



式中、R^{1a}はヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2c}、A、G、およびX¹は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



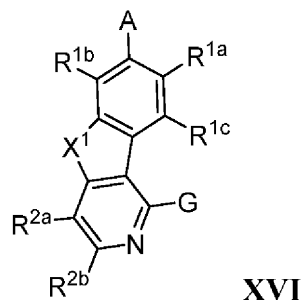
式中、

R^{4a}およびR^{4b}はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

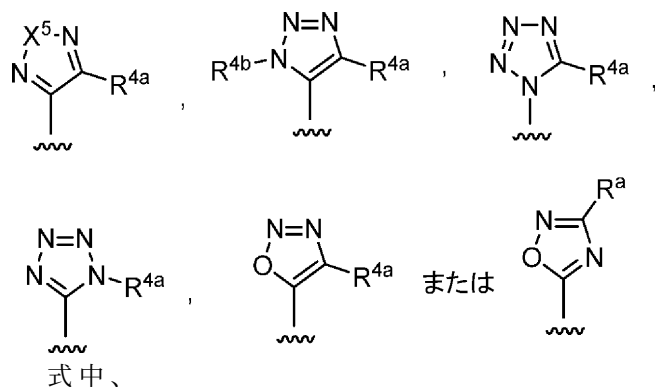
X⁵は-O-および-S-からなる群より選択される。別の態様では、Gはハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択され; R^{1b}もしくはR^{1c}のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、Gは置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択され; R^{1b}もしくはR^{1c}のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、Gは-Z-R³である。

【 0 1 0 5 】

別の態様では、本開示の化合物は、式XVIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である：



式中、R^{1a}はヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；R^{1b}、R^{1c}、R^{2a}、R^{2b}、A、G、およびX¹は式Iに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



式中、

10

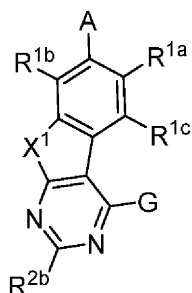
R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は -O- および -S- からなる群より選択される。別の態様では、G はハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および (ヘテロアリール) アルキルからなる群より選択され; R^{1b} もしくは R^{1c} のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、G は -Z- R^3 である。

【0106】

別の態様では、本開示の化合物は、式 XVII で表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である:

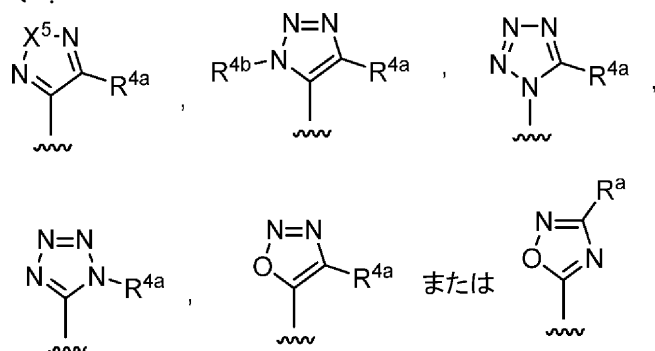
20



XVII

式中、 R^{1a} はヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され; R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{2b} 、A、G、および X^1 は式 I に関して上記定義の通りであるが、但し、A は 1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない:

30



式中、

40

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

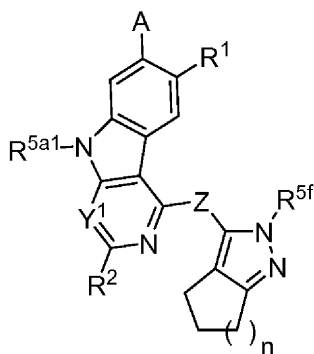
X^5 は -O- および -S- からなる群より選択される。別の態様では、G はハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および (ヘテロアリール) アルキルからなる群より選択され; R^{1b} もしくは R^{1c} のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、G は置

50

換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択され; R^{1b} もしくは R^{1c} のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、またはフルオロである。別の態様では、Gは-Z- R^3 である。

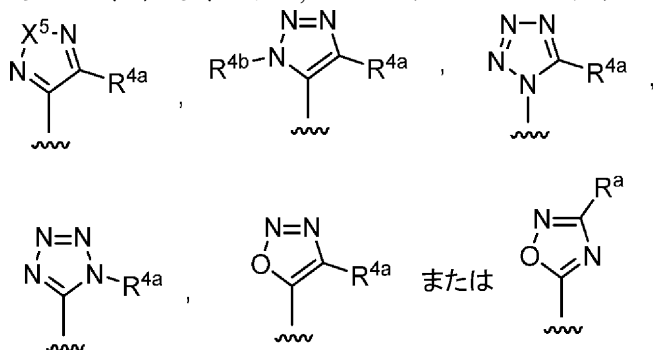
【0107】

別の態様では、本開示の化合物は、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である:



XVIII

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{5a1} 、 R^{5a} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、A、Z、および Y^1 は式IIに関して上記定義の通りであるが、但し、Aは1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない:



式中、

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は-O-および-S-からなる群より選択される。

【0108】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{5a1} が水素である、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 R^{5a1} は $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0109】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^1 がアルコキシである、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、 R^1 はメトキシである。

【0110】

別の態様では、本開示の化合物は、AがA-3およびA-9からなる群より選択される、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。別の態様では、AはA-3である。別の態様では、 X^2 は-O-であり、 R^{4a} および R^{4b} は独立して $C_1 \sim 4$ アルキルである。別の態様では、 R^{4a} および R^{4b} はメチルである。

【0111】

別の態様では、本開示の化合物は、Zが-NH-である、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0112】

別の態様では、本開示の化合物は、 Y^1 が-N=である、式XVIIIで表される化合物、ならび

10

20

30

40

50

に薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0113】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} が独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0114】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^{5a1} が水素であり、 R^{5f} が $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0115】

別の態様では、本開示の化合物は、 R^1 が $-OCH_3$ であり、 R^2 が $-CH_3$ および $-CH_2OCH_3$ からなる群より選択され；Zが $-N(H)-$ である、式XVIIIで表される化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0116】

一局面では、本開示は以下の具体的態様を提供する。

態様I

対象において前立腺がんおよび乳がんからなる群より選択されるがんを処置する方法であって、該対象に有効量の1つまたは複数のBETプロモドメインタンパク質を阻害する化合物を投与する段階を含む方法。

態様II

がんが前立腺がんである、態様I記載の方法。

態様III

前立腺がんが活性ARシグナル伝達を有する、態様II記載の方法。

態様IV

前立腺がんが去勢抵抗性前立腺がんである、態様IIまたはIII記載の方法。

態様V

がんが乳がんである、態様I記載の方法。

態様VI

乳がんが活性ARシグナル伝達を有する、態様V記載の方法。

態様VII

BETプロモドメインタンパク質を阻害する化合物に感受性のある患者を同定する方法であって、前立腺がん腫瘍または乳がん腫瘍を有する患者においてARシグナル伝達状態を評価する段階を含む方法。

態様VIII

化合物がBRD2、BRD3、BRD4、および/またはBRD-tを阻害する、態様I～VIIのいずれか1つ記載の方法。

態様IX

化合物がBRD4を阻害する、態様VIII記載の方法。

態様X

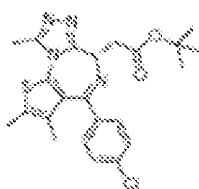
化合物が以下：

10

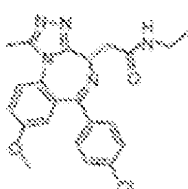
20

30

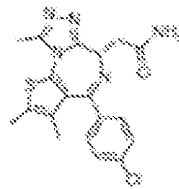
40



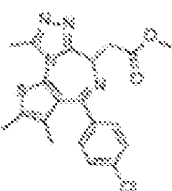
(+)-201



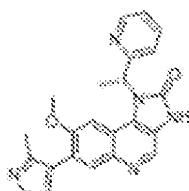
1-BET762



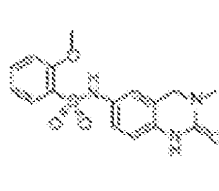
OPN-203



MG417

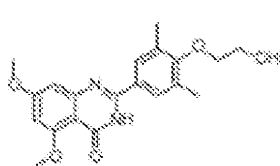


1-BET154

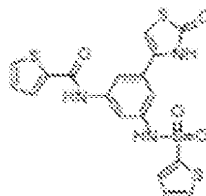
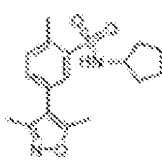
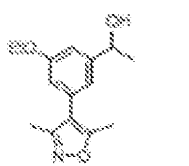


PF1-1

10



202X-2026

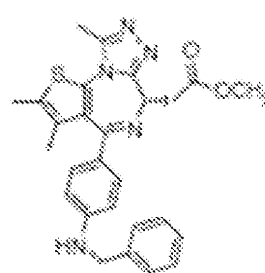
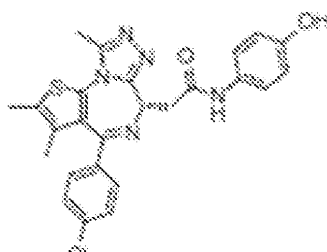
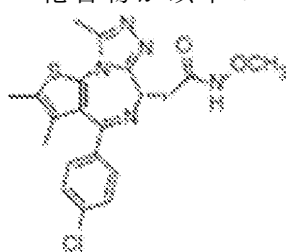


20

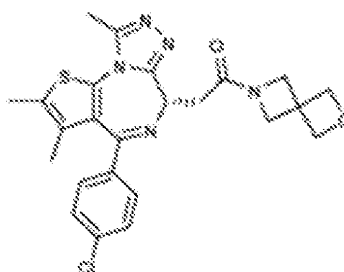
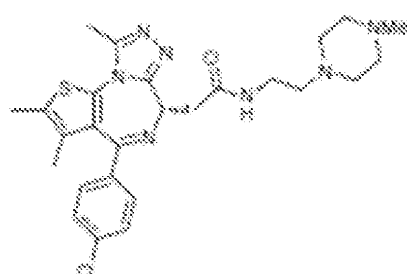
である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XI

化合物が以下：



30

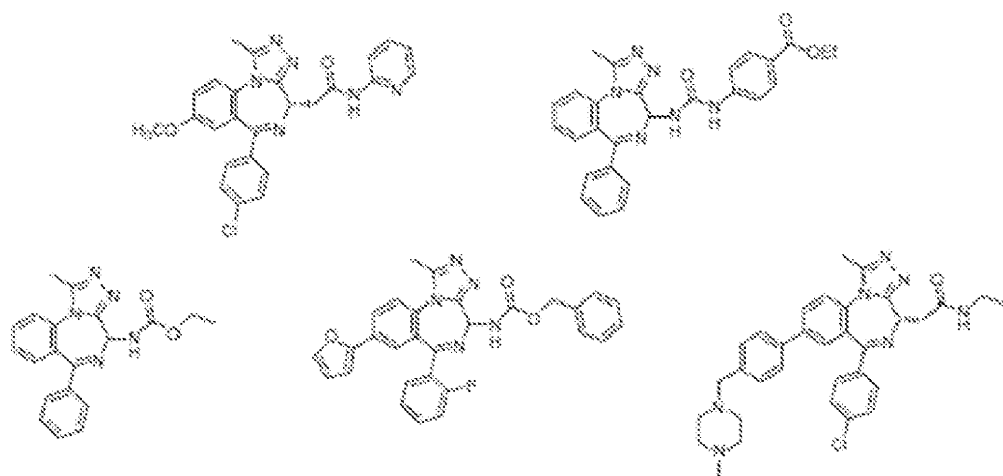


である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XII

化合物が以下：

40

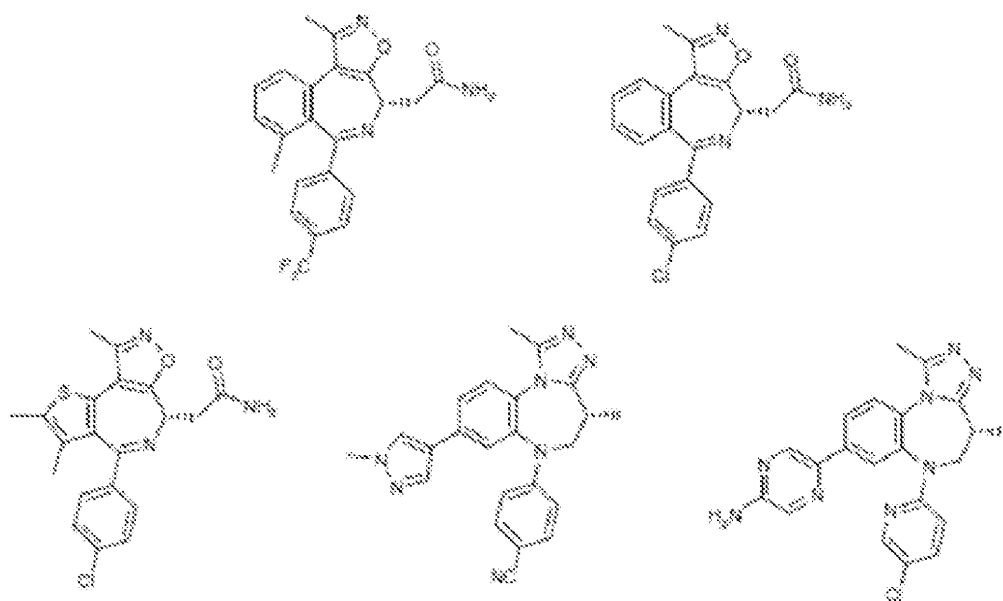


10

である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XIII

化合物が以下：



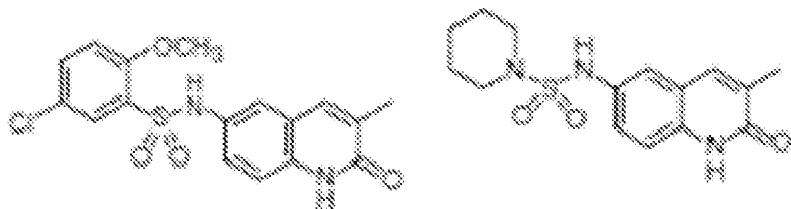
20

30

である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XIV

化合物が以下：

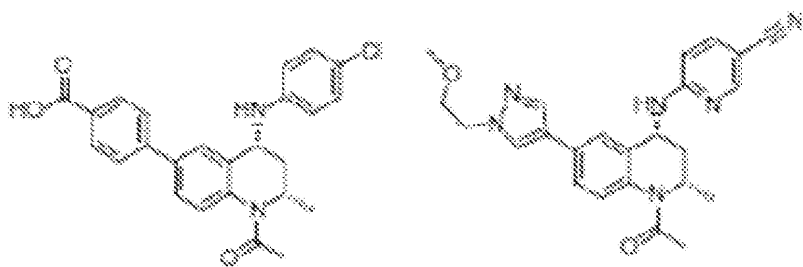


40

である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XV

化合物が以下：

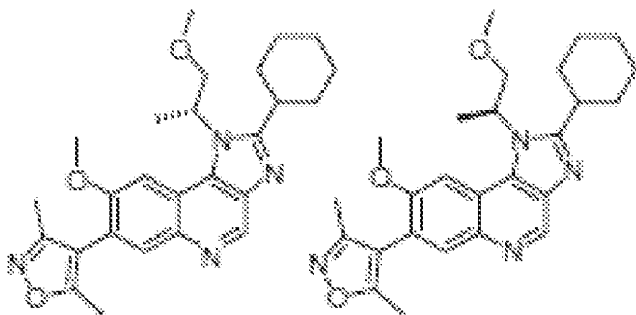


である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XVI

化合物が以下：

10

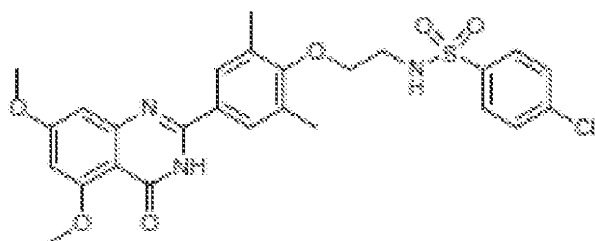


である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XVII

20

化合物が以下：

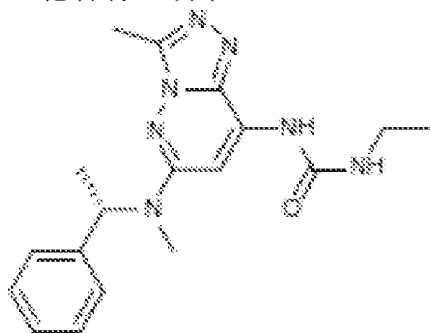


である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XVIII

30

化合物が以下：

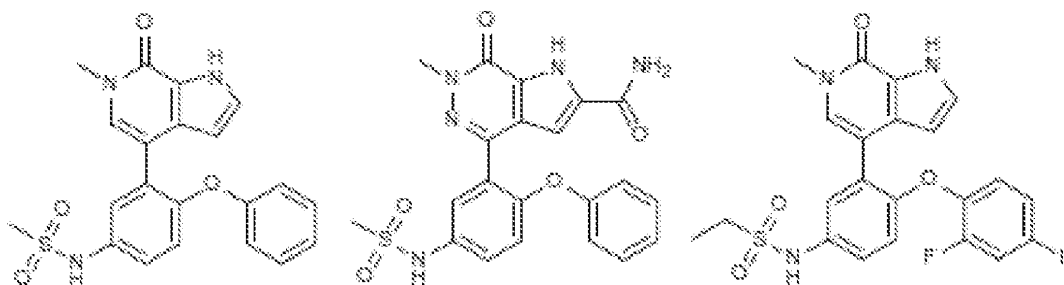


40

である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XIX

化合物が以下：

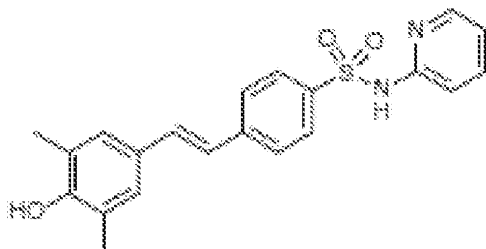


である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XX

10

化合物が以下：

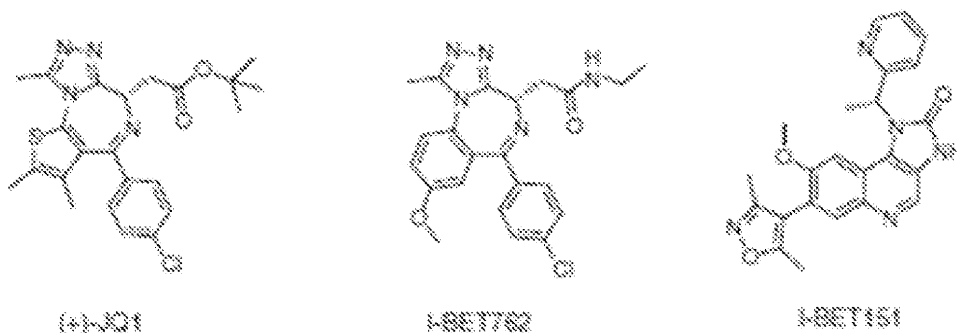


である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XXI

20

化合物が以下：



である、態様I～IXのいずれか一項記載の方法。

態様XXII

30

化合物が単剤としてまたは前立腺がんの標準的治療薬との組み合わせで投与される、態様I～IVまたはVII～XXIのいずれか1つ記載の方法。

態様XXIII

前立腺がんの標準的治療薬が、ビカルタミド(biclutamide)、アビラテロン、およびエンザルタミドからなる群より選択されるARシグナル伝達阻害剤である、態様XXII記載の方法。

態様XXIV

化合物が単剤としてまたは乳がんの標準的治療薬との組み合わせで投与される、態様I、V、6VI、またはVIII～XXIのいずれか1つ記載の方法。

40

態様XXV

乳がんの標準的治療薬がハーセプチン、タキソール、タキソテール、パージェタ(Perjeta)、アドリマイシン、シトキサン、パラプラチン、およびカドサイラ(Kadcyla)からなる群より選択される、態様XXIV記載の方法。

態様XXVII

化合物が式I～XVIIのいずれか1つ、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物である、態様I～IXのいずれか1つ記載の方法。

態様XXVIII

化合物が表1の化合物番号1～81、83～113、115～127、129、131～163、166、169～178

50

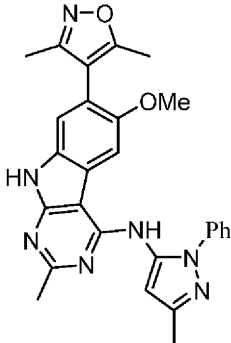
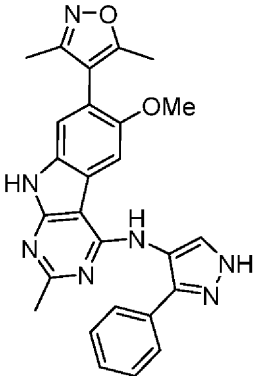
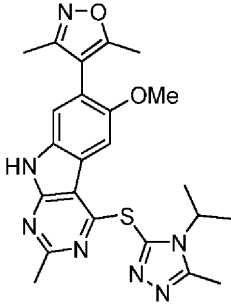
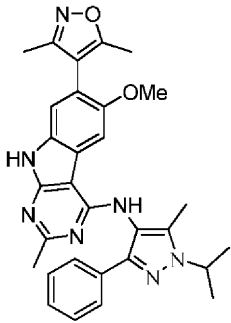
、181～183、185～188、190、192～203、205～207、210～243、247～274、277～295、304～331、または333のいずれか1つである、態様I～IXのいずれか1つ記載の方法。

【0117】

別の態様では、本開示の化合物は、表1の化合物、ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物である。

【0118】

(表1)

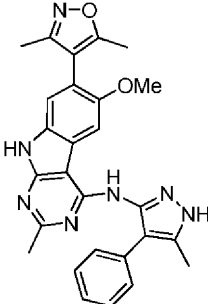
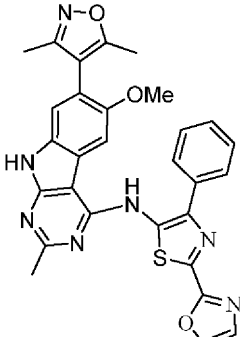
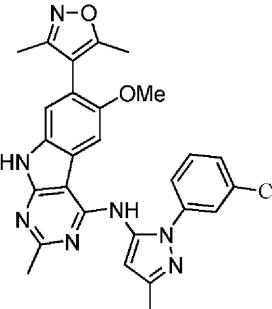
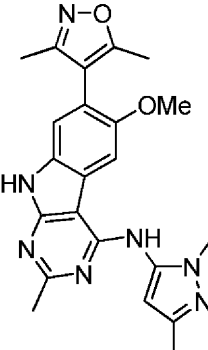
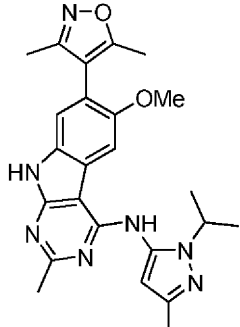
化合物番号	構造	名称
1		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
2		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
3		4-(4-((4-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
4		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

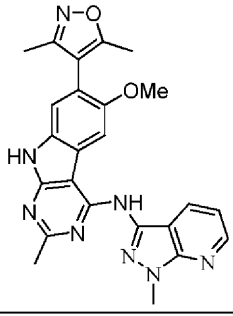
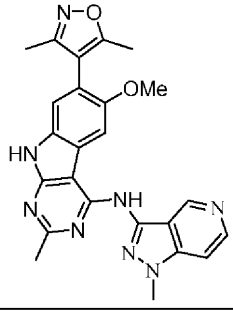
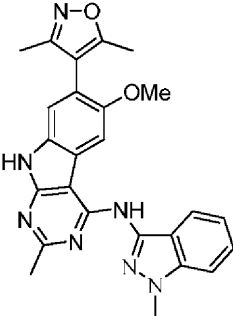
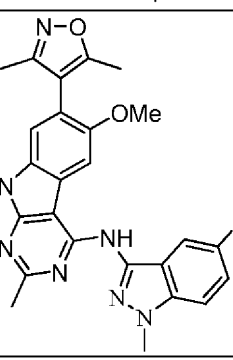
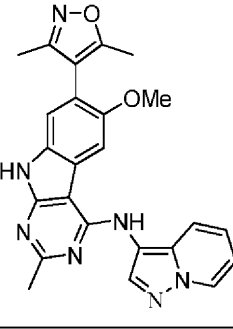
5		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル -4-フェニル-1H-ピラゾール-3- イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
6		N-(7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-イル)-2- (オキサゾール-2-イル)-4- フェニルチアゾール-5-アミン
7		N-(1-(3-クロロフェニル)-3- メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
8		N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール -5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
9		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(1- イソプロピル-3-メチル-1H- ピラゾール-5-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン

10

20

30

40

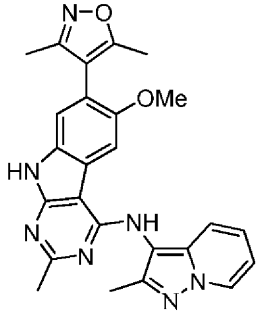
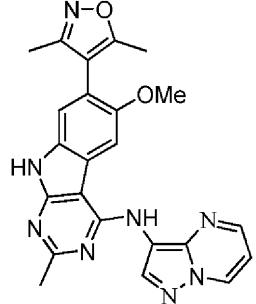
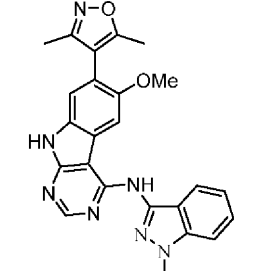
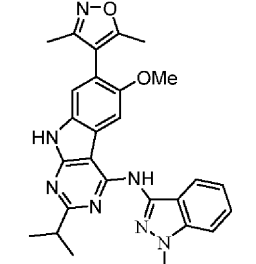
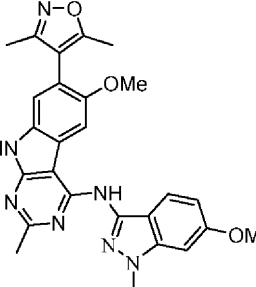
10		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(1- メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b]インドール-4-アミン
11		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル -1H-ピラゾロ [4, 3-c]ピリジン- 3-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-4-アミン
12		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(1- メチル-1H-インダゾール-3- イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-4-アミン
13		N-(5-クロロ-1-メチル-1H- インダゾール-3-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H -ピリミド [4, 5-b]インドール-4 -アミン
14		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ [1, 5-a]ピリジン-3-イル)-9H- ピリミド [4, 5-b]インドール-4- アミン

10

20

30

40

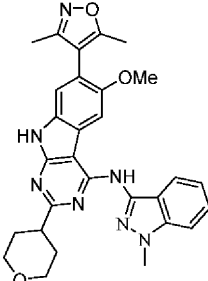
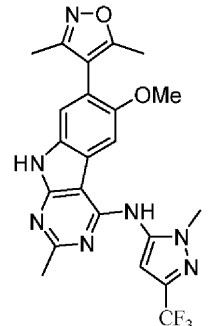
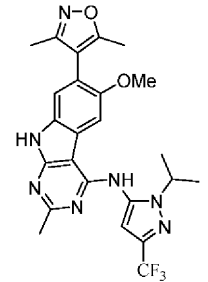
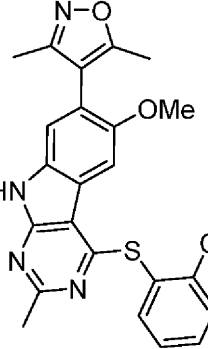
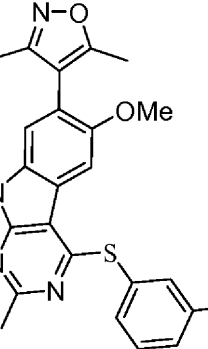
15		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(2- メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン -3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
16		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ [1,5-a]ピリミジン-3-イル)-9H -ピリミド[4,5-b]インドール-4 -アミン
17		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-N-(1-メチル-1H- インダゾール-3-イル)-9H- ピリミド[4,5-b]インドール-4- アミン
18		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-2-イソプロピル-6- メトキシ-N-(1-メチル-1H- インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
19		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-6-メトキシ-N-(6- メトキシ-1-メチル-1H- インダゾール-3-イル)-2-メチル -9H-ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン

10

20

30

40

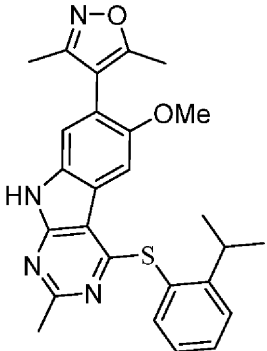
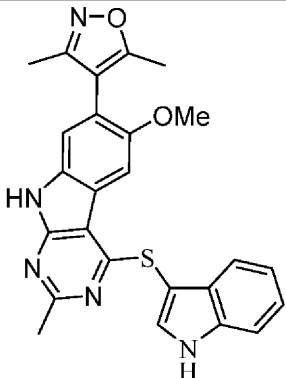
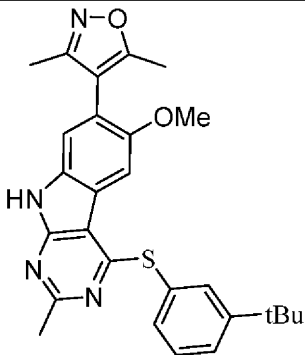
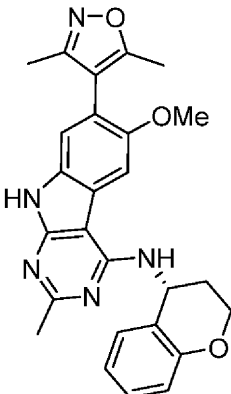
20		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
21		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
22		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
23		4-(4-((2-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
24		4-(4-((3-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール

10

20

30

40

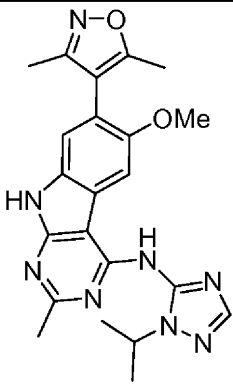
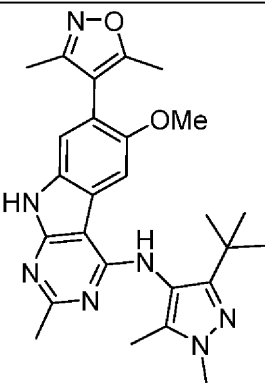
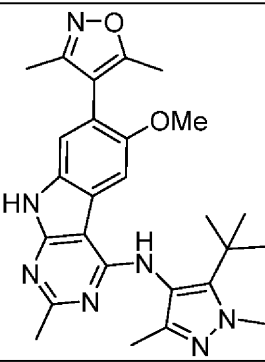
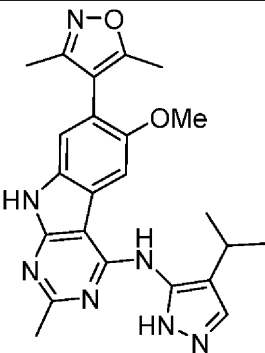
25		4-(4-((2-イソプロピルフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
26		4-(4-((1H-インドール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
27		4-(4-((3-(tert-ブチル)フェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
28		(R)-N-(クロマン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

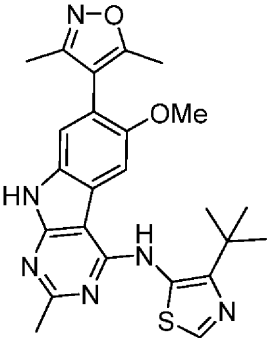
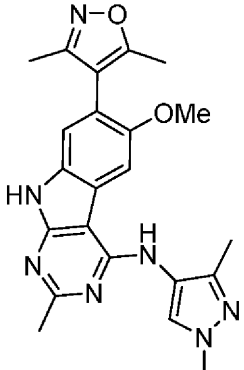
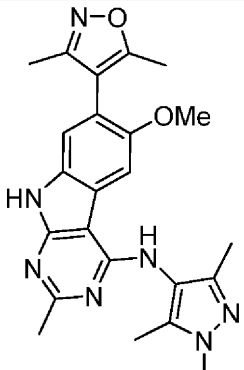
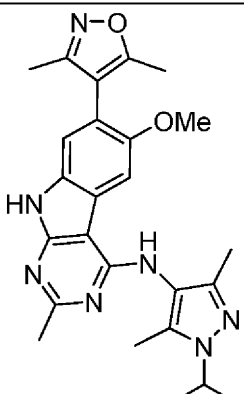
40

29		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(1- イソプロピル-1H-1,2,4- トリアゾール-5-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
30		N-(3-(tert-ブチル)-1,5- ジメチル-1H-ピラゾール-4- イル)-7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
31		N-(5-(tert-ブチル)-1,3- ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) -7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
32		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(4- イソプロピル-1H-ピラゾール-5- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール-4- アミン

10

20

30

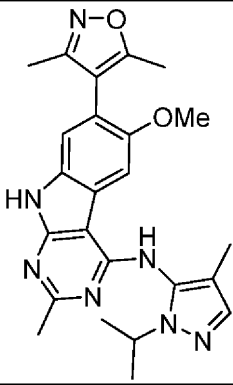
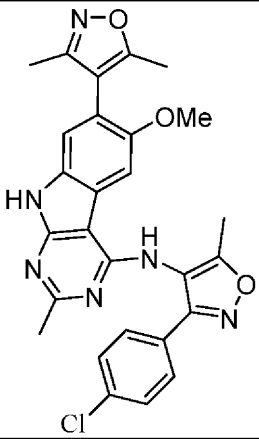
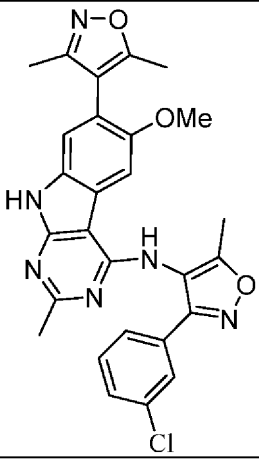
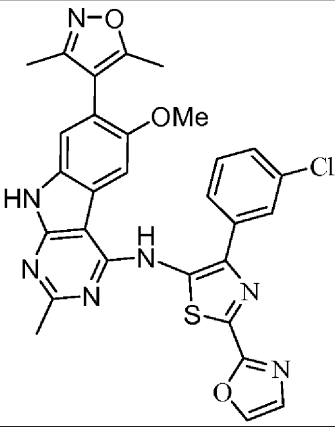
33		4-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チアゾール-5-アミン
34		N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
35		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
36		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

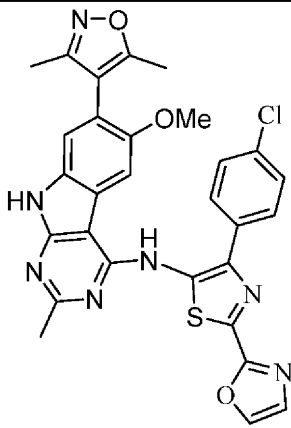
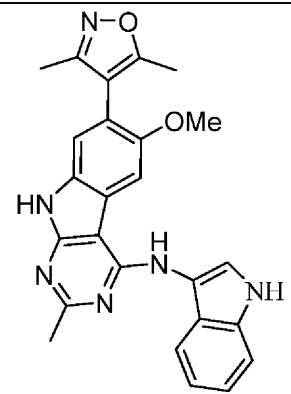
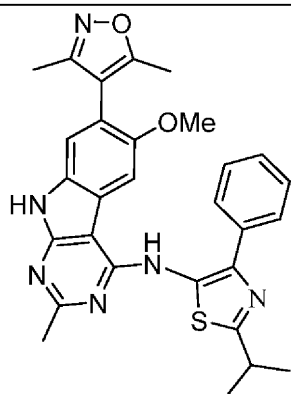
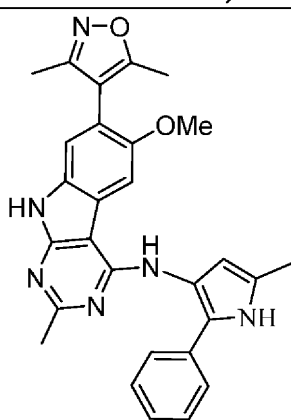
37		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(1- イソプロピル-4-メチル-1H- ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ -2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
38		3-(4-クロロフェニル)-N-(7- (3,5-ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-6-メトキシ-2-メチル -9H-ピリミド[4,5-b]インドール -4-イル)-5-メチルイソ オキサゾール-4-アミン
39		3-(3-クロロフェニル)-N-(7- (3,5-ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-6-メトキシ-2-メチル- 9H-ピリミド[4,5-b]インドール- 4-イル)-5-メチルイソ オキサゾール-4-アミン
40		4-(3-クロロフェニル)-N-(7- (3,5-ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-6-メトキシ-2-メチル- 9H-ピリミド[4,5-b]インドール- 4-イル)-2-(オキサゾール-2- イル)チアゾール-5-アミン

10

20

30

40

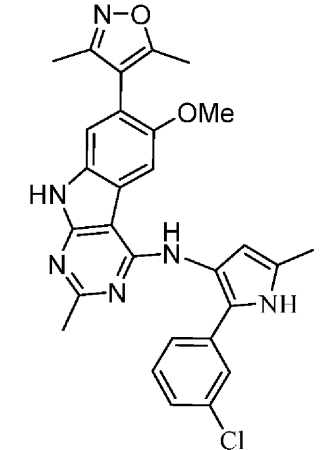
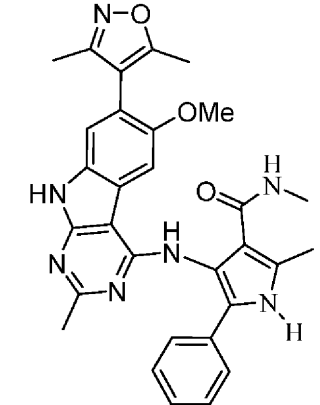
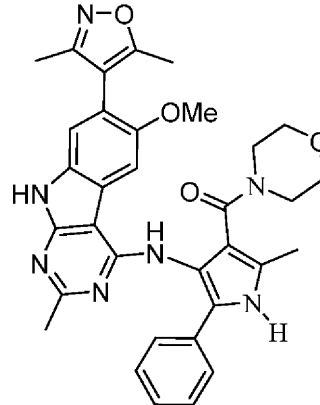
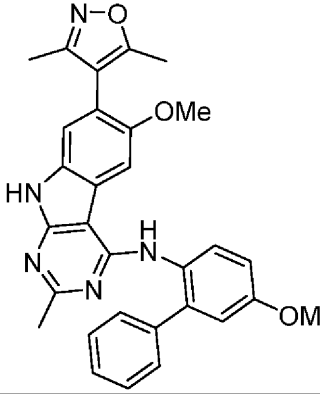
41		4-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2-イル)チアゾール-5-アミン
42		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
43		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-フェニルチアゾール-5-アミン
44		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

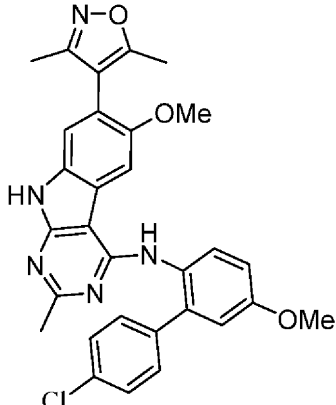
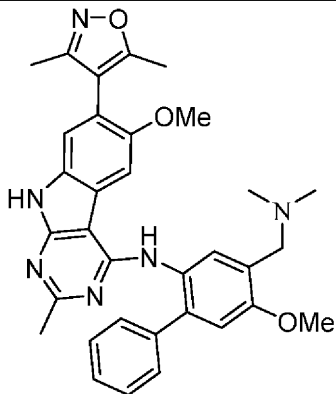
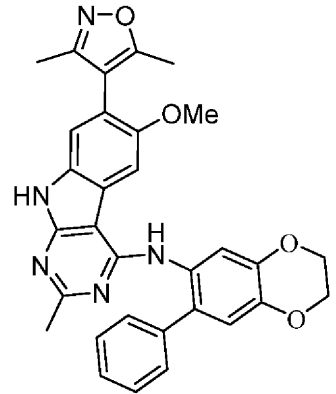
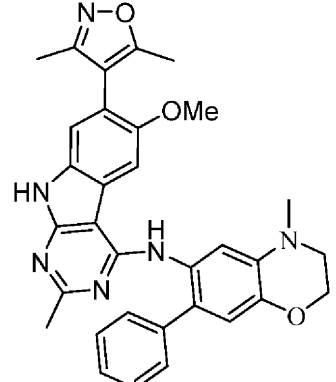
10

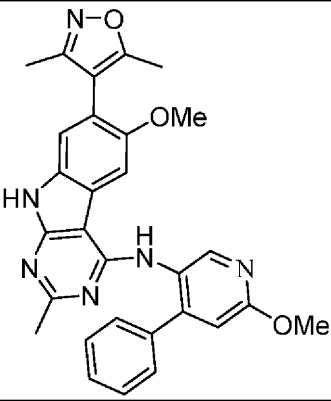
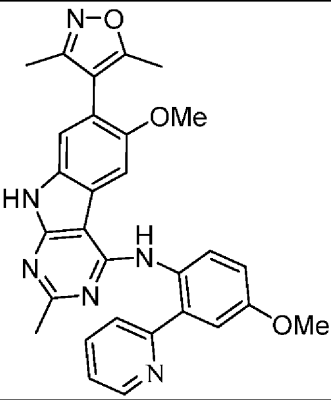
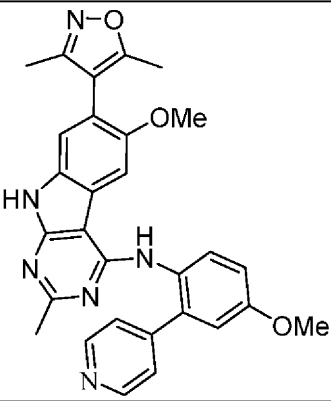
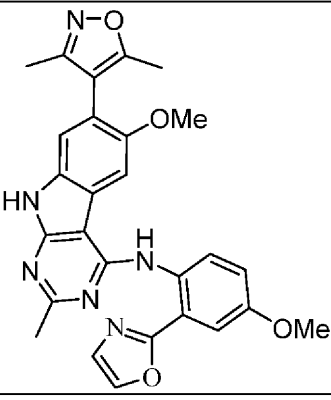
20

30

40

45		N-(2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
46		4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-N,2-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド	20
47		(4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)(モルホリノ)メタノン	30
48		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

49		N-(4'-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
50		N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	20
51		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(7-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシシン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
52		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチル-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン	40

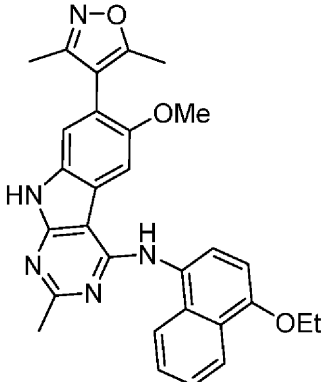
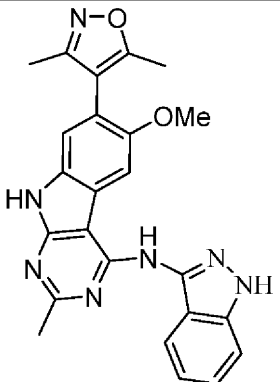
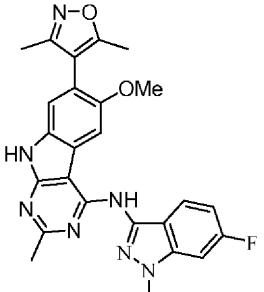
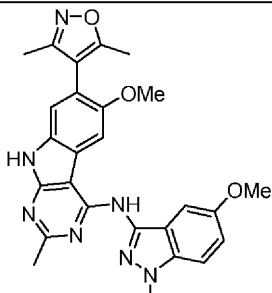
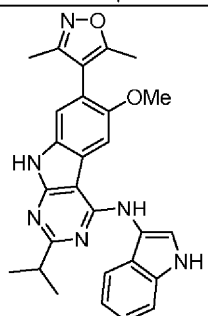
53		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-N-(6-メトキシ-4- フェニルピリジン-3-イル) -2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
54		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-N-(4-メトキシ-2- (ピリジン-2-イル)フェニル) -2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
55		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-N-(4-メトキシ-2- (ピリジン-4-イル)フェニル) -2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
56		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-N-(4-メトキシ-2- (オキサゾール-2-イル) フェニル)-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン

10

20

30

40

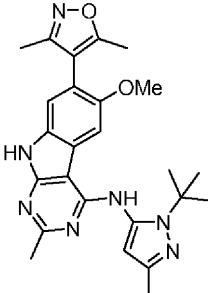
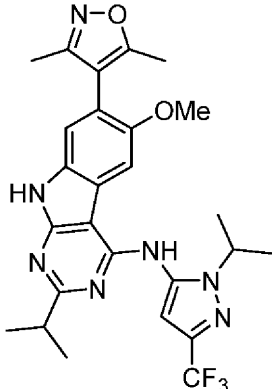
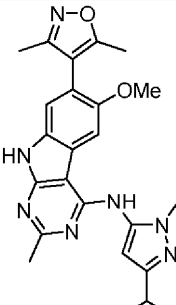
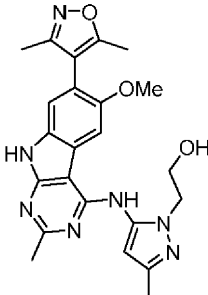
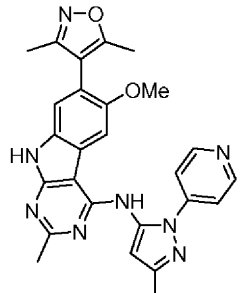
57		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (4-エトキシナフタレン-1- イル)-6-メトキシ-2-メチル- 9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
58		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1H-インダゾール-3-イル)- 6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
59		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(6- フルオロ-1-メチル-1H- インダゾール-3-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
60		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-N-(5-メトキシ-1- メチル-1H-インダゾール-3- イル)-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
61		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1H-インドール-3-イル)-2- イソプロピル-6-メトキシ-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン

10

20

30

40

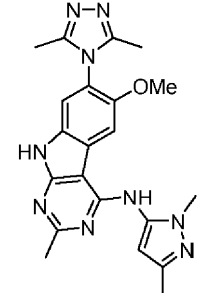
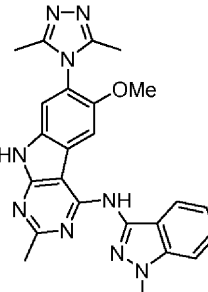
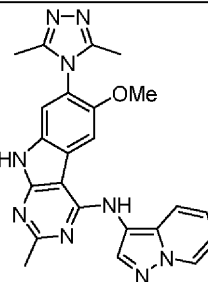
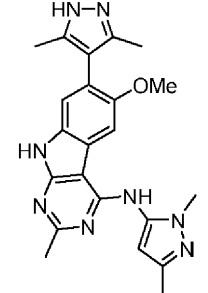
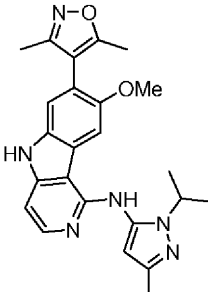
62		N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
64		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
65		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
66		2-(5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール
67		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

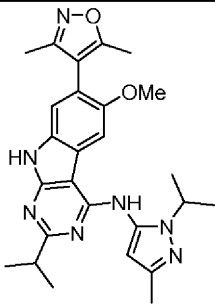
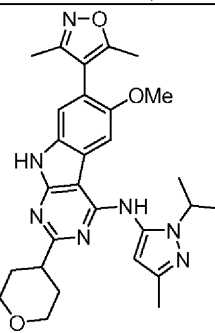
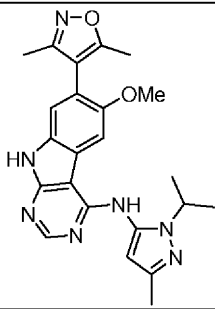
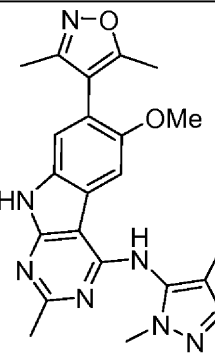
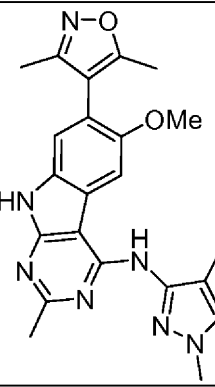
40

68		N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
69		7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
70		7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
71		7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
72		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

10

20

30

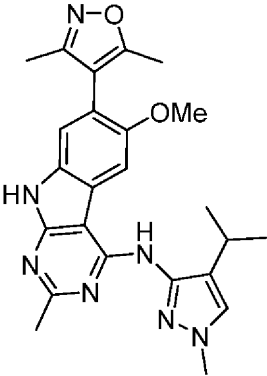
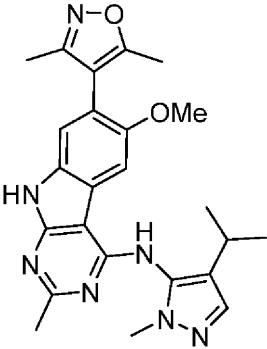
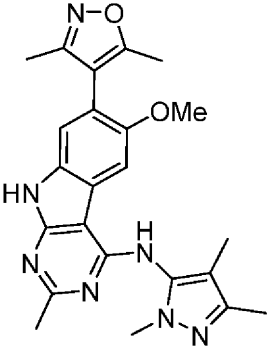
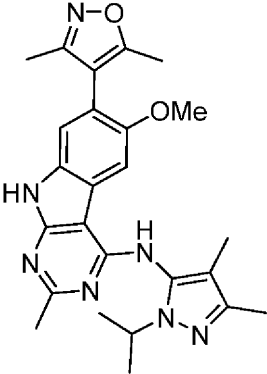
73		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-2- イソプロピル-N-(1-イソ プロピル-3-メチル-1H- ピラゾール-5-イル)-6- メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
74		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1-イソプロピル-3-メチル -1H-ピラゾール-5-イル)-6- メトキシ-2-(テトラヒドロ -2H-ピラン-4-イル)-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
75		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(1- イソプロピル-3-メチル-1H- ピラゾール-5-イル)-6- メトキシ-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
76		N-(1,4-ジメチル-1H- ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-6-メトキシ-2- メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
77		N-(1,4-ジメチル-1H- ピラゾール-3-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール -4-イル)-6-メトキシ-2- メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン

10

20

30

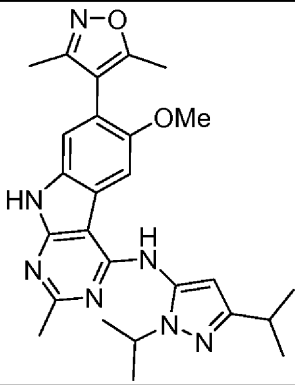
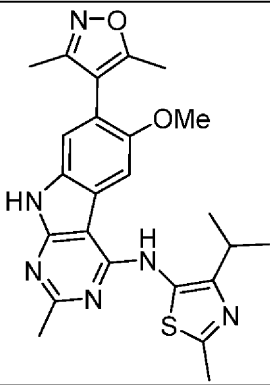
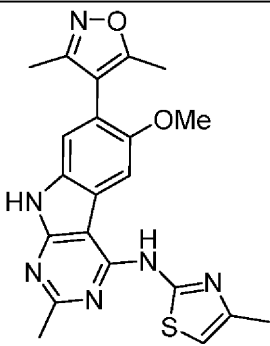
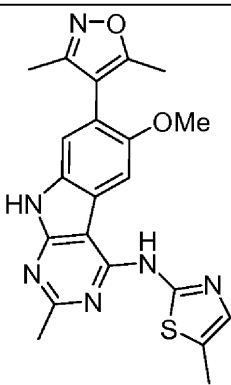
40

78		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N-(4- イソプロピル-1-メチル-1H- ピラゾール-3-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
79		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (4-イソプロピル-1-メチル -1H-ピラゾール-5-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
80		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-N- (1,3,4-トリメチル-1H- ピラゾール-5-イル)-9H- ピリミド[4,5-b]インドール -4-アミン
81		7-(3,5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1-イソプロピル-3,4- ジメチル-1H-ピラゾール -5-イル)-6-メトキシ-2- メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン

10

20

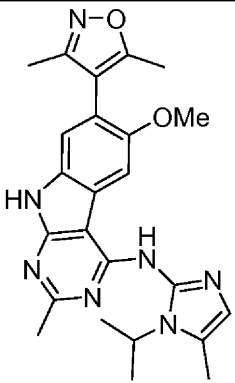
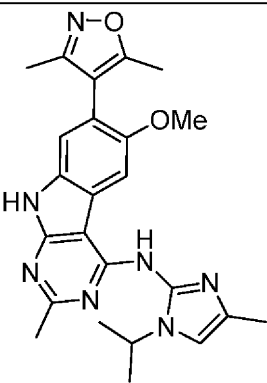
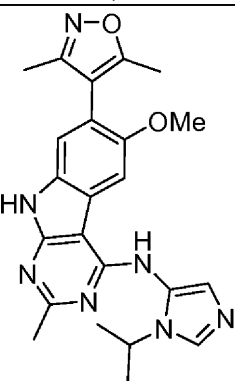
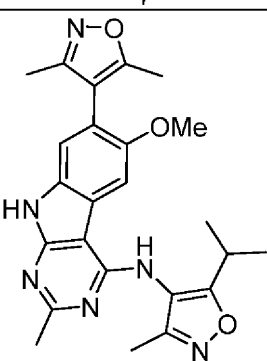
30

83		N-(1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
84		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン
85		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン
86		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルチアゾール-2-アミン

10

20

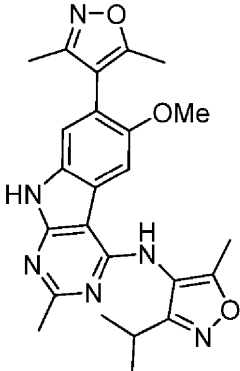
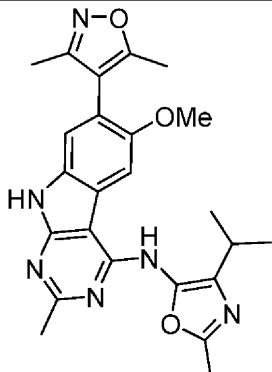
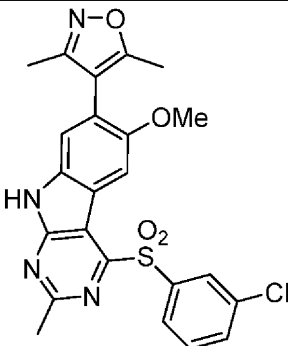
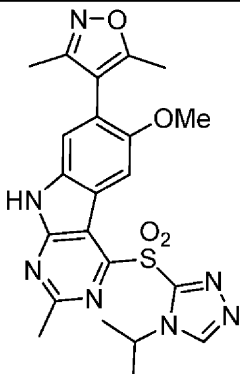
30

87		7-(3, 5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1-イソプロピル-5-メチル -1H-イミダゾール-2-イル) -6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4, 5-b]インドール -4-アミン
88		7-(3, 5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1-イソプロピル-4-メチル -1H-イミダゾール-2-イル) -6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4, 5-b]インドール -4-アミン
89		7-(3, 5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-N- (1-イソプロピル-1H- イミダゾール-5-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4, 5-b]インドール -4-アミン
90		N-(7-(3, 5-ジメチルイソ オキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4, 5-b]インドール -4-イル)-5-イソプロピル -3-メチルイソオキサゾール -4-アミン

10

20

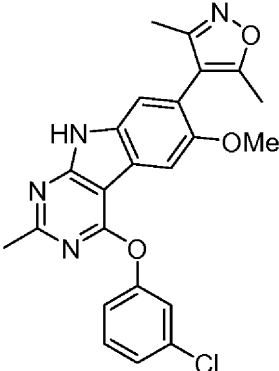
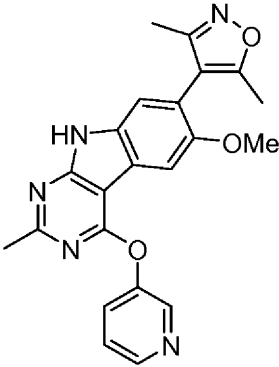
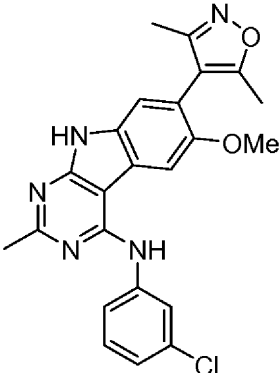
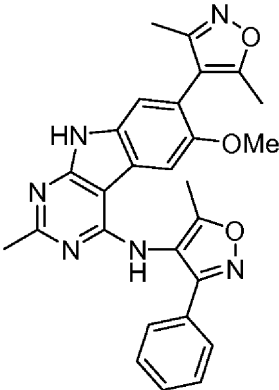
30

91		N-(7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4-イル)-3-イソプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン
92		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルオキサゾール-5-アミン
93		4-(4-((3-クロロフェニル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-7-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール
94		4-(4-((4-イソプロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-7-イル)-3, 5-ジメチルイソオキサゾール

10

20

30

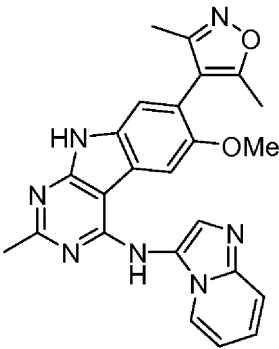
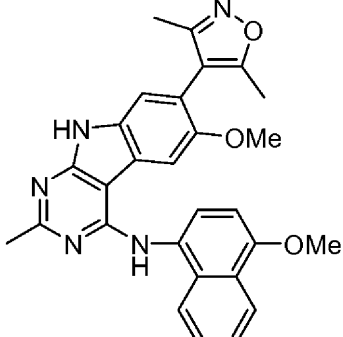
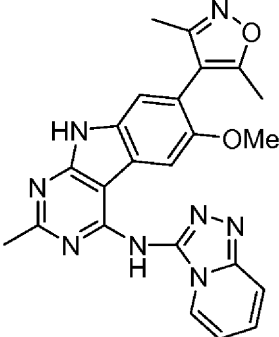
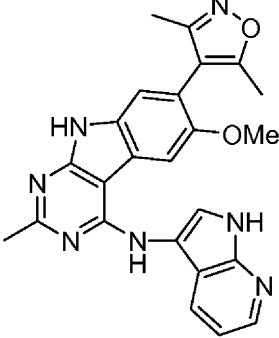
95		4-(4-(3-クロロフェノキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
96		4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
97		N-(3-クロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
98		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-アミン

10

20

30

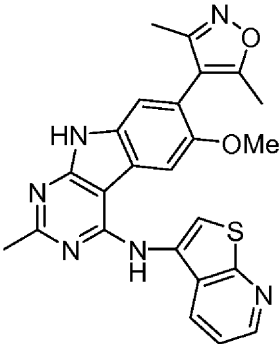
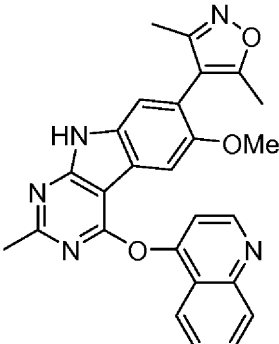
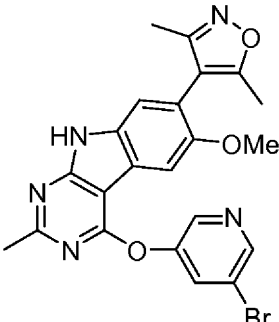
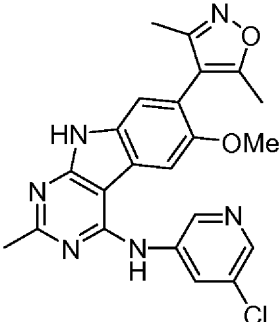
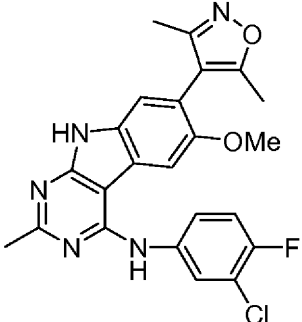
40

99		7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イミダゾ[1, 2-a]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4-アミン
100		7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4-アミン
101		N-([1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イル)-7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4-アミン
102		7-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

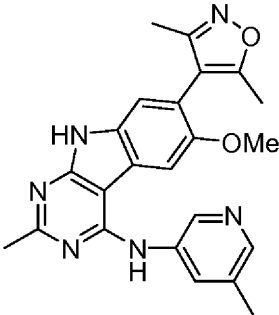
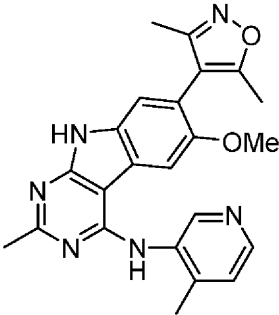
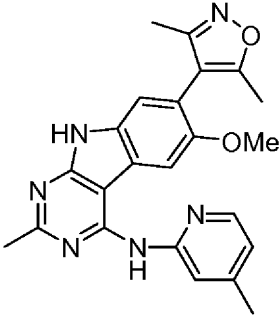
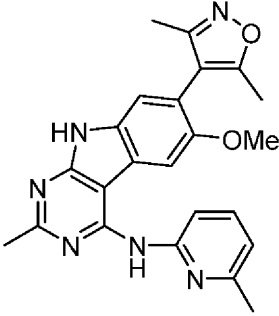
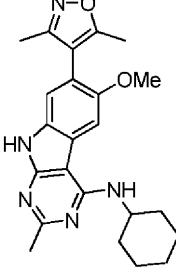
103		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミン
104		4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
105		4-(4-(5-ブロモピリジン-3-イル)オキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
106		N-(5-クロロピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
107		N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

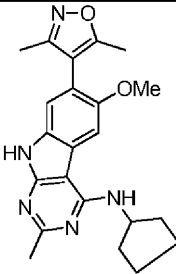
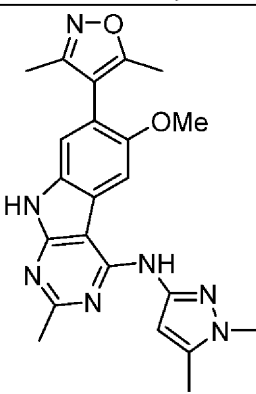
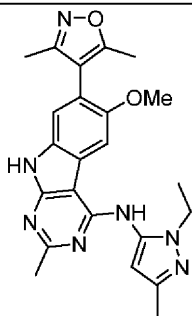
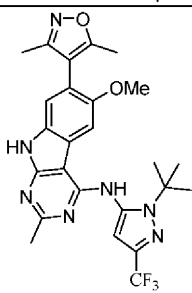
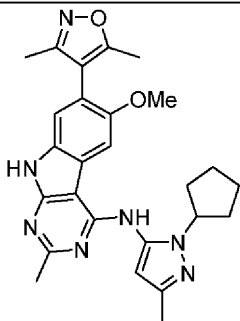
108		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
109		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
110		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
111		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
112		N-シクロヘキシル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

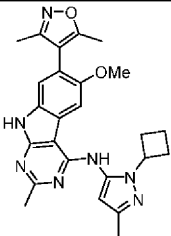
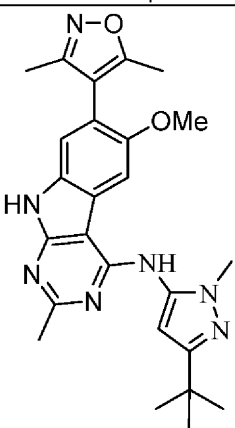
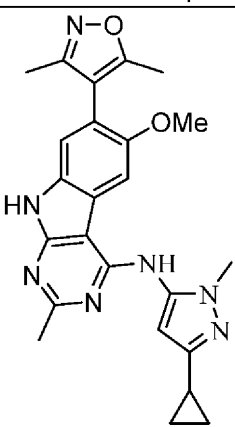
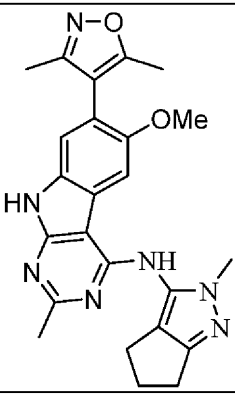
113		N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
115		N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
116		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
117		N-(1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
118		N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

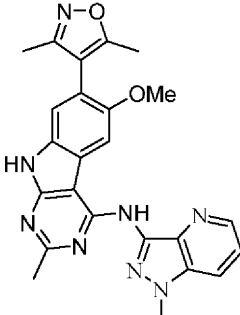
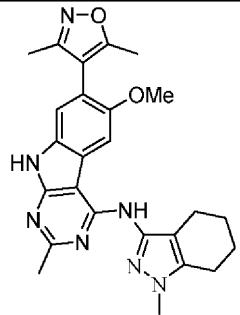
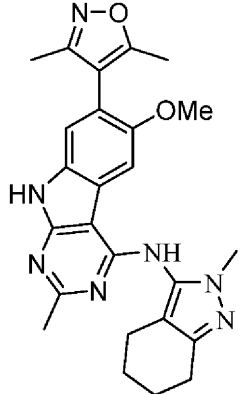
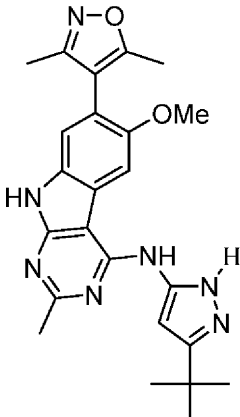
40

119		N-(1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
120		N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
121		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
122		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ-[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

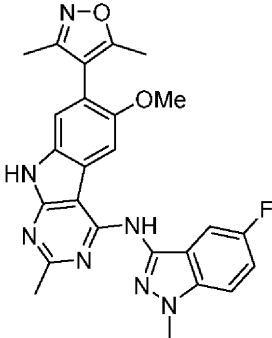
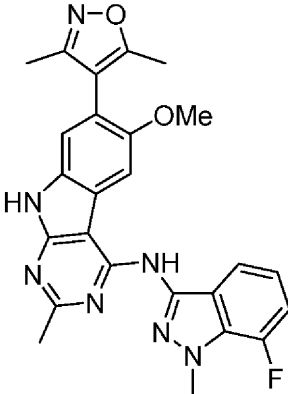
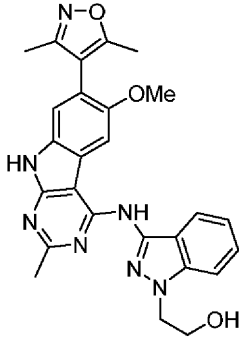
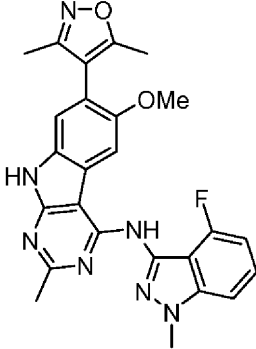
30

123		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
124		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
125		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
126		N-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

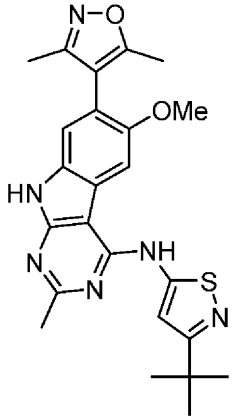
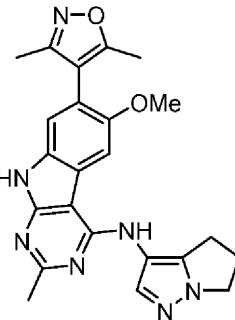
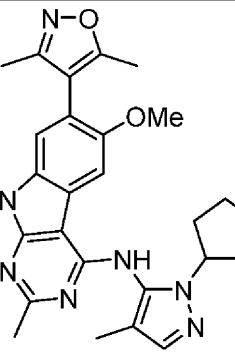
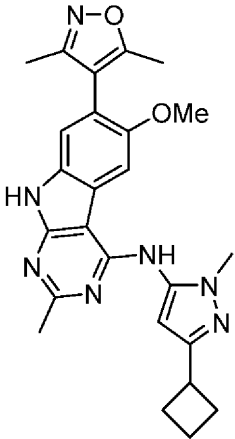
30

127		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
129		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(7-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
131		2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール
132		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

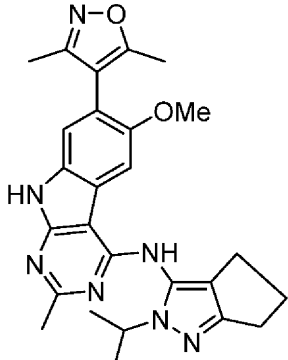
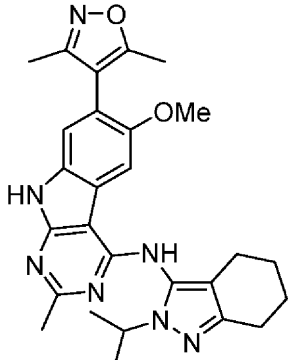
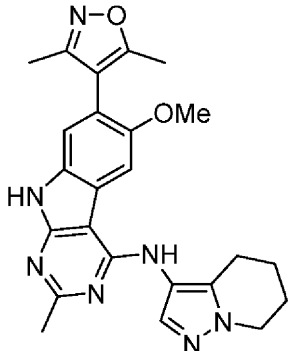
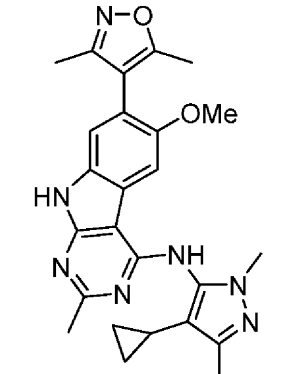
133		3-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)イソチアゾール-5-アミン
134		N-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
135		N-(1-シクロペンチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
136		N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

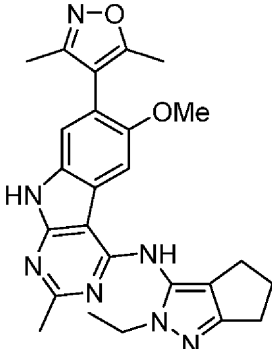
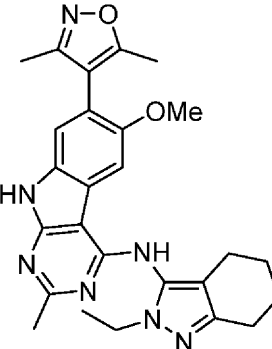
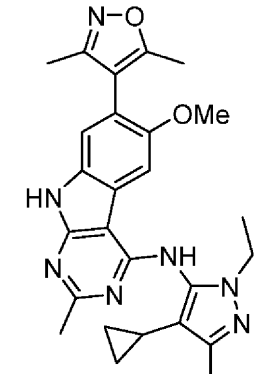
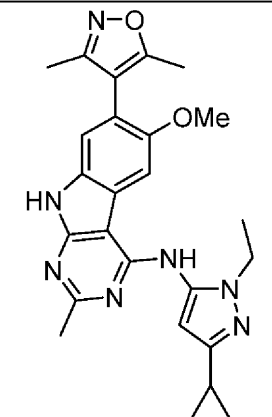
40

137		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
138		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
139		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
140		N-(4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

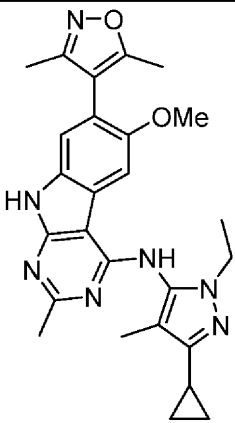
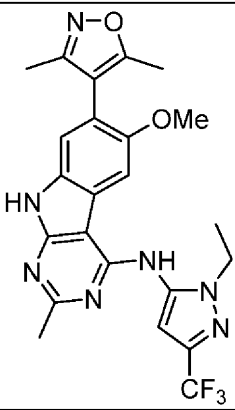
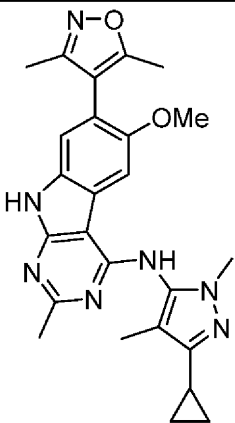
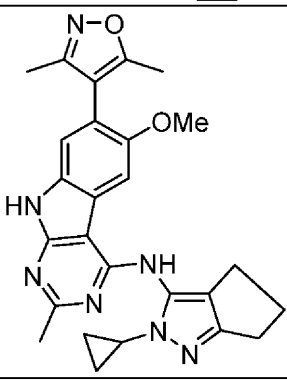
141		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
142		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
143		N-(4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
144		N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

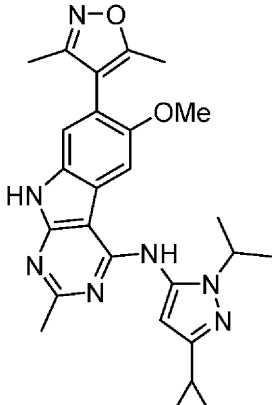
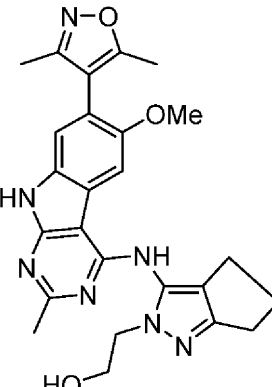
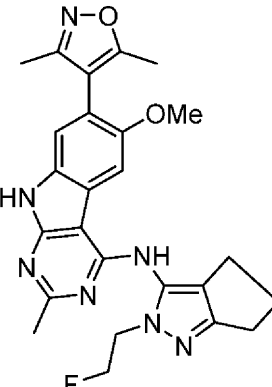
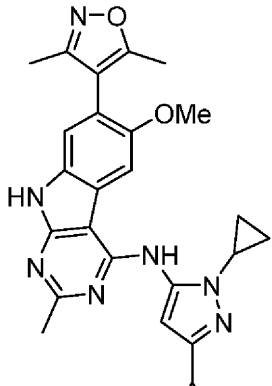
10

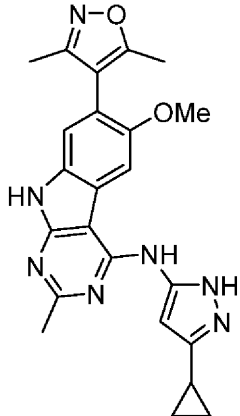
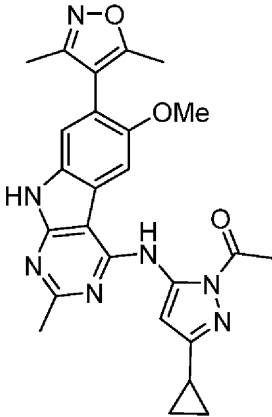
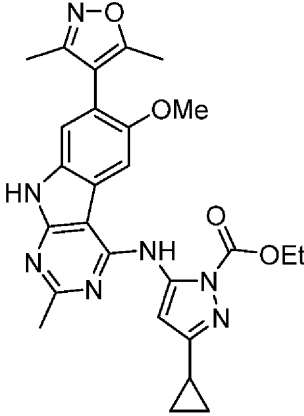
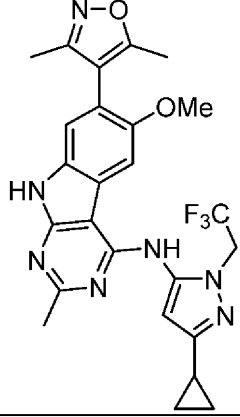
20

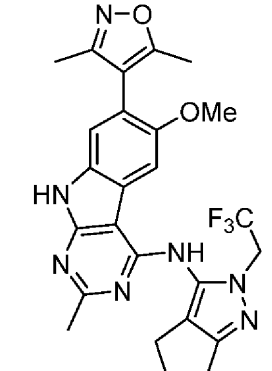
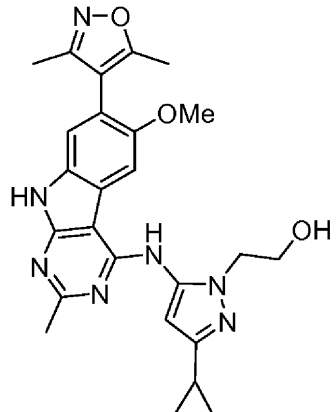
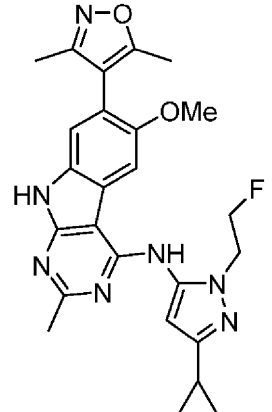
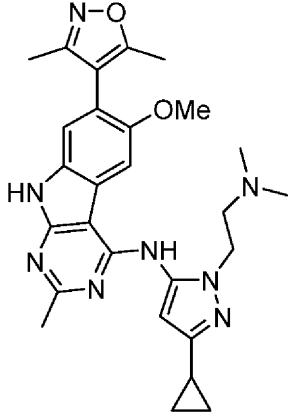
30

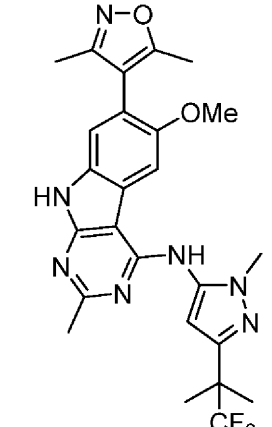
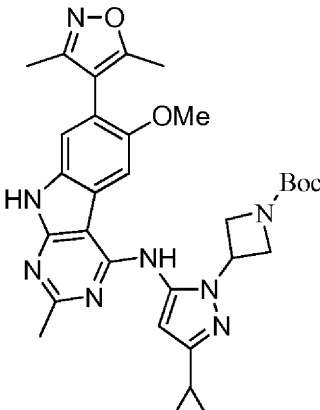
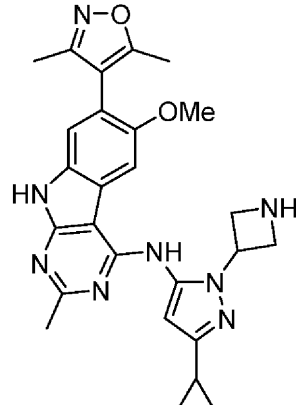
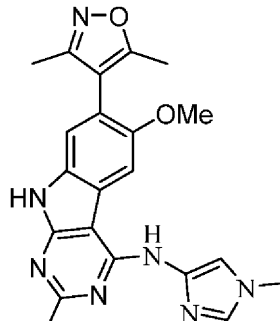
40

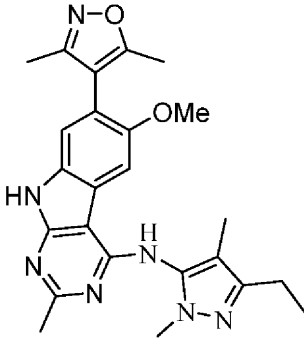
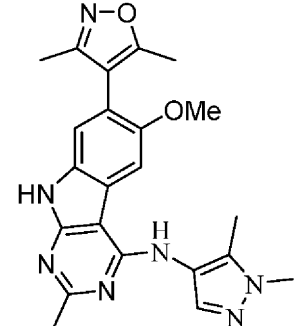
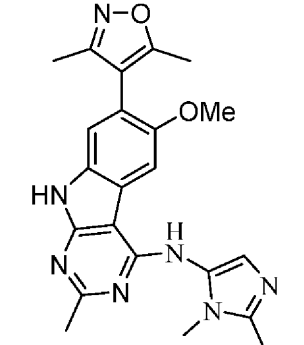
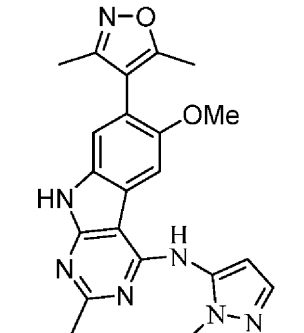
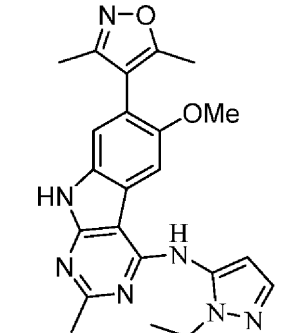
145		N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
146		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	20
147		N-(3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
148		N-(2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

149		N-(3-シクロプロピル-1- イソプロピル-1H-ピラゾール-5- イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン	10
150		2-(3-((7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール-4- イル)アミノ)-5,6- ジヒドロシクロペンタ[c] ピラゾール-2(4H)-イル) エタノール	20
151		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-N-(2-(2-フルオロエチル)- 2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ [c]ピラゾール-3-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン	30
152		N-(1,3-ジシクロプロピル- 1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン	40

153		N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
154		1-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノン	20
155		エチル 3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート	30
156		N-(3-シクロプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

157		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
158		2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール	20
159		N-(3-シクロプロピル-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
160		N-(3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

161		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-((1-メチル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
162		tert-ブチル 3-(5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート	20
163		N-(1-(アゼチジン-3-イル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
166		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

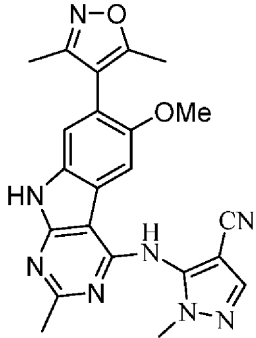
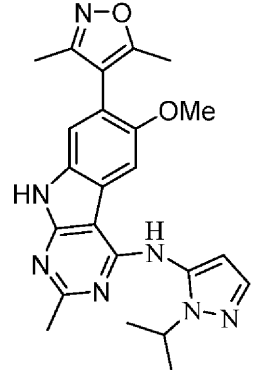
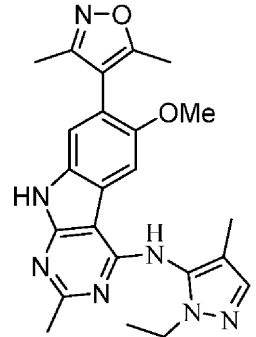
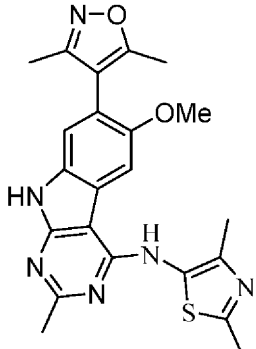
169		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
170		N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
171		N-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
172		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
173		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

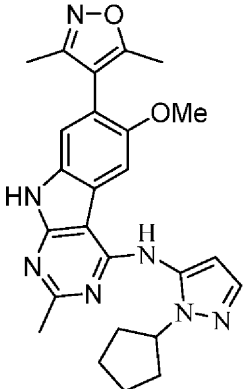
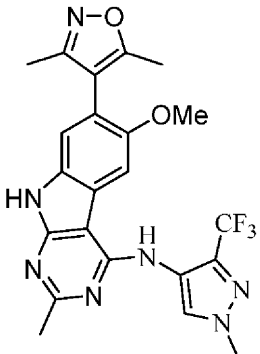
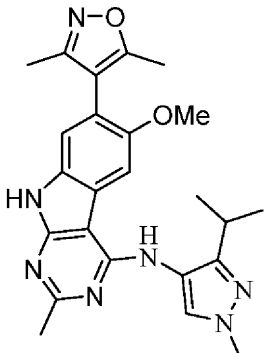
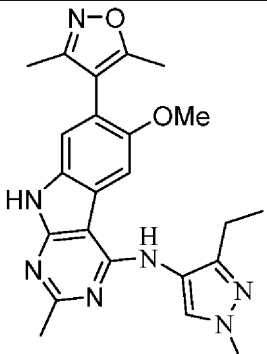
40

174		5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル
175		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
176		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
177		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2,4-ジメチルチアゾール-5-アミン

10

20

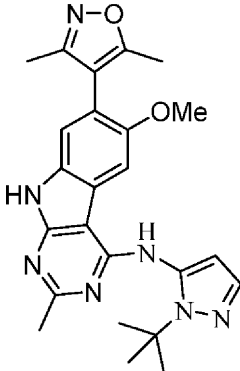
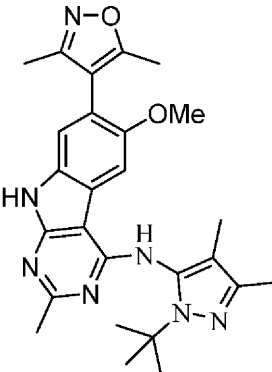
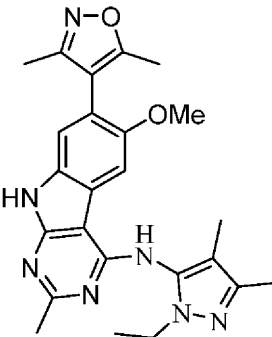
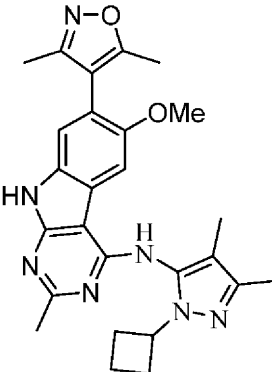
30

178		N-(1-シクロペンチル-1H- ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン
179		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1- メチル-3-(トリフルオロメチル)- 1H-ピラゾール-4-イル)-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン
181		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-N-(3-イソプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン
182		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-N-(3-エチル-1-メチル- 1H-ピラゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

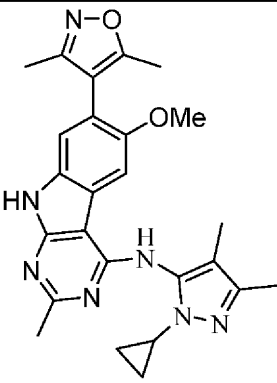
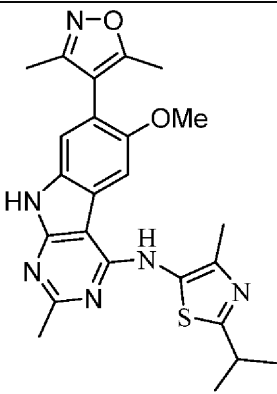
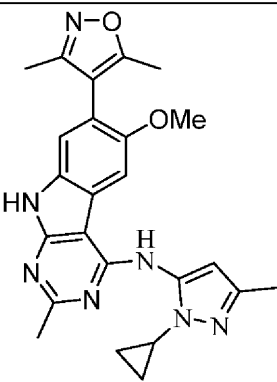
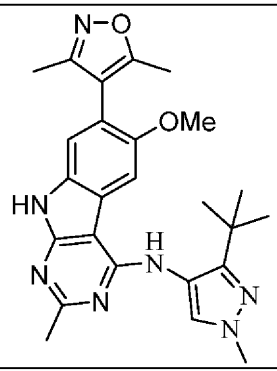
30

183		N-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
185		N-(1-(tert-ブチル)-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
186		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
187		N-(1-シクロブチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

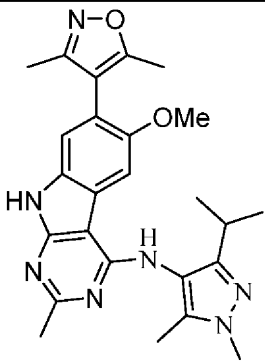
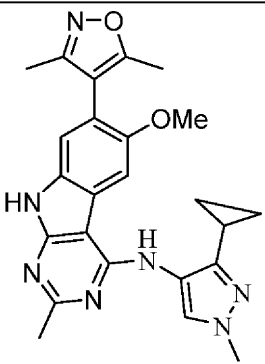
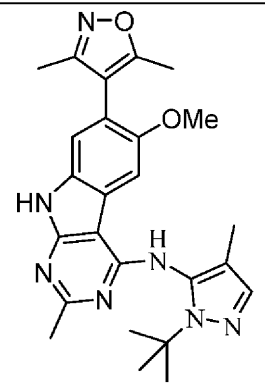
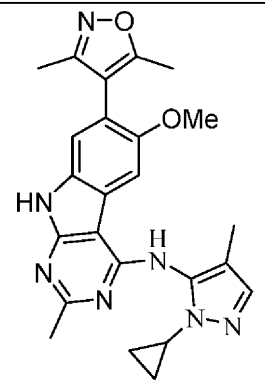
188		N-(1-シクロプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
190		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-メチルチアゾール-5-アミン
192		N-(1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
193		N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

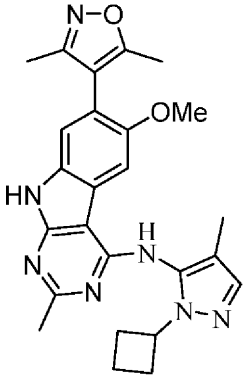
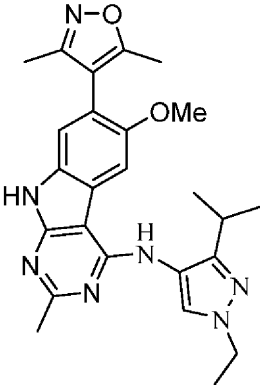
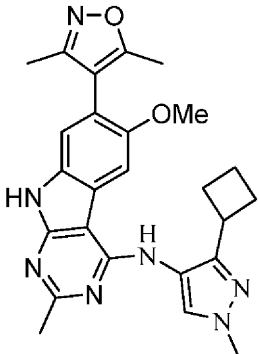
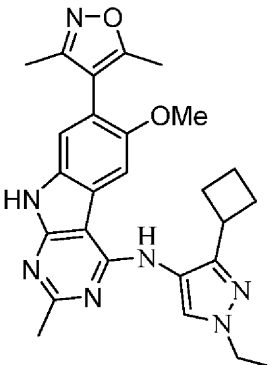
40

194		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
195		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
196		N-(1-(tert-ブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
197		N-(1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

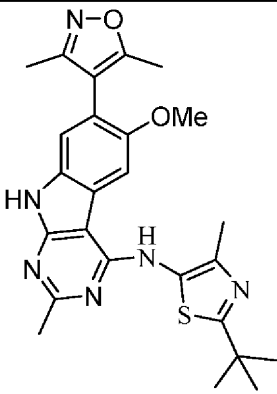
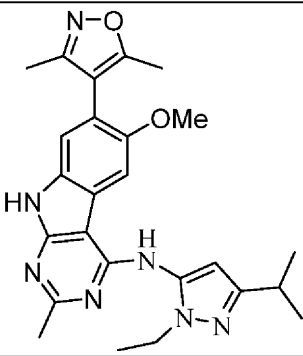
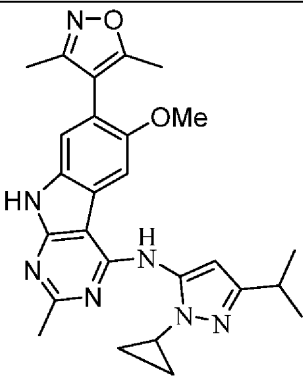
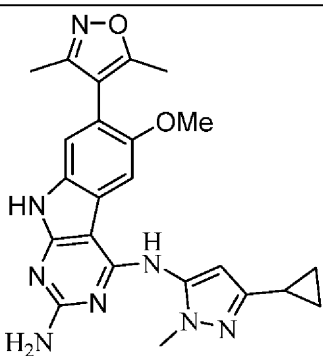
198		N-(1-シクロブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
199		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
200		N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
201		N-(3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

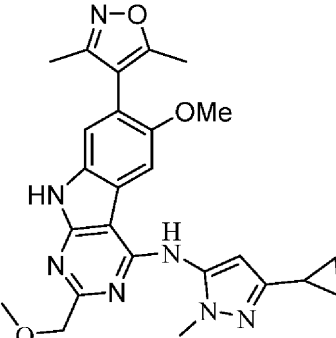
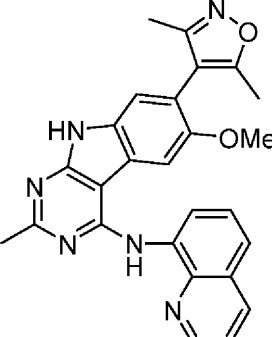
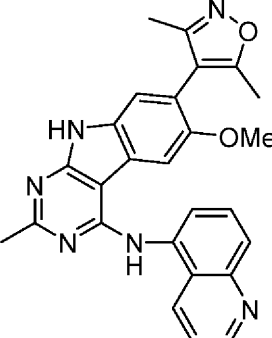
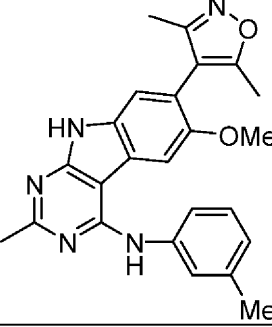
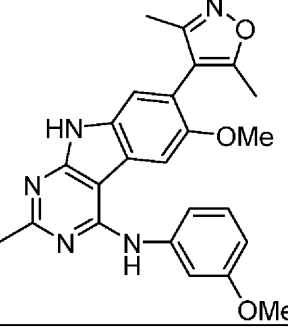
40

202		2-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-5-アミン
203		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
205		N-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
206		N4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン

10

20

30

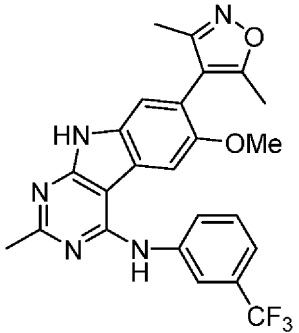
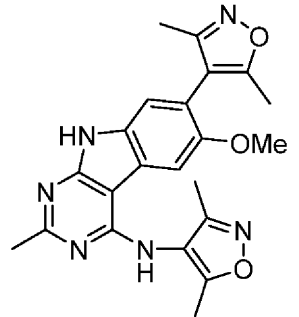
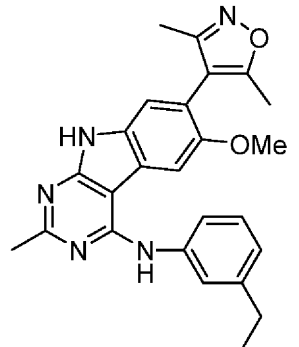
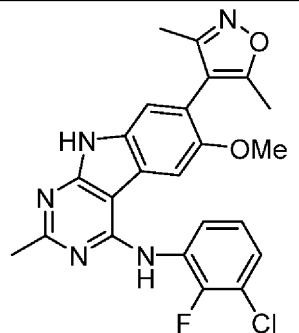
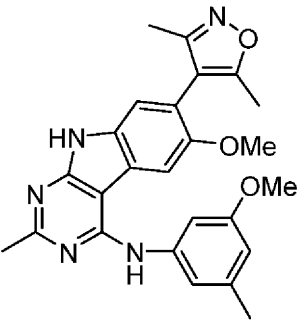
207		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
210		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-8-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
211		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
212		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-トリル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
213		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

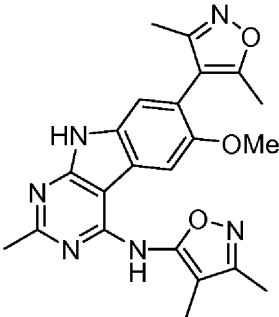
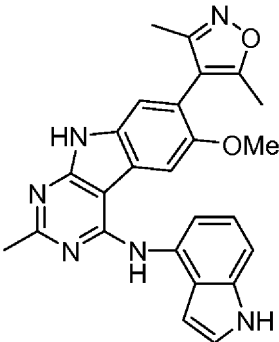
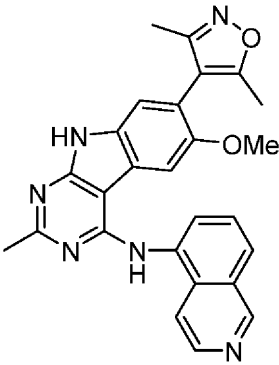
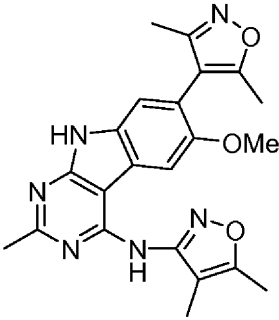
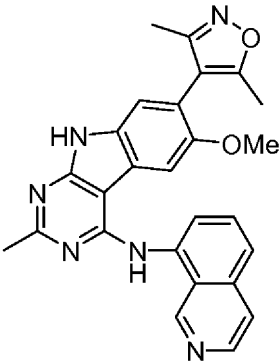
214		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
215		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン
216		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
217		N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
218		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

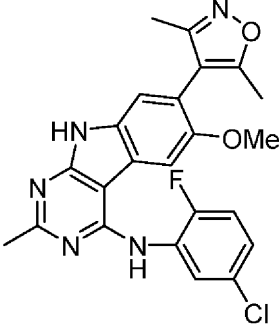
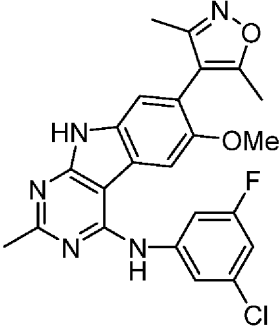
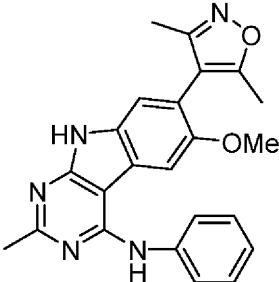
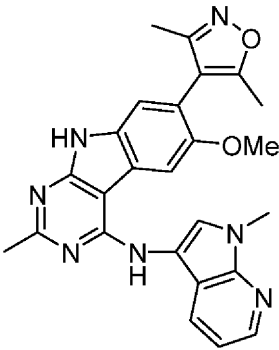
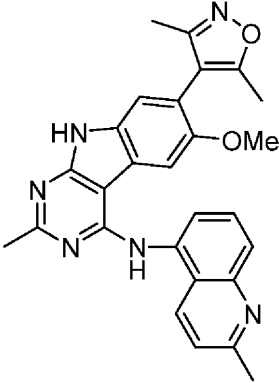
219		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン
220		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
221		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
222		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-アミン
223		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-8-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

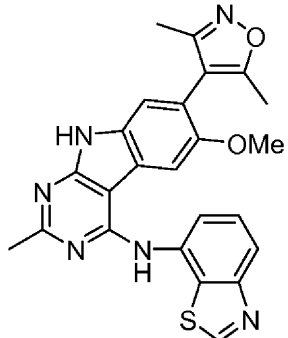
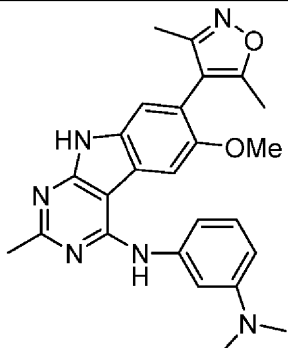
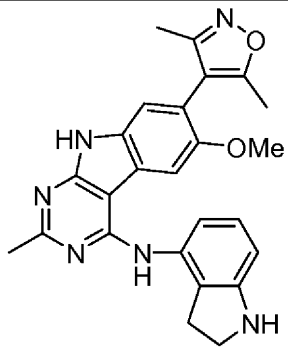
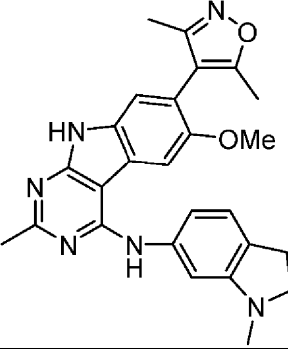
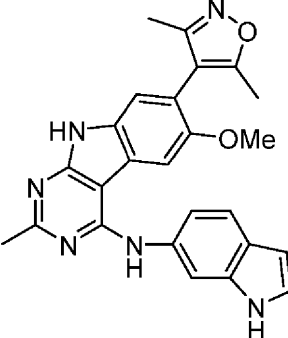
224		N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
225		N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
226		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-フェニル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
227		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
228		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

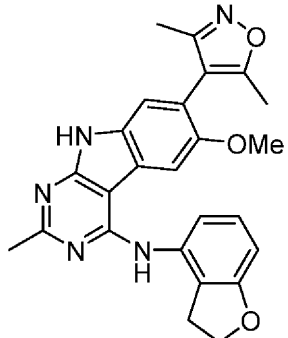
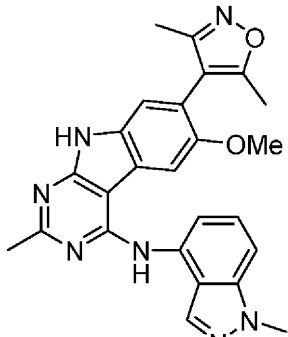
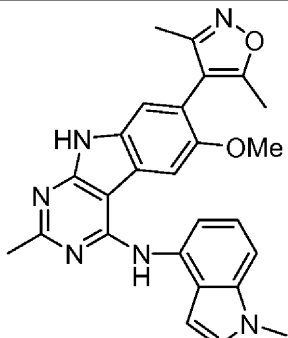
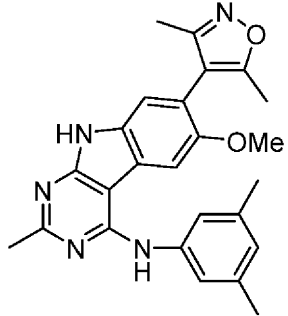
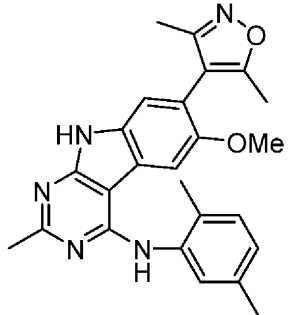
229		N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-アミン
230		N1-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-N3,N3-ジメチルベンゼン-1,3-ジアミン
231		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(インドリン-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
232		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチルインドリン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
233		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-6-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

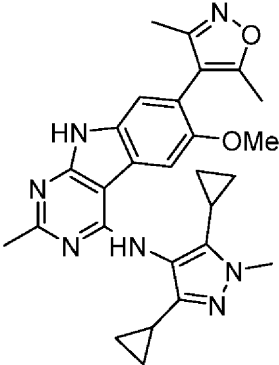
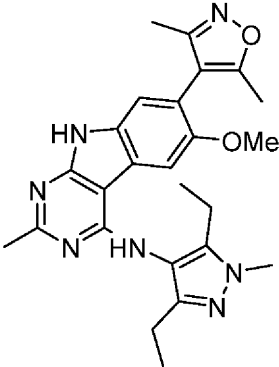
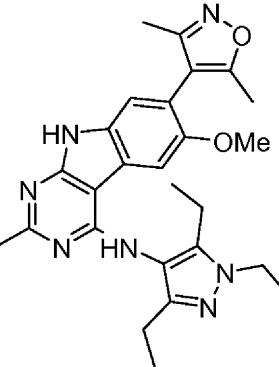
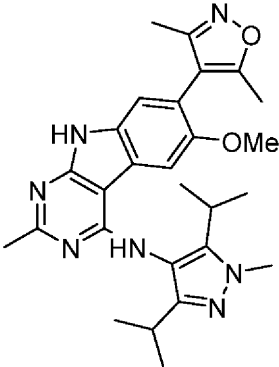
234		N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
235		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
236		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
237		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
238		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

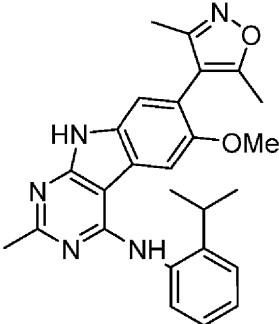
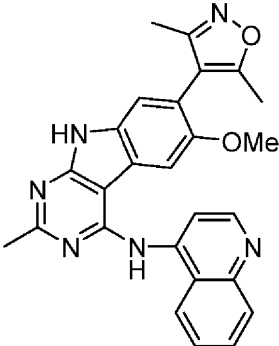
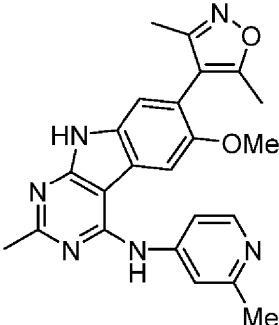
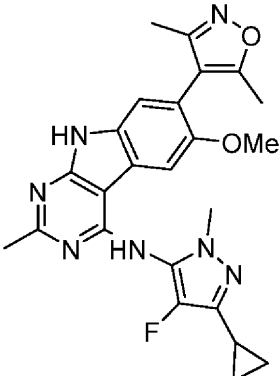
40

239		N-(3,5-ジシクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
240		N-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
241		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
242		N-(3,5-ジイソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

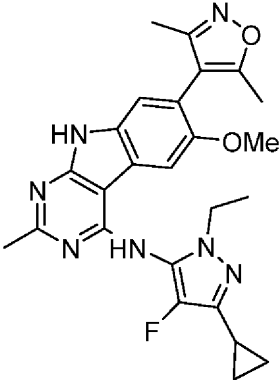
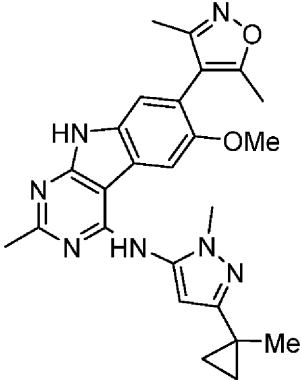
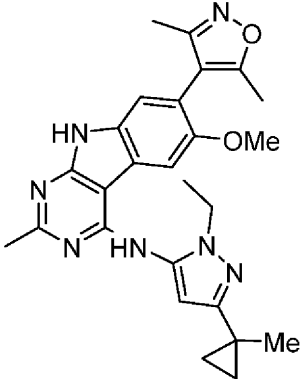
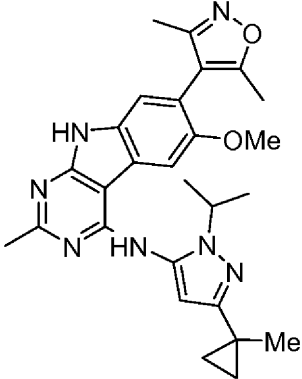
30

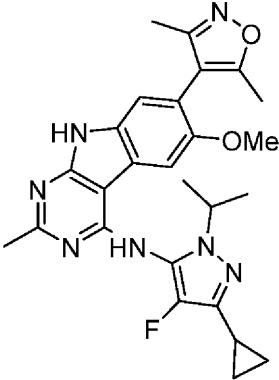
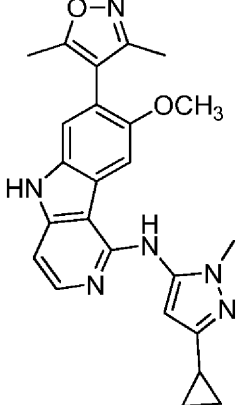
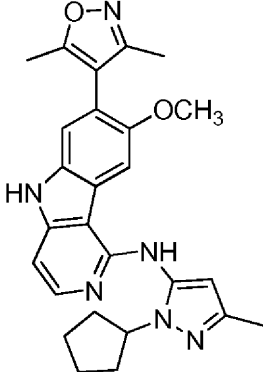
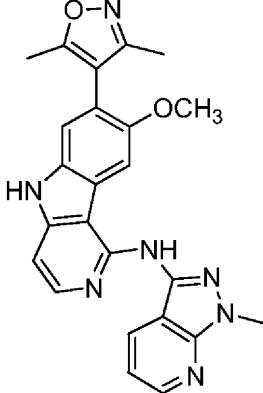
243		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピルフェニル)メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
247		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
248		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
249		N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

250		N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
251		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	20
252		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
253		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

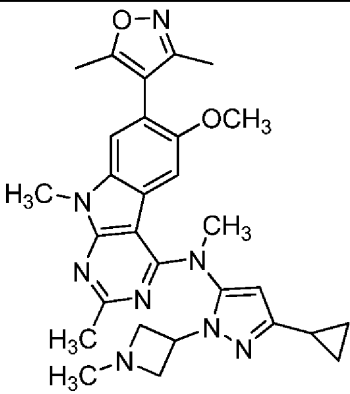
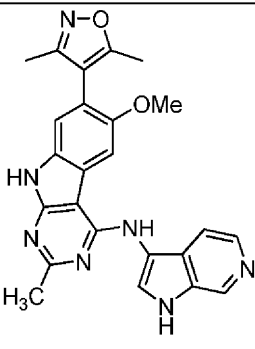
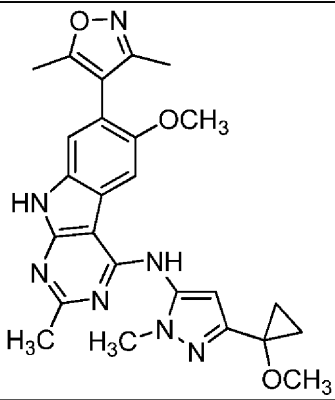
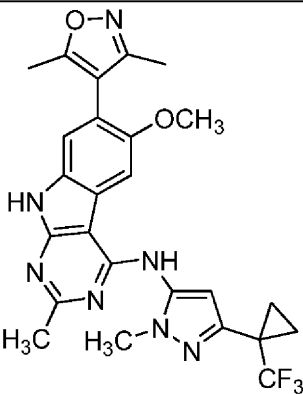
254		N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
255		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン
256		N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン
257		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン

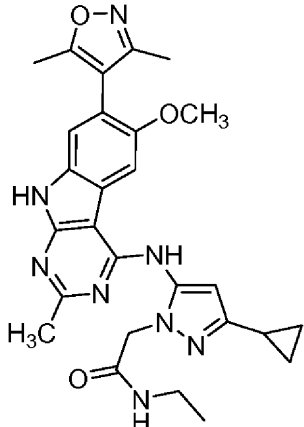
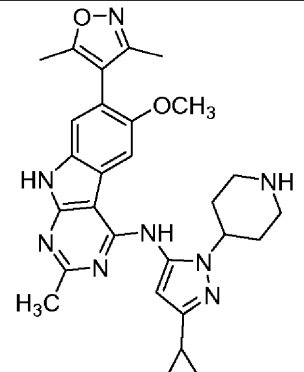
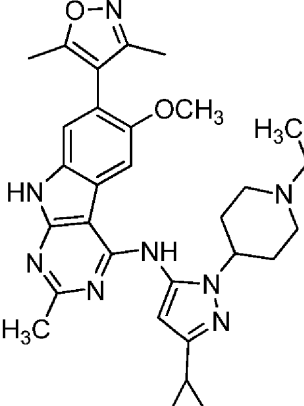
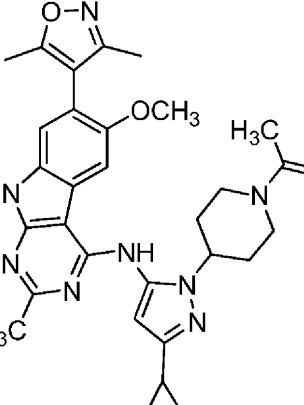
10

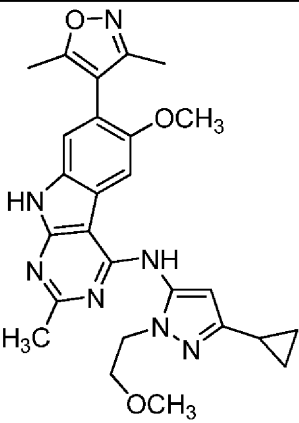
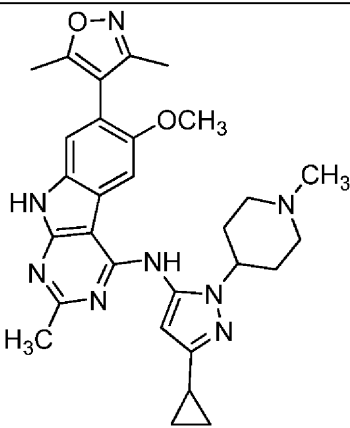
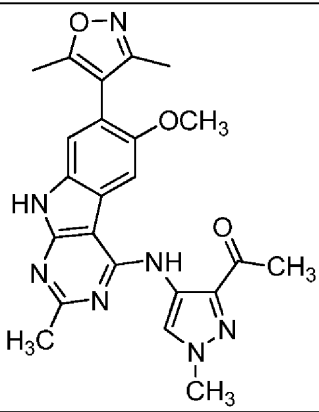
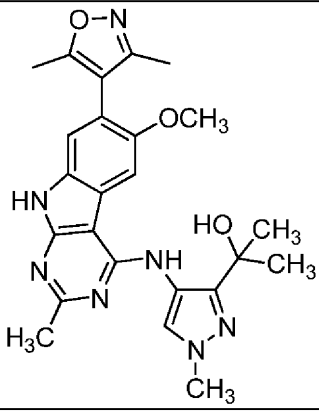
20

30

40

258		N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2,9-トリメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
259		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	20
260		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-(1-メトキシシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
261		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

262		2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-エチルアセトアミド	10
263		N-(3-シクロプロピル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	20
264		N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
265		1-(4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン	40

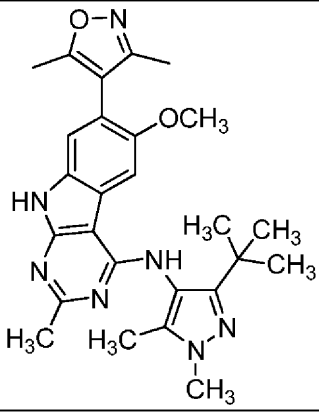
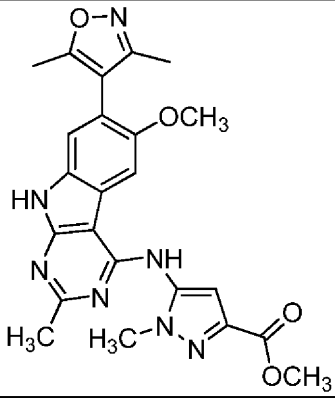
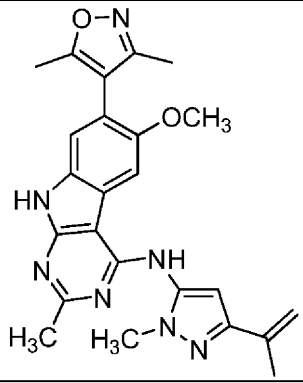
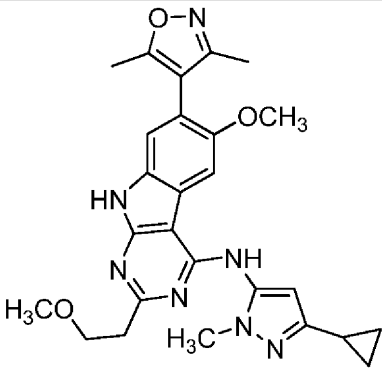
266		N-(3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
267		N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
268		1-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エタノン
269		2-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-2-オール

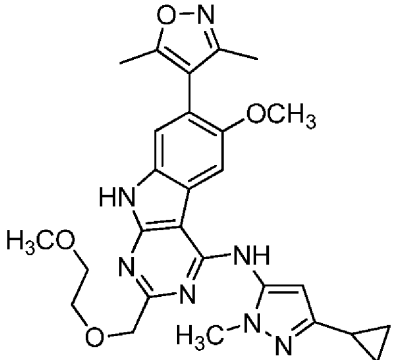
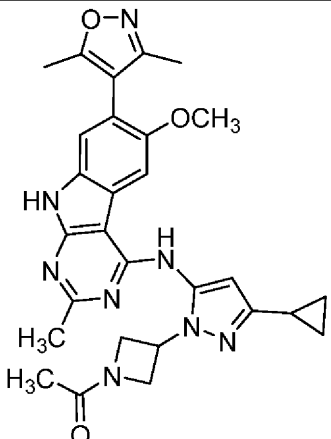
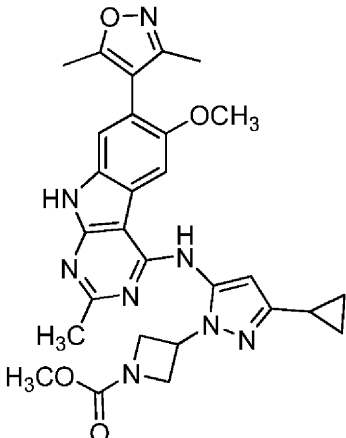
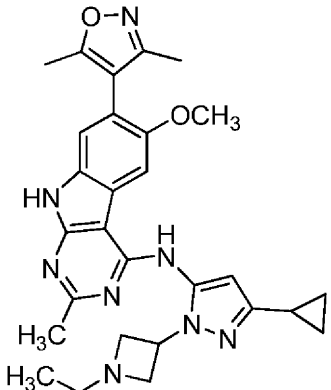
10

20

30

40

270		N-(3-tert-ブチル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	10
271		メチル 5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート	20
272		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
273		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

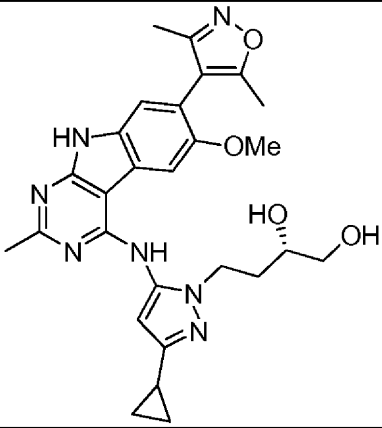
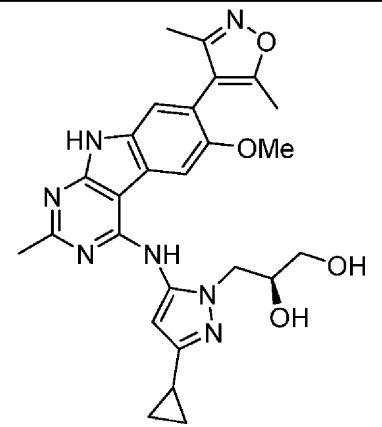
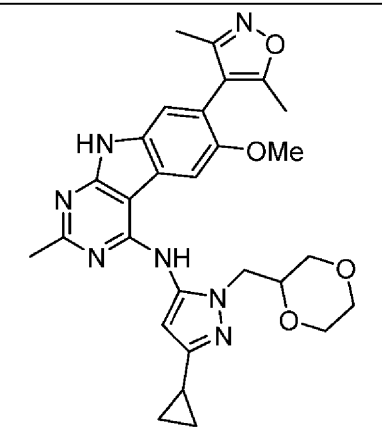
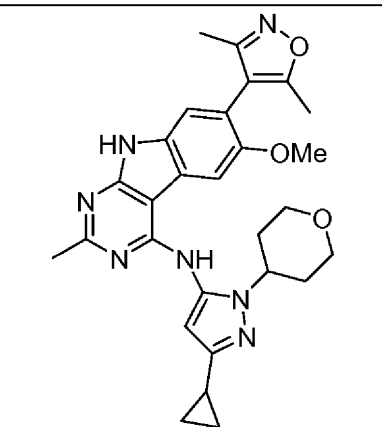
274		N-(3-シクロプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-((2- メトキシエトキシ)メチル)-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン
277		1-(3-(3-シクロプロピル-5- (7-(3,5-ジメチル イソオキサゾール-4-イル)-6- メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4- イルアミノ)-1H-ピラゾール-1- イル)アゼチジン-1-イル)エタノン
278		メチル 3-(3-シクロプロピル- 5-(7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール-4- イルアミノ)-1H-ピラゾール-1- イル)アゼチジン-1- カルボキシレート
279		N-(3-シクロプロピル-1-(1- エチルアゼチジン-3-イル)-1H- ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン

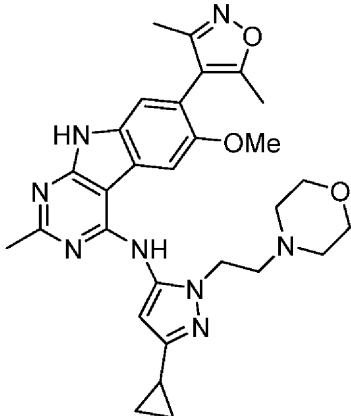
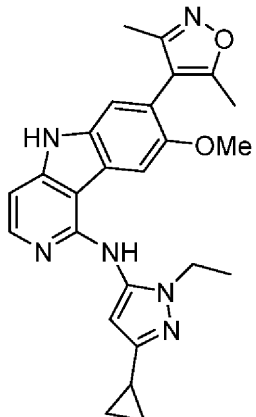
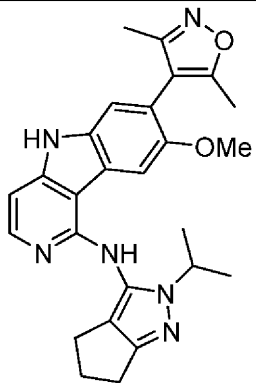
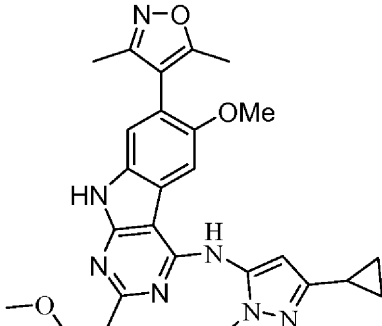
10

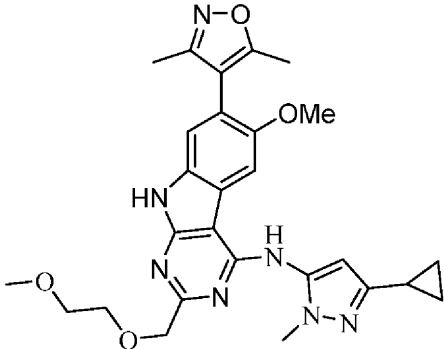
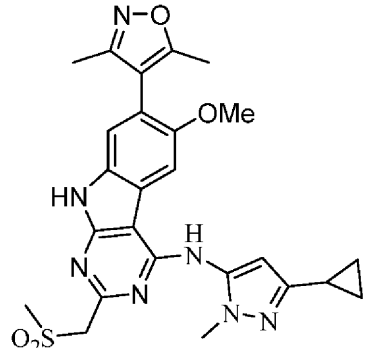
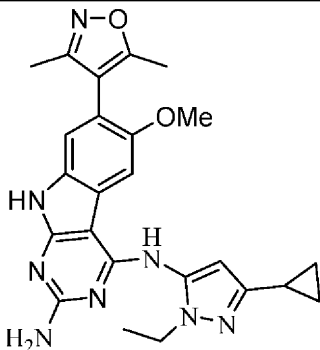
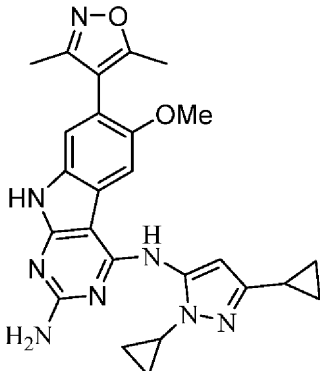
20

30

40

280		(2S)-4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール	10
281		(S)-3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール	20
282		N-(1-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	30
283		N-(3-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン	40

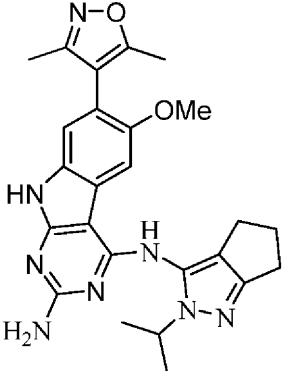
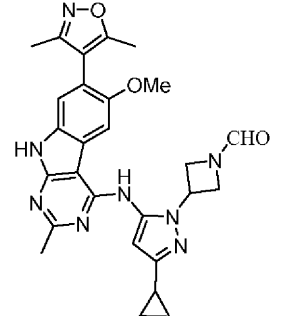
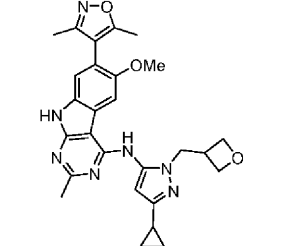
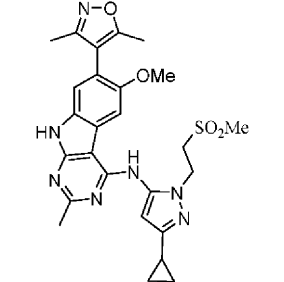
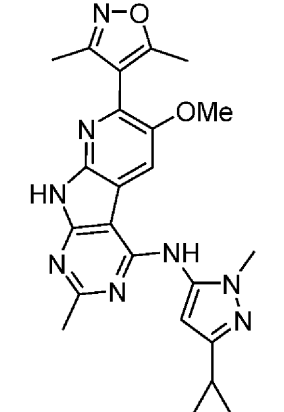
284		N-(3-シクロプロピル-1-(2- メチルホリノエチル)-1H- ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリミド[4,5-b]インドール- 4-アミン	10
285		N-(3-シクロプロピル-1-エチル- 1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-8-メトキシ-5H-ピリド [4,3-b]インドール-1-アミン	20
286		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5, 6-テトラヒドロシクロペンタ[c] ピラゾール-3-イル)-8-メトキシ- 5H-ピリド[4,3-b]インドール- 1-アミン	30
287		N-(3-シクロプロピル-1-メチル- 1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-(2- メトキシエチル)-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン	40

288		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
289		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
290		N4-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン
291		N4-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン

10

20

30

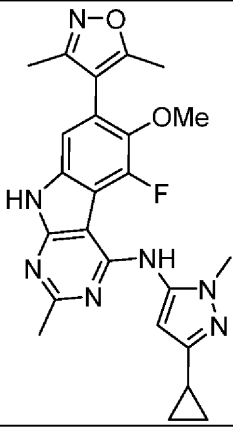
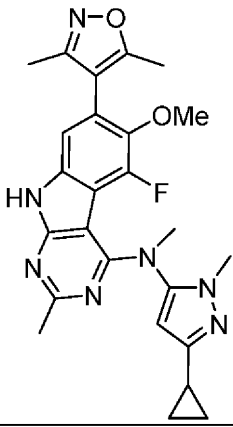
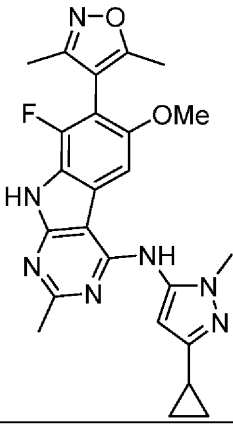
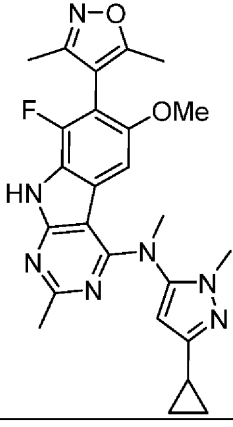
292		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N4-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン
293		3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボアルデヒド
294		N-(3-シクロプロピル-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-
295		N-(3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
304		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

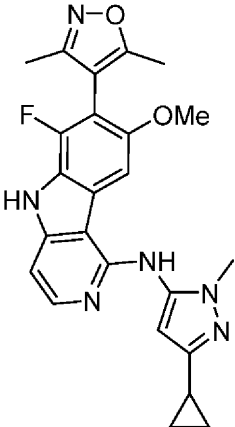
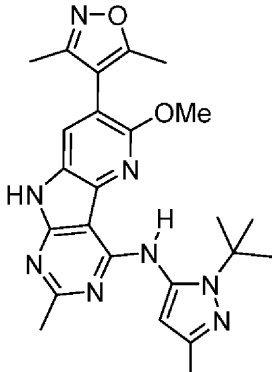
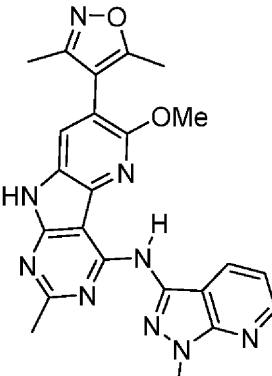
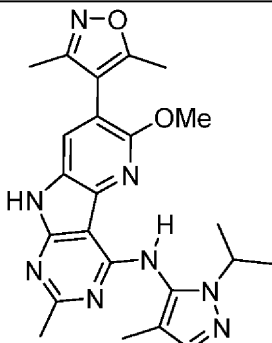
305		N-(3-シクロプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-5-フルオロ-6-メトキシ- 2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
306		N-(3-シクロプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-5-フルオロ-6-メトキシ- N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン
307		N-(3-シクロプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-8-フルオロ-6-メトキシ- 2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン
308		N-(3-シクロプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-8-フルオロ-6-メトキシ- N,2-ジメチル-9H-ピリミド [4,5-b]インドール-4-アミン

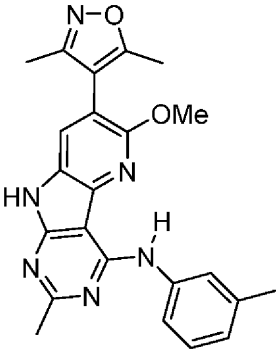
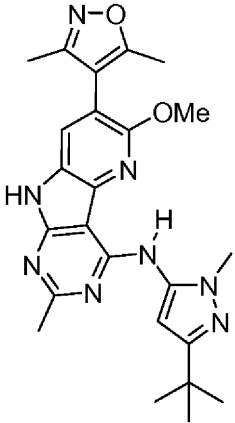
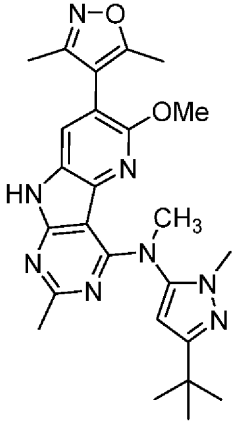
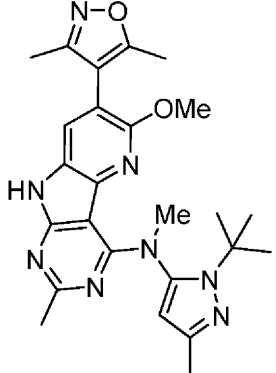
10

20

30

40

309		N-(3-シクロプロピル-1- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-フルオロ-8-メトキシ- 5H-ピリド[4,3-b]インドール- 1-アミン	10
310		N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル- 1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H- ピリド[2',3':4,5]ピロロ [2,3-d]ピリミジン-4-アミン	20
311		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-6-メトキシ-2-メチル-N- (1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b] ピリジン-3-イル)-9H-ピリド [2',3':4,5]ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-アミン	30
312		7-(3,5- ジメチルイソオキサゾール-4- イル)-N-(1-イソプロピル-4- メチル-1H-ピラゾール-5-イル)- 6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド [2',3':4,5]ピロロ[2,3-d] ピリミジン-4-アミン	40

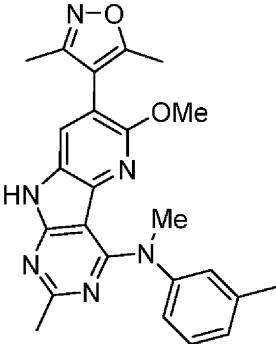
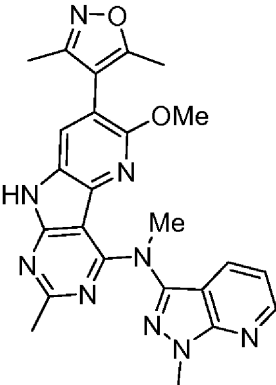
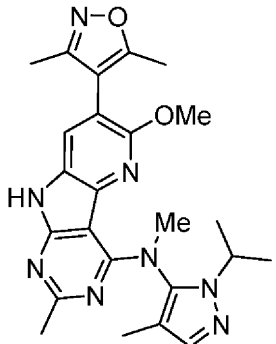
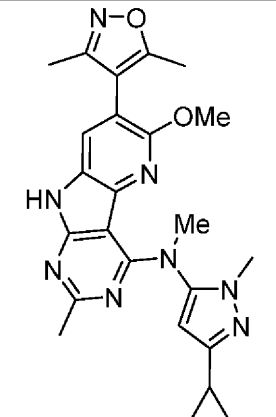
313		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(<i>m</i> -トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
314		N-(3-(<i>tert</i> -ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
315		N-(3-(<i>tert</i> -ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
316		N-(1-(<i>tert</i> -ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

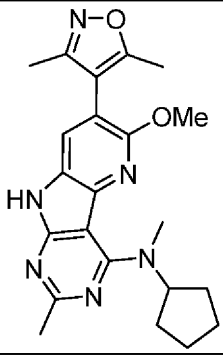
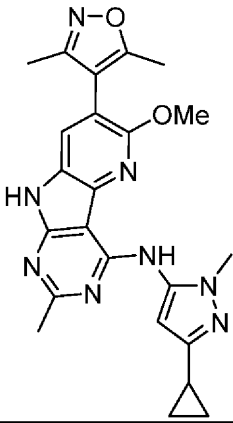
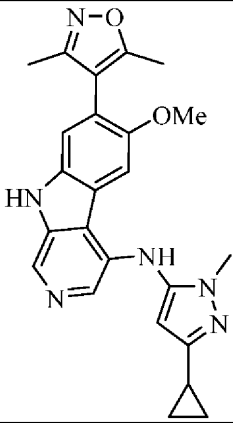
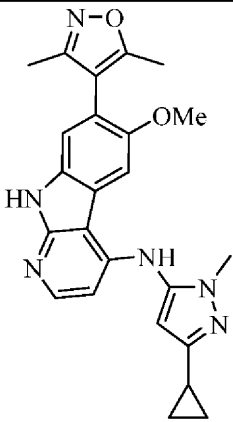
317		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
318		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
319		7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
320		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

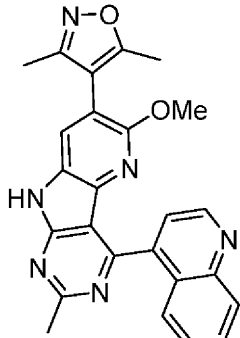
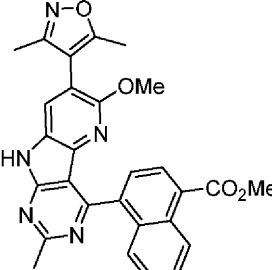
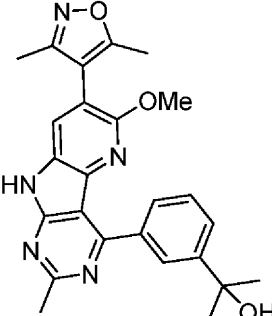
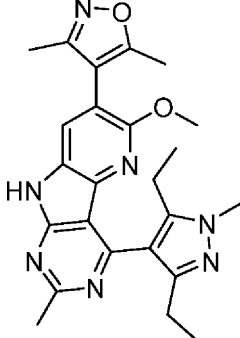
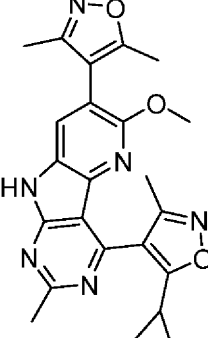
321		N-(シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
322		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン
323		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-4-アミン
324		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-アミン

10

20

30

40

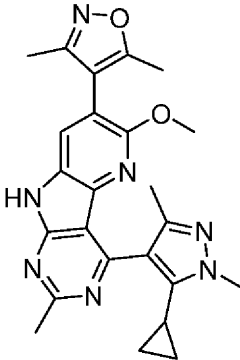
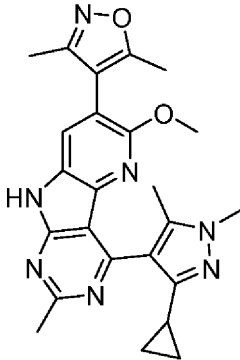
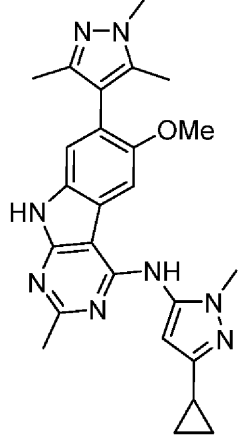
325		4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
326		メチル 4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-ナフトエート
327		2-(3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール
328		4-(4-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
329		5-シクロプロピル-4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルイソオキサゾール

10

20

30

40

330		4-(4-(5-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
331		4-(4-(3-シクロプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
333		N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-7-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

10

20

30

【0119】

別の態様では、本開示の化合物は、以下からなる群より選択される化合物である：

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；および

N-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン、

ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物。

40

【0120】

別の態様では、本開示の化合物は、以下からなる群より選択される化合物である：

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；および

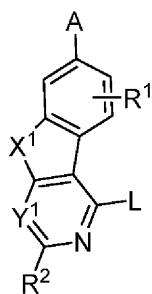
N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン、

ならびに薬学的に許容されるその塩、水和物、および溶媒和物。

50

【0121】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物を調製する方法を提供する。一態様では、本開示の化合物を調製する方法は、式VIIの化合物と：



VII

10

式中、

Lは脱離基、例えばCl、I、Br、またはOSO₂R⁶であり、R⁶はアルキル、ハロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択され；

R¹は水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R²は水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

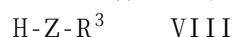
Aは置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

X¹は-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Y¹は-CH=および-N=からなる群より選択され；

R^{5a1}は水素およびアルキルからなる群より選択される；

式VIIIを有する化合物とを反応させる工程を含む：



20

式中、

Zは-O-、-S-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R³は置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

R^{5b1}は水素およびアルキルからなる群より選択される。

30

【0122】

別の態様では、本方法は、例えば出発原料、試薬、溶媒、および/または反応副生成物から本開示の化合物を単離する工程をさらに含む。別の態様では、反応は溶媒中で、例えばジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、および/またはN-メチル-2-ピロリドンを含む溶媒中で行われる。別の態様では、反応は約50℃～約200℃の温度で、例えば約50℃、約60℃、約70℃、約80℃、約90℃、約100℃、約110℃、約120℃、約130℃、約140℃、約150℃、約160℃、約170℃、約180℃、約190℃、または約200℃で行われる。

【0123】

40

本開示の化合物はBETプロモドメインを阻害するものであり、種々の疾患および状態の処置において有用である。特に、本開示の化合物は、BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患または状態、例えばがんおよび増殖性疾患を処置する方法において有用である。本開示の方法は、該処置を必要とする個体に治療有効量の本開示の化合物を投与する段階を含む。本方法はまた、個体に本開示の化合物に加えて第2の治療剤を投与する段階を含む。第2の治療剤は、該処置を必要とする個体が罹患している疾患または状態を処置する上で有用であることが知られている薬物、例えば特定のがんを処置する上で有用であることが知られている化学療法剤および/または放射線より選択される。

【0124】

本開示の化合物の塩、水和物、および溶媒和物も、本明細書に開示される方法において

50

使用することができる。本開示は、本開示の化合物のすべてのありうる立体異性体および幾何異性体をさらに含み、ラセミ化合物および光学活性異性体の両方を含む。単一の鏡像異性体としての本開示の化合物が望ましい場合は、最終生成物の分割によって、または異性体的に純粋な出発原料からのもしくはキラル補助試薬の使用による立体特異的合成によって、得ることができる。例えばZ. Ma et al., Tetrahedron: Asymmetry, 8(6), pages 883-888 (1997)を参照。最終生成物、中間体、または出発原料の分割は、当技術分野において公知の任意の好適な方法で実現することができる。さらに、本開示の化合物の互変異性体がありうる状況では、本開示は本化合物のすべての互変異性形態を含むように意図される。

【0125】

本開示は、本開示の化合物の塩の調製および使用を包含する。本明細書において使用される「薬学的に許容される塩」という用語は、本開示の化合物の塩または双性イオン形態を意味する。本開示の化合物の塩は、本化合物の最終単離および精製中に調製してもよく、本化合物と好適なカチオンを有する酸とを反応させることで別途調製してもよい。本開示の化合物の薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸と形成される酸付加塩でありうる。薬学的に許容される塩を形成するために使用可能な酸の例としては硝酸、ホウ酸、塩酸、臭化水素酸、硫酸、およびリン酸などの無機酸、ならびにシュウ酸、マレイン酸、コハク酸、およびクエン酸などの有機酸が挙げられる。本開示の化合物の塩の非限定的な例としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、リン酸塩、リン酸水素塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、硫酸水素塩、酪酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセリンリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、アスコルビン酸塩、イセチオン酸塩、サリチル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシチレンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、炭酸水素塩、パラトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンジスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、およびp-トルエンスルホン酸塩が挙げられるがそれに限定されない。さらに、本開示の化合物中に存在する利用可能なアミノ基を、塩化、臭化、およびヨウ化メチル、エチル、プロピル、およびブチル；硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミル；塩化、臭化、およびヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステリル；ならびに臭化ベンジルおよびフェネチルによって四級化することができる。上記に照らせば、本明細書に現れる本開示の化合物への任意の言及は、本開示の化合物、および薬学的に許容されるその塩、水和物、または溶媒和物を含むように意図されている。

【0126】

本開示は、本開示の化合物の溶媒和物の調製および使用を包含する。溶媒和物は、通常は本化合物の生理活性または毒性を著しく改変することなく、したがって薬理学的等価物として機能しうる。本明細書において使用される「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物と溶媒分子との組み合わせ、物理的会合、および/または溶媒和、例えば、溶媒分子対本開示の化合物の比がそれぞれ約2:1、約1:1、または約1:2である二溶媒和物、一溶媒和物、または半溶媒和物のことである。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を包含する。特定の場合では、例えば1個または複数の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合では、溶媒和物を単離することができる。したがって、「溶媒和物」は溶液相の溶媒和物および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本開示の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在しうるものであり、本開示は、本開示の化合物の溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むように意図されている。溶媒和物の一種は水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定の部分群に関する。通常、溶媒和物は薬

10

20

30

40

50

理学的等価物として機能しうる。溶媒和物の調製は当技術分野において公知である。例えば、フルコナゾールと酢酸エチルとの溶媒和物およびフルコナゾールと水との溶媒和物の調製が記載されているM. Caira et al, J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611 (2004)を参照。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの同様の調製はE.C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1):Article 12 (2004)およびA.L. Bingham et al., Chem. Commun. 603-604 (2001)に記載されている。溶媒和物を調製する通常の非限定的な過程は、本開示の化合物を所望の溶媒(有機溶媒、水、またはその混合物)を20℃超～約25℃の温度で溶解させること、次に結晶を形成するために十分な速度で溶液を冷却すること、および公知の方法、例えば濾過によって結晶を単離することを包含するであろう。溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認するために、赤外分光法などの分析技術を使用することができる。

10

【0127】

本開示は、BETプロモドメインの阻害が有益な効果を示す種々の疾患および状態の処置用のBETプロモドメイン阻害剤としての、本開示の化合物を提供する。通常、本開示の化合物は100 μ M未満、例えば50 μ M未満、25 μ M未満、5 μ M未満、約1 μ M未満、約0.5 μ M未満、または約0.1 μ M未満のBETプロモドメインに対する結合親和性(IC₅₀)を有する。一態様では、本開示は、BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患または状態に罹患した個体を処置する方法であって、該処置を必要とする個体に治療有効量の本開示の化合物を投与する段階を含む方法に関する。

【0128】

本開示の化合物が1つまたは複数のBETプロモドメインの阻害剤であることから、BETプロモドメインタンパク質が媒介するいくつかの疾患および状態を、これらの化合物を使用して処置することができる。したがって、本開示は一般に、BRD2、BRD3、BRD4、BRD-t、またはそのアイソフォームもしくは変異体の阻害に応答する状態または障害に罹患しているかまたは罹患する危険性がある動物、例えばヒトにおいて該状態または障害を処置する方法であって、該動物に有効量の1つまたは複数の本開示の化合物を投与する段階を含む方法に関する。

20

【0129】

本開示はさらに、BETプロモドメインを阻害することを必要とする動物においてそれを行う方法であって、該動物に有効量の少なくとも1つの本開示の化合物を投与する段階を含む方法に関する。

30

【0130】

本開示の方法は、本開示の化合物を純化合物としてまたは薬学的組成物として投与することで達成することができる。本開示の化合物の薬学的組成物または純化合物の投与は、関心対象の疾患または状態の発症中または発症後に行うことができる。通常、薬学的組成物は無菌であり、投与される際に有害反応を引き起こす毒性化合物、発がん性化合物、または変異原性化合物を含有しない。別々にまたは一緒に包装された、本開示の化合物、ならびに場合によって、BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患および状態の処置において有用な第2の治療剤と、これらの有効剤を使用するための説明書を有する添付文書とを含む、キットがさらに提供される。

【0131】

一態様では、本開示の化合物は、BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患または状態の処置において有用な第2の治療剤との組み合わせで投与される。第2の治療剤は本開示の化合物とは異なる。所望の効果を実現するために、本開示の化合物および第2の治療剤を同時投与または順次投与することができる。さらに、本開示の化合物および第2の治療剤を単一の組成物または2つの別々の組成物から投与することができる。

40

【0132】

第2の治療剤は、その所望の治療効果を実現する量で投与される。各第2の治療剤の有効投与量範囲は当技術分野において公知であり、第2の治療剤は該処置を必要とする個体にそのような既定の範囲内で投与される。

【0133】

50

本開示の化合物および第2の治療剤は1つの単位剤形として一緒に、または複数の単位剤形として別々に投与することができ、後者では、本開示の化合物は第2の治療剤の前に投与されるか、またはその逆である。本開示の化合物の1つもしくは複数の剤形、および/または第2の治療剤の1つもしくは複数の剤形を投与することができる。したがって、本開示の化合物を、例えば抗がん剤であるがそれに限定されない1つまたは複数の第2の治療剤との組み合わせで使用することができる。

【0134】

本開示の方法によって処置可能な疾患および状態としては、がんおよび他の増殖性障害、炎症性疾患、敗血症、自己免疫疾患、およびウイルス感染症が挙げられるがそれに限定されない。一態様では、ヒト患者は、該患者においてBETプロモドメイン活性を阻害する

10

【0135】

一態様では、本開示の化合物によって処置される疾患はがんである。処置可能ながんの例としては副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、プレナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巢腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リ

20

30

40

50

ンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莖膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍が挙げられるがそれに限定されない。

【0136】

別の態様では、がんは白血病、例えば急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、および混合型白血病(MLL)より選択される白血病である。別の態様では、がんはNUT正中線がんである。別の態様では、がんは多発性骨髄腫である。別の態様では、がんは小細胞肺癌(SCLC)などの肺がんである。別の態様では、がんは神経芽細胞腫である。別の態様では、がんはバーキットリンパ腫である。別の態様では、がんは子宮頸がんである。別の態様では、がんは食道がんである。別の態様では、がんは卵巣がんである。別の態様では、がんは結腸直腸がんである。別の態様では、がんは前立腺がんである。別の態様では、がんは乳がんである。

【0137】

別の態様では、本開示は、良性軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳腫瘍および脊髄腫瘍、眼瞼腫瘍および眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌腫瘍症、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、脾嚢胞性腫瘍、血管腫、声帯結節、声帯ポリープ、および声帯嚢胞、キャッスルマン病、慢性毛巣疾患、皮膚線維腫、毛髪嚢腫、化膿性肉芽腫、ならびに若年性ポリープ症候群などであるがそれに限定されない良性増殖性障害を処置する方法を提供する。

【0138】

また、本開示の化合物は、感染性および非感染性の炎症事象ならびに自己免疫疾患および他の炎症性疾患の処置を、該処置を必要とする哺乳動物、特にヒトへの有効量の本化合物の投与によって行うことができる。本明細書に記載の化合物および方法を使用して処置される自己免疫性および炎症性の疾患、障害、および症候群の例としては骨盤内炎症性疾患、尿道炎、皮膚日焼け、副鼻腔炎、肺臓炎、脳炎、髄膜炎、心筋炎、腎炎、骨髄炎、筋炎、肝炎、胃炎、腸炎、皮膚炎、歯肉炎、虫垂炎、脾炎、胆嚢炎、無ガンマグロブリン血症、乾癬、アレルギー、クローン病、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、シェーグレン病、組織移植片拒絶反応、移植臓器超急性拒絶反応、喘息、アレルギー性鼻炎、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、多腺性自己免疫疾患(多腺性自己免疫症候群としても知られる)、自己免疫性脱毛症、悪性貧血、糸球体腎炎、皮膚筋炎、多発性硬化症、強皮症、血管炎、自己免疫性溶血性状態および自己免疫性血小板減少性状態、グッドパスチャー症候群、アテローム性動脈硬化症、アジソン病、パーキンソン病、アルツハイマー病、I型糖尿病、敗血症性ショック、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ、乾癬性関節炎、若年性関節炎、変形性関節症、慢性特発性血小板減少性紫斑病、ワルデンシュトレーマクログロブリン血症、重症筋無力症、橋本甲状腺炎、アトピー性皮膚炎、変性関節疾患、白斑、自己免疫性下垂体機能低下症、ギラン・バレー症候群、ベーチェット病、強皮症、菌状息肉症、急性炎症反応(急性呼吸促迫症候群および虚血再灌流障害などの)、ならびにグレーブス病が挙げられる。

【0139】

別の態様では、本開示は、LPS誘発性エンドトキシンショックおよび/または細菌性敗血症などの全身性炎症反応症候群の処置を、該処置を必要とする哺乳動物、特にヒトへの有効量の本開示の化合物の投与によって行う方法を提供する。

【0140】

別の態様では、本開示は、ウイルス感染症およびウイルス疾患を処置するための方法を提供する。本明細書に記載の化合物および方法を使用して処置されるウイルス感染症およびウイルス疾患の例としては、ヒトパピローマウイルス、ヘルペスウイルス、エプスタイン・バーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、およびC型肝炎ウイルスを

10

20

30

40

50

含むがそれに限定されないエピソームベースのDNAウイルスが挙げられる。

【0141】

別の態様では、本開示は、上記の疾患、特にがん、炎症性疾患、および/またはウイルス性疾患におけるインビボでのタンパク質メチル化、遺伝子発現、細胞増殖、細胞分化、および/またはアポトーシスの治療的調節を、該治療を必要とする対象に治療有効量の本開示の化合物を投与することで行う方法を提供する。

【0142】

別の態様では、本開示は、細胞と本開示の化合物とを接触させることで内在性プロモーター活性または異種プロモーター活性を制御する方法を提供する。

【0143】

本開示の方法では、通常は薬学的慣行に従って製剤化される治療有効量の本開示の化合物が、該処置を必要とするヒトに投与される。そのような処置が必要であるか否かは、個々の場合に依存するものであり、存在する徴候、症状、および/または機能不全、特定の徴候、症状、および/または機能不全を発症させる危険性などの要因を考慮に入れた医学的評価(診断)を前提とする。

【0144】

本開示の化合物は、任意の好適な経路によって、例えば経口投与、頬側投与、吸入投与、舌下投与、直腸投与、腔内投与、腰椎穿刺を通じた大槽内もしくはくも膜下腔内投与、経尿道投与、経鼻投与、経皮(percutaneous)投与、すなわち経皮(transdermal)投与、または非経口投与(静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、冠内投与、皮内投与、乳腺内投与、腹腔内投与、関節内投与、くも膜下腔内投与、眼球後投与、肺内注射、および/もしくは特定部位における外科移植を含む)によって投与することができる。非経口投与は、針およびシリンジを使用して、または高压技術を使用して達成することができる。

【0145】

薬学的組成物は、所期の目的を実現するために有効な量で本開示の化合物が投与される、薬学的組成物を含む。正確な製剤化、投与経路、および投与量は、診断される状態または疾患を考慮して個々の医師が決定する。治療効果を維持するために十分な本開示の化合物のレベルが得られるように、投与量および投与間隔を個々に調整することができる。

【0146】

本開示の化合物の毒性および治療有効性は、細胞培養液または実験動物中での標準的な薬学的手順、例えば、動物中で毒性を引き起こさない最高用量と規定される化合物の最大耐量(MTD)を決定するための手順によって決定することができる。最大耐量と治療効果(例えば腫瘍増殖の阻害)との用量比を治療指数とする。投与量は、使用する剤形および利用する投与経路に応じて、この範囲内で変動しうる。治療有効量の決定は、特に本明細書に示される詳細な開示に照らせば、十分に当業者の能力の範囲内である。

【0147】

治療における使用に必要な本開示の化合物の治療有効量は、処置される状態の性質、活性が望まれる時間の長さ、ならびに患者の年齢および体調に応じて異なり、最終的には主治医が決定する。所望の治療効果を維持するために十分なBETプロモドメイン阻害剤の血漿中レベルが得られるように、投与量および投与間隔を個々に調整することができる。所望の用量を、単一用量で、または適切な間隔で投与される複数用量として、例えば1日当たり1、2、3、4、もしくはそれ以上の分割用量として、好都合に投与することができる。多くの場合、複数用量が望ましいかまたは必要である。例えば、本開示の化合物を以下の頻度で投与することができる：4用量を1日当たり1用量として4日間隔で送達(q4dx4)；4用量を1日当たり1用量として3日間隔で送達(q3dx4)；1日当たり1用量を5日間隔で送達(qdx5)；週当たり1用量を3週間(qwk3)；毎日1用量を5日間、2日休止、さらに毎日1用量を5日間(5/2/5)；または状況に適するように決定される任意の投与レジメン。

【0148】

本開示の方法において使用される本開示の化合物は、用量当たり約0.005～約500ミリグラム、用量当たり約0.05～約250ミリグラム、または用量当たり約0.5～約100ミリグラム

10

20

30

40

50

の量で投与することができる。例えば、本開示の化合物は用量当たり約0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、または500ミリグラムの量で投与することができ、これは0.005～500ミリグラムの間のすべての量を含む。

【0149】

本開示の化合物を含有する組成物、または該組成物を含有する組成物の投与量は、約1ng/kg～約200mg/kg、約1μg/kg～約100mg/kg、または約1mg/kg～約50mg/kgでありうる。組成物の投与量は、約1μg/kgを含むがそれに限定されない任意の投与量でありうる。組成物の投与量は、約1μg/kg、約10μg/kg、約25μg/kg、約50μg/kg、約75μg/kg、約100μg/kg、約125μg/kg、約150μg/kg、約175μg/kg、約200μg/kg、約225μg/kg、約250μg/kg、約275μg/kg、約300μg/kg、約325μg/kg、約350μg/kg、約375μg/kg、約400μg/kg、約425μg/kg、約450μg/kg、約475μg/kg、約500μg/kg、約525μg/kg、約550μg/kg、約575μg/kg、約600μg/kg、約625μg/kg、約650μg/kg、約675μg/kg、約700μg/kg、約725μg/kg、約750μg/kg、約775μg/kg、約800μg/kg、約825μg/kg、約850μg/kg、約875μg/kg、約900μg/kg、約925μg/kg、約950μg/kg、約975μg/kg、約1mg/kg、約5mg/kg、約10mg/kg、約15mg/kg、約20mg/kg、約25mg/kg、約30mg/kg、約35mg/kg、約40mg/kg、約45mg/kg、約50mg/kg、約60mg/kg、約70mg/kg、約80mg/kg、約90mg/kg、約100mg/kg、約125mg/kg、約150mg/kg、約175mg/kg、約200mg/kg、またはそれ以上を含むがそれに限定されない任意の投与量でありうる。上記投与量は平均的な場合の例示であるが、個々の例では、それよりも多いまたは少ない投与量が相応であることがあり、そのような例は本開示の範囲内である。実際には、医師が、個々の患者に最も適した実際の投与レジメンを決定し、投与レジメンは、特定の患者の年齢、体重、および応答に応じて異なりうる。

【0150】

上記のように、本開示の化合物を第2の治療有効剤との組み合わせで投与することができる。いくつかの態様では、第2の治療剤はエピジェネティック薬である。本明細書において使用される「エピジェネティック薬」という用語は、エピジェネティック制御因子を標的とする治療剤を意味する。エピジェネティック制御因子の例としてはヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストン脱アセチル化酵素、ヒストンアセチラーゼ、およびDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤としてはボリノスタットが挙げられるがそれに限定されない。

【0151】

別の態様では、増殖性疾患およびがんを処置するために、化学療法剤または他の抗増殖剤と本開示の化合物とを組み合わせることができる。本開示の化合物との組み合わせで使用可能な治療および抗がん剤の例としては、手術、放射線療法(例えばγ線、中性子線療法、電子線療法、陽子線療法、近接照射療法、および全身放射性同位体)、内分泌療法、生体応答修飾物質(例えばインターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子(TNF))、温熱療法および寒冷療法、任意の有害作用を減弱させる剤(例えば制吐薬)、ならびに任意の他の承認された化学療法薬が挙げられる。

【0152】

抗増殖化合物の例としてはアロマターゼ阻害剤；抗エストロゲン薬；抗アンドロゲン薬；ゴナドレリンアゴニスト；トポイソメラーゼI阻害剤；トポイソメラーゼII阻害剤；微小管活性剤；アルキル化剤；レチノイド、カロテノイド、もしくはトコフェロール；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；MMP阻害剤；mTOR阻害剤；代謝拮抗薬；プラチン化合物；メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤；ビスホスホネート；抗増殖性抗体；ヘパラナーゼ阻害剤；Ras発がんアイソフォーム阻害剤；テロメラーゼ阻害剤；プロテアソーム阻害剤；血液悪性腫瘍の処置において使用される化合物；Flt-3阻害剤；Hsp90阻害剤；キネシンスピンドルタンパク質阻害剤；MEK阻害剤；抗腫瘍抗生物質；ニトロソウレア；タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的とする/低減する化合物；タンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする/低減する化合物；または任意のさらなる抗血管新生化合物が挙げられるがそれに限定されない。

【0153】

非限定的で例示的なアロマターゼ阻害剤としては、アタメスタン、エキセメスタン、およびホルメスタンなどのステロイド、ならびにアミノグルテチミド、ログレチミド(rogletimide)、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール(ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、およびレトロゾールなどの非ステロイドが挙げられるがそれに限定されない。

【0154】

非限定的な抗エストロゲン薬としてはタモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェン、およびラロキシフェン塩酸塩が挙げられるがそれに限定されない。抗アンドロゲン薬としてはビカルタミドが挙げられるがそれに限定されない。ゴナドレリンアゴニストとしてはアバレリックス、ゴセレリン、およびゴセレリン酢酸塩が挙げられるがそれに限定されない。

10

【0155】

例示的なトポイソメラーゼI阻害剤としてはトポテカン、ジャイマテカン、イリノテカン、カンプトテシンおよびその類似体、9-ニトロカンプトテシン、ならびに巨大分子カンプトテシン結合体PNU-166148が挙げられるがそれに限定されない。トポイソメラーゼII阻害剤としては、ドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、およびネモルビシンなどのアントラサイクリン；ミトキサントロンおよびロソキサントロンなどのアントラキノン；ならびにエトポシドおよびテニポシドなどのポドフィロトキシンが挙げられるがそれに限定されない。

20

【0156】

微小管活性剤としては微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物、およびマイクロチューブリン重合阻害剤が挙げられ、これらはパクリタキセルおよびドセタキセルなどのタキサン；ビンブラスチン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン、ビンクリスチン硫酸塩、およびビノレルビンなどのビンカアルカロイド；ディスコデルモリド；コルヒチンおよびエポチロンならびにそれらの誘導体を含むがそれに限定されない。

【0157】

例示的で非限定的なアルキル化剤としてはシクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、ならびにカルムスチンおよびロムスチンなどのニトロソウレアが挙げられる。

【0158】

例示的で非限定的なシクロオキシゲナーゼ阻害剤としては、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ、または5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えばルミラコキシブが挙げられる。

30

【0159】

例示的で非限定的なマトリックスメタプロテアーゼ阻害剤(「MMP阻害剤」)としてはコラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、パチマスタット、マリマスタット、プリノマスタット、メタスタット(metastat)、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B、およびAAJ996が挙げられる。

【0160】

例示的で非限定的なmTOR阻害剤としては、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質(mTOR)を阻害しかつ抗増殖活性を有する化合物、例えばシロリムス、エベロリムス、CCI-779、およびABT578が挙げられる。

40

【0161】

例示的で非限定的な代謝拮抗薬としては5-フルオロウラシル(5-FU)、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト、例えばペメトレキセドが挙げられる。

【0162】

例示的で非限定的なプラチン化合物としてはカルボプラチン、シスプラチン、シスプラ

50

チナム、およびオキサリプラチンが挙げられる。

【0163】

例示的で非限定的なメチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤としてはベンガミドまたはその誘導体、およびPPI-2458が挙げられる。

【0164】

例示的で非限定的なビスホスホネートとしてはエチドロロン酸、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸、およびゾレドロロン酸が挙げられる。

【0165】

例示的で非限定的な抗増殖性抗体としてはトラスツズマブ、トラスツズマブ-DM1、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、PR064553、および2C4が挙げられる。「抗体」という用語は、完全モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの完全抗体から形成される多重特異性抗体、および、所望の生物活性を示す限りにおいて抗体断片を含むように意図されている。

10

【0166】

例示的で非限定的なヘパラーゼ阻害剤としては、ヘパリン硫酸分解を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばPI-88およびOGT2115が挙げられる。

【0167】

本明細書において使用される、H-Ras、K-Ras、またはN-Rasなどの「Ras発がんアイソフォーム阻害剤」という用語は、Rasの発がん活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばL-744832、DK8G557、ティピファニブ、およびロナファーニブを意味する。

20

【0168】

例示的で非限定的なテロメラーゼ阻害剤としては、テロメラーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばテロメラーゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンが挙げられる。

【0169】

例示的で非限定的なプロテアソーム阻害剤としては、ボルテゾミブを含むがそれに限定されない、プロテアソームの活性を標的化、低減、または阻害する化合物が挙げられる。

【0170】

本明細書において使用される、「血液悪性腫瘍の処置において使用される化合物」という語句は、FMS様チロシンキナーゼ受容体(Flt-3R)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物であるFMS様チロシンキナーゼ阻害剤； インターフェロン、I- β -D-アラビノフラノシルシトシン(ara-c)、およびブスルファン； ならびに未分化リンパ腫キナーゼを標的化、低減、または阻害する化合物であるALK阻害剤を含む。

30

【0171】

例示的で非限定的なFlt-3阻害剤としてはスタウロスポリン誘導体であるPKC412、すなわちミドスタウリンや、SU11248、およびMLN518が挙げられる。

【0172】

例示的で非限定的なHSP90阻害剤としては、HSP90の固有のATPアーゼ活性を標的化、低減、または阻害する化合物； あるいは、ユビキチンプロテアソーム経路を通じてHSP90クライアントタンパク質を分解、標的化、低減、または阻害する化合物が挙げられる。HSP90の固有のATPアーゼ活性を標的化、低減、または阻害する化合物としては、特に、HSP90のATPアーゼ活性を阻害する化合物、タンパク質、または抗体、例えば、ゲルダナマイシン誘導体である17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)； 他のゲルダナマイシン関連化合物； ラディシコール、およびHDAC阻害剤がある。

40

【0173】

本明細書において使用される、「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性を標的とする/低減する化合物； またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする/低減する化合物； または任意のさらなる抗血管新生化合物」という語句は、タンパク質チロシ

50

ンキナーゼならびに/またはセリンおよび/もしくはスレオニンキナーゼ阻害剤、あるいは脂質キナーゼ阻害剤、例えば、a) 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブなどのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、SU101、SU6668、およびGFB-111; b) 線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物; c) インスリン様増殖因子受容体I(IGF-IR)の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばIGF-IRの活性を標的化、低減、または阻害する化合物; d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、あるいはエフリンB4阻害剤; e) Axl受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物; f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物; g) Kit/SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブ; h) c-Kit受容体チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブ; i) c-Ab1ファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物(例えばBcr-Ablキナーゼ)および変異体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブもしくはニロチニブなどのN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体; PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955; またはダサチニブ; j) タンパク質キナーゼC(PKC)、およびRafセリン/スレオニンキナーゼファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、およびRas/MAPKファミリーのメンバー、ならびに/またはサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えば、ミドスタウリンなどの米国特許第5,093,330号に開示されたスタウロスポリン誘導体; さらなる化合物の例としてはUCN-01、サフィンゴール、BAY 43-9006、ブリオスタチン1、ペリフォシン; イルモホシン; RO 318220およびRO 320432; GO 6976; Isis 3521; LY333531/LY379196; イソキノリン化合物; ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤; PD184352もしくはQAN697、またはAT7519が挙げられる; k) タンパク質チロシンキナーゼの活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばイマチニブメシル酸塩、またはチロホスチンA23/RG-50810; AG 99; チロホスチンAG 213; チロホスチンAG 1748; チロホスチンAG 490; チロホスチンB44; チロホスチンB44(+)鏡像異性体; チロホスチンAG 555; AG 494; チロホスチンAG 556、AG957、およびアダフォスチン(4-[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル; NSC 680410、アダフォスチン)などのチロホスチン; l) 上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼのファミリー(ホモ二量体またはヘテロ二量体としてのEGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)およびそれらの変異体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物、例えばCP 358774、ZD 1839、ZM 105180; トラスツズマブ、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、OSI-774、CI-1033、EKB-569、GW-2016、抗体E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3、およびE7.6.3、ならびに7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体; ならびに、m) c-Met受容体の活性を標的化、低減、または阻害する化合物を含む。

【0174】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的化、低減、または阻害する例示的な化合物としてはホスファターゼ1阻害剤、ホスファターゼ2A阻害剤、またはCDC25阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体が挙げられる。

【0175】

さらなる抗血管新生化合物としては、タンパク質または脂質キナーゼ阻害に関連しない活性について別の機構を有する化合物、例えばサリドマイドおよびTNP-470が挙げられる。

【0176】

その1つまたは複数が本BETプロモドメイン阻害剤との組み合わせで使用可能である、さらなる非限定的で例示的な化学療法化合物としては、ダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナム、PK C412、6-メルカプトプリン(6-MP)、フルダラビンリン酸エステル、オクトレオチド、SOM2 30、FTY720、6-チオグアニン、クラドリビン、6-メルカプトプリン、ペントスタチン、ヒ

ドロキシウレア、2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンまたは薬学的に許容されるその塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジニコハク酸塩、アンジオスタチン、エンドスタチン、アントラニル酸アミド、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、ベバシズマブ、rhuMAb、rhuFab、マクゴン(macugon); FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2 IgG1抗体、RPI 4610、ベバシズマブ、ポリフィマーナトリウム、アネコルタブ、トリウムシノロン、ヒドロコルチゾン、11-a-エピヒドロコルチゾール、コルテキソロン、17a-ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、植物アルカロイド、ホルモン化合物および/またはアンタゴニスト、リンホカインまたはインターフェロンなどの生体応答修飾物質、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、shRNA、ならびにsiRNAが挙げられる。

10

【0177】

その1つまたは複数がやはり本BETプロモドメイン阻害剤と組み合わせ可能である、第2の治療剤の他の例としては、アルツハイマー病用処置薬、例えばドネペジルおよびリバスチグミン; パーキンソン病用処置薬、例えばL-DOPA/カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール(ropinrole)、プラミベキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル(trihexephendyl)、およびアマンタジン; 多発性硬化症(MS)を処置するための剤、例えばβインターフェロン(例えばAVONEX(登録商標)およびREBIF(登録商標))、グラチラマー酢酸塩、ならびにミトキサントロン; 喘息用処置薬、例えばアルブテロールおよびモンテルカスト; 統合失調症を処置するための剤、例えばジプレキサ、リスパダール、セロクエル、およびハロペリドール; 抗炎症剤、例えば副腎皮質ステロイド、TNF遮断薬、IL-1 RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン; 免疫抑制剤を含む免疫調節剤、例えばシクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、およびスルファサラジン; 神経栄養因子、例えばアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗癌薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、または抗パーキンソン病薬; 心血管疾患を処置するための剤、例えばβ遮断薬、ACE阻害剤、利尿薬、硝酸薬、カルシウムチャネル遮断薬、またはスタチン; 肝疾患を処置するための剤、例えば副腎皮質ステロイド、コレステラミン、インターフェロン、および抗ウイルス剤; 血液障害を処置するための剤、例えば副腎皮質ステロイド、抗白血病剤、または増殖因子; あるいは免疫不全障害を処置するための剤、例えばγグロブリンが挙げられるがそれに限定されない。

20

30

【0178】

その1つまたは複数が本開示の化合物との組み合わせで使用可能である、上記の第2の治療有効剤は、当技術分野において記載のように調製および投与される。

【0179】

通常、本開示の化合物は、所期の投与経路および標準的な薬学的慣行に関して選択される薬学的担体との混合物として投与される。本開示に従って使用される薬学的組成物は、本開示の化合物の加工を容易にする、賦形剤および/または補助剤を含む1つまたは複数の生理学的に許容される担体を使用して従来のように製剤化される。

40

【0180】

これらの薬学的組成物は、例えば従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥の過程によって製造することができる。適切な製剤化は、選択される投与経路に依存する。治療有効量の本開示の化合物を経口投与する場合、組成物は通常、錠剤、カプセル剤、散剤、溶液剤、またはエリキシル剤の形態である。組成物は、錠剤形態で投与される場合、ゼラチンまたは助剤などの固体担体をさらに含有してもよい。錠剤、カプセル剤、および散剤は約0.01%~約95%、好ましくは約1%~約50%の本開示の化合物を含有する。液体形態で投与される場合、水、石油、または動物起源もしくは植物起源の油などの液体担体を加えてもよい。組成物の液体形態は、生理食塩水、ブドウ糖

50

溶液もしくは他の糖類の溶液、またはグリコールをさらに含有してもよい。組成物は、液体形態で投与される場合、約0.1重量%～約90重量%、好ましくは約1重量%～約50重量%の本開示の化合物を含有する。

【0181】

治療有効量の本開示の化合物を静脈内注射、皮膚注射、または皮下注射により投与する場合、組成物は、非経口的に許容されるパイロジェンフリー水溶液剤の形態である。pH、等張性、安定性などを考慮した、そのような非経口的に許容される溶液剤の調製は、当技術分野における技能の範囲内である。静脈内注射、皮膚注射、または皮下注射に好ましい組成物は通常、等張性媒体を含有する。

【0182】

本開示の化合物と当技術分野において周知の薬学的に許容される担体とを容易に組み合わせることができる。標準的な薬学的担体はRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。そのような担体によって、有効剤を、処置される患者が経口摂取するための錠剤、丸剤、糖衣錠剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁液剤などとして製剤化することが可能になる。経口用の薬学的製剤は、本開示の化合物を固体賦形剤に加え、場合によっては得られた混合物を粉砕し、好適な補助剤を所望であれば加えた後に顆粒混合物を加工して錠剤または糖衣錠剤コアを得ることによって、得ることができる。好適な賦形剤としては例えば充填剤およびセルロース調製物が挙げられる。所望であれば崩壊剤を加えてもよい。

【0183】

本開示の化合物を注射による非経口投与、例えばボラス注射または持続注入による非経口投与用に製剤化することができる。注射用製剤は、添加された保存料と共に、単位剤形で、例えばアンプルまたは複数用量容器で提示することができる。組成物は、油性または水性媒体中の懸濁液剤、溶液剤、または乳剤などの形態を取ることができ、懸濁化剤、安定剤、および/または分散剤などの製剤化剤を含有することができる。

【0184】

非経口投与用の薬学的組成物としては、水溶性形態の有効剤の水溶液剤が挙げられる。さらに、本開示の化合物の懸濁液剤を、適切な注射用油性懸濁液剤として調製することができる。好適な親油性溶媒または媒体としては脂肪油または合成脂肪酸エステルが挙げられる。注射用水性懸濁液剤は、懸濁液剤の粘度を増加させる物質を含有してもよい。懸濁液剤は、好適な安定剤、または化合物の溶解度を増加させかつ高濃縮溶液の調製を可能にする剤を含有してもよい。あるいは、本組成物は、好適な媒体、例えば滅菌パイロジェンフリー水で使用前に再構成される粉末形態であってもよい。

【0185】

本開示の化合物を、例えば従来の坐薬基剤を含有する坐薬または停留浣腸などの直腸用組成物として製剤化することもできる。既に記載の製剤以外に、本開示の化合物をデポー製剤として製剤化することもできる。そのような長時間作用型製剤は、移植(例えば皮下もしくは筋肉内)によって、または筋肉内注射によって投与することができる。したがって、例えば、本開示の化合物を、好適なポリマー材料もしくは疎水性材料を用いて(例えば許容される油中の乳剤として)、またはイオン交換樹脂を用いて製剤化することができる。

【0186】

特に、本開示の化合物を、デンプンもしくは乳糖などの賦形剤を含有する錠剤の形態で、または単独でのもしくは賦形剤との混合物としてのカプセル剤もしくは腔坐薬として、または香味料もしくは着色料を含有するエリキシル剤もしくは懸濁液剤の形態で、経口投与、頬側投与、または舌下投与することができる。そのような液体製剤は、懸濁化剤などの薬学的に許容される添加剤を用いて調製することができる。本開示の化合物を非経口注射、例えば静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、または冠内注射することもできる。非経口投与では、本開示の化合物は通常、滅菌水溶液剤の形態で使用され、滅菌水溶液剤は、該溶液剤を血液と等張性にするための他の物質、例えば塩、またはマンニトールもしくはは

10

20

30

40

50

ブドウ糖などの単糖を含有しうる。

【0187】

別の態様では、本開示は、本開示の化合物(または本開示の化合物を含む組成物)を含むキットを提供し、該化合物または組成物は、本開示の方法を実施するためのその使用を促進するように包装されている。一態様では、キットは、密封ボトルまたは密封容器などの容器中に包装された本開示の化合物(または本開示の化合物を含む組成物)を含み、本開示の方法を実施するための該化合物または組成物の使用が記載されたラベルが、容器に添付されているかまたはキットに含まれる。一態様では、該化合物または組成物は単位剤形中に包装されている。キットは、所期の投与経路に従って該組成物を投与するために好適な装置をさらに含みうる。

10

【0188】

本明細書において使用される「BETプロモドメイン」という用語は、BRD2、BRD3、BRD4、およびBRD-tの1つもしくは複数、またはそのアイソフォームもしくは変異体を意味する。

【0189】

「BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患または状態」という用語は、BRD2、BRD3、BRD4、およびBRD-tの少なくとも1つ、ならびに/またはBRD2、BRD3、BRD4、およびBRD-tの少なくとも1つの作用が、例えば該疾患または状態の発症、進行、表出に重要または必要である状態、あるいは、BETプロモドメイン阻害剤によって処置されることが知られている疾患または状態に関する。そのような状態の例としては、がん、慢性自己免疫疾患、炎症性疾患、増殖性疾患、敗血症、およびウイルス感染症が挙げられるがそれに限定されない。当業者であれば、任意の特定の細胞型について、BETプロモドメインが媒介する疾患または状態をある化合物が処置するか否かを、例えば、特定の化合物の活性を評価するために好都合に使用可能なアッセイによって容易に決定することができる。

20

【0190】

「第2の治療剤」という用語は、本開示の化合物とは異なりかつ関心対象の疾患または状態を処置することが知られている、治療剤を意味する。例えば、関心対象の疾患または状態ががんである場合、第2の治療剤は、例えばタキソールのような公知の化学療法薬、または放射線でありうる。

【0191】

「疾患」または「状態」という用語は、概して病的状態または病的機能であると見なされ、かつ特定の徴候、症状、および/または機能不全の形態で顕在化しうる、擾乱および/または異常を意味する。以下に示すように、本開示の化合物は、BETプロモドメインの強力な阻害剤であり、BETプロモドメインの阻害が有益性を示す疾患および状態を処置する上で使用可能である。

30

【0192】

本明細書において使用される「処置する」、「処置すること」、「処置」などの用語は、疾患もしくは状態、および/またはそれに関連する症状を除去すること、減少させること、または寛解させることを意味する。疾患または状態を処置することは、疾患、状態、またはそれに関連する症状を完全に除去することを否定するものではないが、そのことを必ず伴うものではない。本明細書において使用される「処置する」、「処置すること」、「処置」などの用語は、「予防的処置」を含むことができ、予防的処置とは、疾患もしくは状態を有していないが、疾患もしくは状態の再発または疾患もしくは状態の再現の危険性があるかまたはそれが容易である対象において、疾患もしくは状態の再発の可能性を減少させるか、または既に管理された疾患もしくは状態の再現の可能性を減少させることを意味する。「処置する」という用語および同義語は、該処置を必要とする個体に治療有効量の本開示の化合物を投与することを想定する。

40

【0193】

本開示の意味の範囲内で、「処置」は、再発予防または病相予防、ならびに急性または慢性の徴候、症状、および/または機能不全の処置も含む。例えば症状を抑制するために

50

、処置を症状に適応させることができる。処置は短期間行われてもよく、中期間適応させてもよく、例えば維持療法の範囲内で長期処置であってもよい。

【0194】

本明細書において使用される「治療有効量」または「有効量」という用語は、本開示の方法によって投与される際に、関心対象の状態または疾患の処置用の有効成分を該処置を必要とする個体に有効に送達するために十分な、有効成分の量を意味する。がんまたは他の増殖性障害の場合、治療有効量の剤は、望ましくない細胞増殖を減少させ(すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ); がん細胞の数を減少させ; 腫瘍のサイズを減少させ; 末梢臓器中へのがん細胞浸潤を阻害し(すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ); 腫瘍転移を阻害し(すなわち、ある程度遅延させ、好ましくは停止させ); 腫瘍増殖をある程度阻害し; 標的細胞中でのBETプロモドメインシグナル伝達を減少させ; かつ/または、がんに関連する1つもしくは複数の症状をある程度緩和することができる。投与される化合物または組成物は、既存のがん細胞の増殖を予防しかつ/またはそれを死滅させる限りにおいて、細胞増殖抑制性および/または細胞毒性でありうる。

10

【0195】

「容器」という用語は、薬品の保管、輸送、分注、および/または取り扱いに好適な任意の収容部および閉鎖部を意味する。

【0196】

「添付文書」という用語は、薬品に添付される情報を意味し、この情報は、どのようにして薬品を投与するかに関する記述を、医師、薬剤師、および患者が薬品の使用に関してインフォームドデシジョンを行うことを可能にするために必要な安全性および有効性データと共に示す。一般に、添付文書は薬品用の「ラベル」と見なされる。

20

【0197】

「同時期投与」、「組み合わせで投与される」、「同時投与」、および同様の語句は、処置される対象に2つ以上の剤が同時期に投与されることを意味する。「同時期に」とは、各剤が同時投与されるか、または異なる時点にて任意の順序で順次投与されることを意味する。しかし、同時投与されない場合、これらの剤は、所望の治療効果を得るために順次かつ十分に短い時間間隔で個体に投与されるように、かつ、協調して作用しうるように意図される。例えば、本開示の化合物を、第2の治療剤と同時に投与するか、または第2の治療剤と異なる時点にて任意の順序で順次投与することができる。本開示の化合物および第2の治療剤を、任意の適切な形態および任意の好適な経路で別々に投与することができる。本開示の化合物および第2の治療剤が同時期に投与されない場合、それらは該投与を必要とする対象に任意の順序で投与可能であるものと理解される。例えば、本開示の化合物の投与を、該投与を必要とする個体に対して、第2の治療剤の処置様式(例えば放射線療法)の実行の前に(例えば5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前、もしくは12週間前に)、それと同時に、またはその後(例えば5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後、もしくは12週間後に)行うことができる。様々な態様では、本開示の化合物および第2の治療剤は1分空けて、10分空けて、30分空けて、1時間未満空けて、1時間空けて、1時間～2時間空けて、2時間～3時間空けて、3時間～4時間空けて、4時間～5時間空けて、5時間～6時間空けて、6時間～7時間空けて、7時間～8時間空けて、8時間～9時間空けて、9時間～10時間空けて、10時間～11時間空けて、11時間～12時間空けて、24時間以下空けて、または48時間以下空けて投与される。一態様では、併用療法の成分は約1分～約24時間空けて投与される。

30

40

【0198】

本開示の記述(特に特許請求の範囲中での)における「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」という用語、および同様の指示語の使用は、別途指示がない限り、単数および複数の両方を網羅するものと解釈されるべきである。本明細書における値の範囲の記

50

載は、本明細書において別途指示がない限り、該範囲内のそれぞれの値に個々に言及する簡略的な方法として使用されるように意図されるのみであり、それぞれの値は、本明細書に個々に記載されているかのように本明細書に組み入れられる。本明細書において示される、あらゆる例、または例示用の語法(例えば「などの(such as)」)の使用は、本開示をよりよく例示するように意図されており、別途特許請求されない限り、本開示の範囲の限定とはならない。本明細書におけるいかなる語法も、特許請求されない任意の要素が本開示の実施に必須であることを示すものと解釈されるべきではない。

【0199】

本明細書において使用される「約」という用語は、列挙された数 $\pm 10\%$ を含む。したがって、「約10」とは9~11を意味する。

10

【0200】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルキル」という用語は、1~12個の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素(すなわち $C_1 \sim_{12}$ アルキル)、または指定された数の炭素原子を含む直鎖もしくは分岐鎖脂肪族炭化水素(すなわち、メチルなどの C_1 アルキル、エチルなどの C_2 アルキル、プロピルまたはイソプロピルなどの C_3 アルキル、など)を意味する。一態様では、アルキル基は直鎖 $C_1 \sim_{10}$ アルキル基より選択される。別の態様では、アルキル基は分岐鎖 $C_3 \sim_{10}$ アルキル基より選択される。別の態様では、アルキル基は直鎖 $C_1 \sim_6$ アルキル基より選択される。別の態様では、アルキル基は分岐鎖 $C_3 \sim_6$ アルキル基より選択される。別の態様では、アルキル基は直鎖 $C_1 \sim_4$ アルキル基より選択される。別の態様では、アルキル基は分岐鎖 $C_3 \sim_4$ アルキル基より選択される。別の態様では、アルキル基は直鎖または分岐鎖 $C_3 \sim_4$ アルキル基より選択される。非限定的で例示的な $C_1 \sim_{10}$ アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソブチル、3-ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。非限定的で例示的な $C_1 \sim_4$ アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、およびイソブチルが挙げられる。

20

【0201】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「置換されていてもよいアルキル」という用語は、上記定義のアルキルが非置換であるか、または独立してニトロ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラールキルオキシ、アルキルチオ、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、シクロアルキルなどより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいアルキルは2個の置換基で置換されている。別の態様では、置換されていてもよいアルキルは1個の置換基で置換されている。非限定的で例示的な置換されていてもよいアルキル基としては $-CH_2CH_2NO_2$ 、 $-CH_2SO_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CO_2H$ 、 $-CH_2CH_2SO_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2COPh$ 、および $-CH_2C_6H_{11}$ が挙げられる。

30

【0202】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「シクロアルキル」という用語は、3~12個の炭素原子を有する1~3個の環を含む飽和および部分不飽和(1個もしくは2個の二重結合を含む)の脂肪族環状炭化水素(すなわち $C_3 \sim_{12}$ シクロアルキル)、または指定された数の炭素を有するそのような脂肪族環状炭化水素を意味する。一態様では、シクロアルキル基は2個の環を有する。一態様では、シクロアルキル基は1個の環を有する。別の態様では、シクロアルキル基は $C_3 \sim_8$ シクロアルキル基より選択される。別の態様では、シクロアルキル基は $C_3 \sim_6$ シクロアルキル基より選択される。非限定的で例示的なシクロアルキル基としてはシクロプロピル、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、シクロオクチル、ノルボルニル、デカリン、アダマンチル、シクロヘキセニル、およびシクロペンテニル、シクロヘキセニルが挙げられる。

40

【0203】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「置換されていても

50

よいシクロアルキル」という用語は、上記定義のシクロアルキルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、および(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいシクロアルキルは2個の置換基で置換されている。別の態様では、置換されていてもよいシクロアルキルは1個の置換基で置換されている。

10

【0204】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルケニル」という用語は、1個、2個、または3個の炭素-炭素二重結合を含む上記定義のアルキル基を意味する。一態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 6$ アルケニル基より選択される。別の態様では、アルケニル基は $C_2 \sim 4$ アルケニル基より選択される。非限定的で例示的なアルケニル基としてはエテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、sec-ブテニル、ペンテニル、およびヘキセニルが挙げられる。

20

【0205】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアルケニル」という用語は、上記定義のアルケニルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。

30

【0206】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルキニル」という用語は、1~3個の炭素-炭素三重結合を含む上記定義のアルキル基を意味する。一態様では、アルキニルは1個の炭素-炭素三重結合を有する。一態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 6$ アルキニル基より選択される。別の態様では、アルキニル基は $C_2 \sim 4$ アルキニル基より選択される。非限定的で例示的なアルキニル基としてはエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、2-ブチニル基、ペンチニル基、およびヘキシニル基が挙げられる。

【0207】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいアルキニル」という用語は、上記定義のアルキニルが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクロより選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されていることを意味する。

40

【0208】

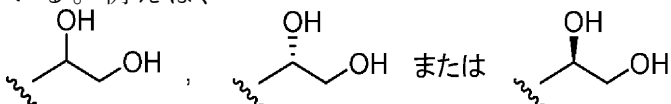
本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「ハロアルキル」という用語は、1個または複数のフッ素原子、塩素原子、臭素原子、および/またはヨウ素原子で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、アルキル基が1個、2個、または3個

50

のフッ素原子および/または塩素原子で置換されている。別の態様では、ハロアルキル基は $C_1 \sim 4$ ハロアルキル基より選択される。非限定的で例示的なハロアルキル基としてはフルオロメチル基、2-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基、2,2-ジフルオロエチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、3,3,3-トリフルオロプロピル基、4,4,4-トリフルオロブチル基、およびトリクロロメチル基が挙げられる。

【0209】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、1個または複数、例えば1個、2個、または3個のヒドロキシ基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、ヒドロキシアルキル基はモノヒドロキシアルキル基であり、すなわち1個のヒドロキシ基で置換されている。別の態様では、ヒドロキシアルキル基はジヒドロキシアルキル基であり、すなわち2個のヒドロキシ基で置換されている。例えば、



【0210】

別の態様では、ヒドロキシアルキル基は $C_1 \sim 4$ ヒドロキシアルキル基より選択される。非限定的で例示的なヒドロキシアルキル基としては、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、およびヒドロキシブチル基、例えば1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、1,2-ジヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシブチル、4-ヒドロキシブチル、2-ヒドロキシ-1メチルプロピル、および1,3-ジヒドロキシプロパ-2-イルが挙げられる。

【0211】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合した、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアルケニル、または置換されていてもよいアルキニルを意味する。一態様では、アルコキシ基は $C_1 \sim 4$ アルコキシ基より選択される。別の態様では、アルコキシ基は、末端酸素原子に結合した $C_1 \sim 4$ アルキル、例えばメトキシ、エトキシ、およびtert-ブトキシより選択される。

【0212】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルキルチオ」という用語は、置換されていてもよいアルキル基で置換された硫黄原子を意味する。一態様では、アルキルチオ基は $C_1 \sim 4$ アルキルチオ基より選択される。非限定的で例示的なアルキルチオ基としては-SCH₃および-SCH₂CH₃が挙げられる。

【0213】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を意味する。非限定的で例示的なアルコキシアルキル基としてはメトキシメチル、メトキシエチル、メトキシプロピル、メトキシブチル、エトキシメチル、エトキシエチル、エトキシプロピル、エトキシブチル、プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、プロポキシエチル、プロポキシプロピル、ブトキシメチル、tert-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、sec-ブトキシメチル、およびペンチルオキシメチルが挙げられる。

【0214】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「ハロアルコキシ」という用語は、末端酸素原子に結合したハロアルキルを意味する。非限定的で例示的なハロアルコキシ基としてはフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、および2,2,2-トリフルオロエトキシが挙げられる。

【0215】

10

20

30

40

50

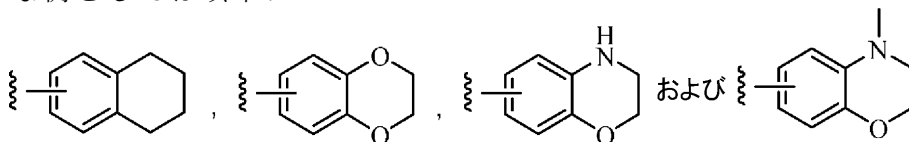
本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アリール」という用語は、6～14個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香環系(すなわち $C_6 \sim C_{14}$ アリール)を意味する。非限定的で例示的なアリール基としてはフェニル基(「Ph」と略す)、ナフチル基、フェナントリル基、アントラシル基、インデニル基、アズレニル基、ビフェニル基、ビフェニレニル基、およびフルオレニル基が挙げられる。一態様では、アリール基はフェニルまたはナフチルより選択される。

【0216】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてよいアリール」という用語は、上記定義のアリールが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてよいアリール、置換されていてよいヘテロアリール、置換されていてよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1～5個の置換基で置換されていることを意味する。

【0217】

一態様では、置換されていてよいアリールは置換されていてよいフェニルである。一態様では、置換されていてよいフェニルは4個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてよいフェニルは3個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてよいフェニルは2個の置換基を有する。別の態様では、置換されていてよいフェニルは1個の置換基を有する。非限定的で限定的な置換アリール基としては2-メチルフェニル、2-メトキシフェニル、2-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-ブromoフェニル、3-メチルフェニル、3-メトキシフェニル、3-フルオロフェニル、3-クロロフェニル、4-メチルフェニル、4-エチルフェニル、4-メトキシフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジ-フルオロフェニル、2,6-ジ-クロロフェニル、2-メチル、3-メトキシフェニル、2-エチル、3-メトキシフェニル、3,4-ジ-メトキシフェニル、3,5-ジ-フルオロフェニル、3,5-ジ-メチルフェニル、3,5-ジメトキシ、4-メチルフェニル、2-フルオロ-3-クロロフェニル、および3-クロロ-4-フルオロフェニルが挙げられる。置換されていてよいアリールという用語は、置換されていてよい縮合シクロアルキル環を有する基、および置換されていてよい縮合ヘテロシクロ環を有する基を含むように意図されている。非限定的な例としては以下:



が挙げられる。

【0218】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アリールオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合した置換されていてよいアリールを意味する。非限定的で例示的なアリールオキシ基としては $PhO-$ がある。

【0219】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アラルキルオキシ」という用語は、末端酸素原子に結合したアラルキル基を意味する。非限定的で例示的なアラルキルオキシ基としては $PhCH_2O-$ がある。

【0220】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「ヘテロアルキル」という用語は、1～10個の炭素原子とO、N、またはSより選択される同一でも異なっていて

10

20

30

40

50

もよい少なくとも2個のヘテロ原子とを含む、安定な直鎖または分岐鎖の炭化水素基であって、1) 窒素原子および硫黄原子が酸化されていてもよく；かつ/または2) 窒素原子が四級化されていてもよい、炭化水素基を意味する。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置、またはヘテロアルキル基が分子の残りに結合した位置に配置されうる。一態様では、ヘテロアルキル基は2個の酸素原子を含む。一態様では、ヘテロアルキルは1個の酸素原子および1個の窒素原子を含む。一態様では、ヘテロアルキルは2個の窒素原子を含む。非限定的で例示的なヘテロアルキル基としては-CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₃、-CH₂NHCH₂CH₂OCH₂、-OCH₂CH₂NH₂、-NHCH₂CH₂N(H)CH₃、-NHCH₂CH₂OCH₃、および-OCH₂CH₂OCH₃が挙げられる。

【0221】

本開示において、「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、1個の環の少なくとも1個の炭素原子が、独立して酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子で置き換えられた、5~14個の環原子を有する単環式および二環式芳香環系(すなわちC₅~C₁₄ヘテロアリール)を意味する。一態様では、ヘテロアリールは、独立して酸素、窒素、および硫黄からなる群より選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含む。一態様では、ヘテロアリールは3個のヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは2個のヘテロ原子を有する。別の態様では、ヘテロアリールは1個のヘテロ原子を有する。非限定的で例示的なヘテロアリール基としてはチエニル、ベンゾ[b]チエニル、ナフト[2,3-b]チエニル、チアントレニル、フリル、ベンゾフリル、ピラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾオキサゾニル、クロメニル、キサントニル、2H-ピロリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリル、インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、シンノリニル、キナゾリニル、プテリジニル、4aH-カルバゾリル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、チアゾリル、イソチアゾリル、フェノチアゾリル、イソオキサゾリル、フラザニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。一態様では、ヘテロアリールはチエニル(例えばチエン-2-イルおよびチエン-3-イル)、フリル(例えば2-フリルおよび3-フリル)、ピロリル(例えば1H-ピロール-2-イルおよび1H-ピロール-3-イル)、イミダゾリル(例えば2H-イミダゾール-2-イルおよび2H-イミダゾール-4-イル)、ピラゾリル(例えば1H-ピラゾール-3-イル、1H-ピラゾール-4-イル、および1H-ピラゾール-5-イル)、ピリジル(例えばピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、およびピリジン-4-イル)、ピリミジニル(例えばピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、およびピリミジン-5-イル)、チアゾリル(例えばチアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、およびチアゾール-5-イル)、イソチアゾリル(例えばイソチアゾール-3-イル、イソチアゾール-4-イル、およびイソチアゾール-5-イル)、オキサゾリル(例えばオキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、およびオキサゾール-5-イル)、イソオキサゾリル(例えばイソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、およびイソオキサゾール-5-イル)、ならびにインダゾリル(例えば1H-インダゾール-3-イル)より選択される。また、「ヘテロアリール」という用語は、ありうるN-オキシドを含むように意図されている。非限定的で例示的なN-オキシドとしてはピリジルN-オキシドがある。

【0222】

一態様では、ヘテロアリールは5員または6員ヘテロアリールである。一態様では、ヘテロアリールは5員ヘテロアリールであり、すなわち、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が、独立して窒素、酸素、および硫黄より選択されるヘテロ原子で置き換えられた、5個の環原子を有する単環式芳香環系である。非限定的で例示的な5員ヘテロアリール基としてはチエニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびイソオキサゾリルが挙げられる。

【0223】

別の態様では、ヘテロアリールは6員ヘテロアリールであり、例えば、ヘテロアリールは、環の少なくとも1個の炭素原子が窒素原子で置き換えられた、6個の環原子を有する単

10

20

30

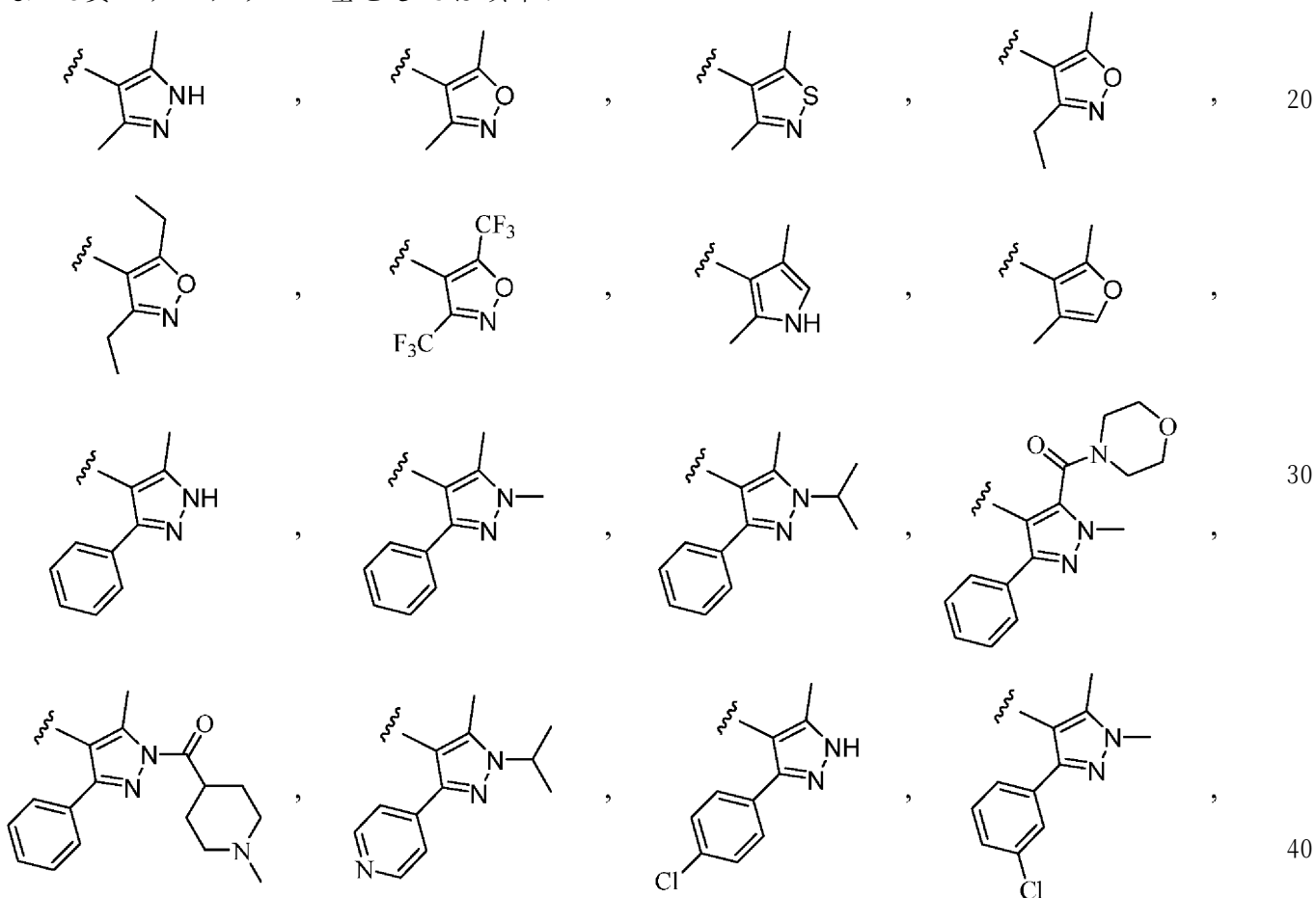
40

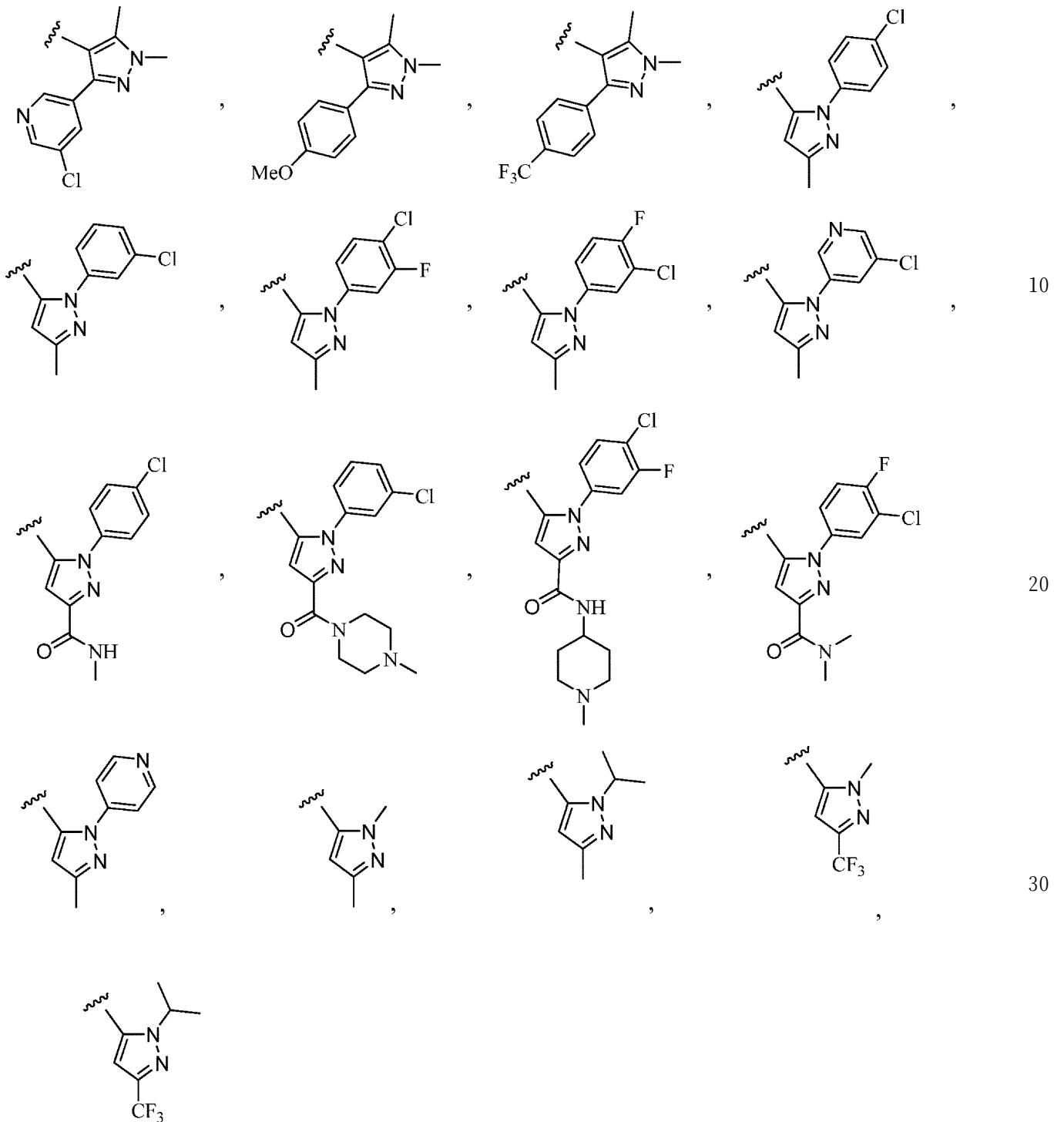
50

環式芳香環系である。非限定的で例示的な6員ヘテロアリール基としてはピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、およびピリダジニルが挙げられる。

【0224】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「置換されていてもよいヘテロアリール」という用語は、上記定義のヘテロアリールが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1〜4個の置換基、例えば1個または2個の置換基で置換されていることを意味する。一態様では、置換されていてもよいヘテロアリールは1個の置換基を有する。任意の利用可能な炭素原子または窒素原子は置換されていてもよい。非限定的で例示的な置換されていてもよい5員ヘテロアリール基としては以下：





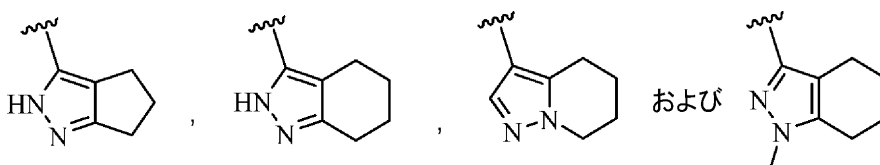
および

が挙げられるがそれ限定されない。

40

【0225】

置換されていてもよいヘテロアリールという用語もやはり、置換されていてもよい縮合シクロアルキル環を有する基、および置換されていてもよい縮合ヘテロシクロ環を有する基を含むように意図されている。非限定的な例としては以下：



が挙げられる。

50

【0226】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「複素環」または「ヘテロシクロ」という用語は、1個の環の少なくとも1個の炭素原子がヘテロ原子で置き換えられた、3～14の環員を有する1個、2個、または3個の環を含む、飽和および部分不飽和(例えば1個または2個の二重結合を含む)環状基(すなわち3～14員ヘテロシクロ)を意味する。各ヘテロ原子は独立して、酸素原子、スルホキシドおよびスルホンを含む硫黄原子、ならびに/または窒素原子からなる群より選択され、これらは酸化または四級化されていてもよい。「ヘテロシクロ」という用語は、 $-\text{CH}_2-$ 環が $-\text{C}(=\text{O})-$ で置き換えられた基、例えば、2-イミダゾリジノンなどの環状ウレイド基、ならびに β -ラクタム、 γ -ラクタム、 δ -ラクタム、 ϵ -ラクタム、およびピペラジン-2-オンなどの環状アミド基を含むように意図されている。また、「ヘテロシクロ」という用語は、置換されていてもよい縮合アリール基を有する基、例えばインドリニル、クロマン-4-イルを含むように意図されている。一態様では、ヘテロシクロ基は、1個の環と1個または2個の酸素原子および/または窒素原子とを含む5員または6員環状基より選択される。ヘテロシクロは、任意の利用可能な炭素原子または窒素原子を通じて分子の残りに結合していてもよい。非限定的で例示的なヘテロシクロ基としてはジオキサニル、テトラヒドロピラニル、2-オキソピロリジン-3-イル、ピペラジン-2-オン、ピペラジン-2,6-ジオン、2-イミダゾリジノン、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、およびインドリニルが挙げられる。

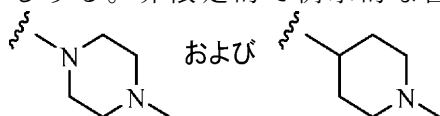
10

【0227】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として本明細書において使用される「置換されていてもよいヘテロシクロ」という用語は、上記定義のヘテロシクロが非置換であるか、または独立してハロ、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アルキルチオ、カルボキサミド、スルホンアミド、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、 $\text{CF}_3\text{C}(=\text{O})-$ 、アリールカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、アルケニル、アルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、(カルボキサミド)アルキル、メルカプトアルキル、もしくは(ヘテロシクロ)アルキルより選択される1～4個の置換基で置換されていることを意味する。置換は、任意の利用可能な炭素原子もしくは窒素原子またはその両方の上で生じうる。非限定的で例示的な置換されていてもよいヘテロシクロ基としては以下：

20

30



が挙げられる。

【0228】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アミノ」という用語は、 $-\text{NR}^{7a}\text{R}^{7b}$ を意味し、式中、 R^{7a} および R^{7b} はそれぞれ独立して水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいは、 R^{7a} および R^{7b} は一緒になって、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロを形成する。非限定的で例示的なアミノ基としては $-\text{NH}_2$ および $-\text{N}(\text{H})(\text{CH}_3)$ が挙げられる。

40

【0229】

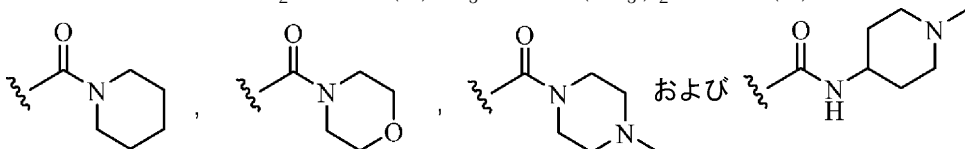
本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「(アミノ)アルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を意味する。非限定的で例示的なアミノアルキル基としては $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、および $-\text{CH}_2\text{N}(\text{H})$ シクロプロピルが挙げられる。

【0230】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「カルボキサミド」

50

という用語は、式- $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ の基を意味し、式中、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロシクロ、または置換されていてもよいヘテロアリールであり、あるいは、 R^{9a} および R^{9b} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。一態様では、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して水素または置換されていてもよいアルキルである。一態様では、 R^{9a} および R^{9b} は、それらが結合している窒素と一緒にあって、置換されていてもよい3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なカルボキサミド基としては- $CONH_2$ 、- $CON(H)CH_3$ 、- $CON(CH_3)_2$ 、- $CON(H)Ph$ 、



が挙げられるがそれに限定されない。

【0231】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「スルホンアミド」という用語は、式- $SO_2NR^{8a}R^{8b}$ の基を意味し、式中、 R^{8a} および R^{8b} はそれぞれ独立して水素、置換されていてもよいアルキル、または置換されていてもよいアリールであり、あるいは、 R^{8a} および R^{8b} は、それらが結合している窒素と一緒にあって3～8員ヘテロシクロ基を形成する。非限定的で例示的なスルホンアミド基としては- SO_2NH_2 、- $SO_2N(H)CH_3$ 、および- $SO_2N(H)Ph$ が挙げられる。

【0232】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルキルカルボニル」という用語は、アルキル基で置換されたカルボニル基、すなわち- $C(=O)-$ を意味する。非限定的で例示的なアルキルカルボニル基としては- $COCH_3$ がある。

【0233】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アリールカルボニル」という用語は、置換されていてもよいアリール基で置換されたカルボニル基、すなわち- $C(=O)-$ を意味する。非限定的で例示的なアリールカルボニル基としては- $COPh$ がある。

【0234】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルコキシカルボニル」という用語は、アルコキシ基で置換されたカルボニル基、すなわち- $C(=O)-$ を意味する。非限定的で例示的なアルコキシカルボニル基としては- $C(=O)OMe$ 、- $C(=O)OEt$ 、および- $C(=O)OtBu$ が挙げられる。

【0235】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アルキルスルホニル」という用語は、上記の置換されていてもよいアルキル基のいずれかで置換されたスルホニル基、すなわち- SO_2- を意味する。非限定的で例示的なアルキルスルホニル基としては- SO_2CH_3 がある。

【0236】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アリールスルホニル」という用語は、上記の置換されていてもよいアリール基のいずれかで置換されたスルホニル基、すなわち- SO_2- を意味する。非限定的で例示的なアリールスルホニル基としては- SO_2Ph がある。

【0237】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「メルカプトアルキル」という用語は、- SH 基で置換された上記アルキル基のいずれかを意味する。

【0238】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「カルボキシ」という用語は式- $COOH$ の基を意味する。

【0239】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「カルボキシアルキル」という用語は、 $-COOH$ で置換された上記アルキル基のいずれかを意味する。非限定的で例示的なカルボキシアルキル基としては $-CH_2CO_2H$ がある。

【0240】

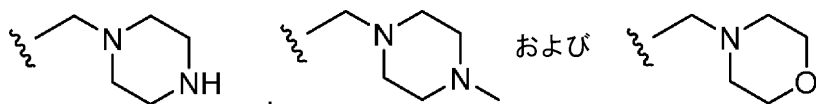
本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「アラルキル」または「アリールアルキル」という用語は、1個、2個、または3個の置換されていてもよいアリール基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいアリール基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいアリール基で置換された C_1 または C_2 アルキルである。一態様では、置換されていてもよいアラルキル基は、1個の置換されていてもよいフェニル基で置換された C_1 または C_2 アルキルである。非限定的で例示的な置換されていてもよいアラルキル基としてはベンジル、フェネチル、 $-CHPh_2$ 、 $-CH_2(4-F-Ph)$ 、 $-CH_2(4-Me-Ph)$ 、 $-CH_2(4-CF_3-Ph)$ 、および $-CH(4-F-Ph)_2$ が挙げられる。

10

【0241】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「(ヘテロシクロ)アルキル」という用語は、置換されていてもよいヘテロシクロ基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、(ヘテロシクロ)アルキルは、1個の置換されていてもよいヘテロシクロ基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである。非限定的で例示的な(ヘテロシクロ)アルキル基としては以下：

20



が挙げられる。

【0242】

本開示において、それ自体でまたは別の基の一部として使用される「(カルボキサミド)アルキル」という用語は、1個または2個のカルボキサミド基で置換されたアルキル基を意味する。一態様では、(カルボキサミド)アルキルは、1個のカルボキサミド基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである。別の態様では、(カルボキサミド)アルキルは、2個のカルボキサミド基で置換された $C_1 \sim 4$ アルキルである。非限定的で例示的な(カルボキサミド)アルキル基としては $-CH_2CONH_2$ 、 $-C(H)CH_3-CONH_2$ 、 $-CH_2CON(H)CH_3$ 、および $-CH(CO_2NH_2)CH_2CH_2CO_2NH_2$ が挙げられる。

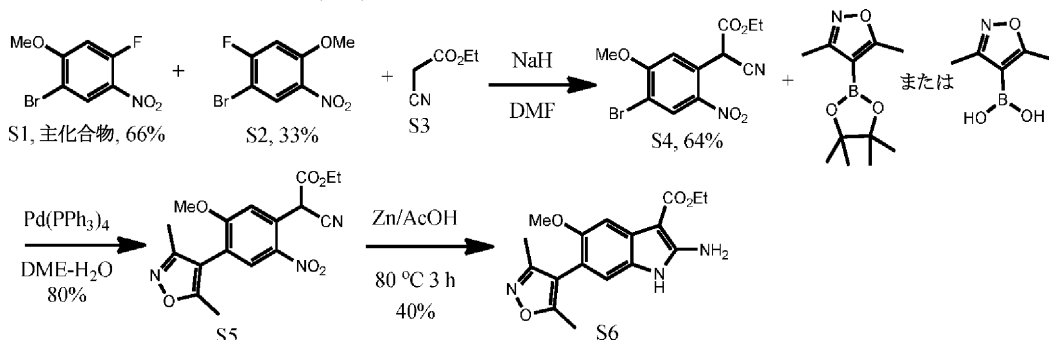
30

【実施例】

【0243】

実施例1

エチル 2-アミノ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキシレート(S6)の合成



40

S3(2.26g、20mmol)を無水DMF(50mL)に溶解させ、溶液を $0^{\circ}C$ に冷却した。NaH(1.2g、ミネラルオイル中60%、30mmol)を少しずつ加えた。得られた反応混合物を $0^{\circ}C$ で0.5時間攪拌し、公知の化合物S1およびS2(20mmol、J. Med. Chem. 55:449-464 (2012))の無水DMF溶液

50

を加えた。得られた溶液を0℃で3時間攪拌した後、1N HClで反応停止させた。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラムで精製した。所望の生成物S4を無色油状物として他方の位置異性体の不純物と共に単離した(4.17g、収率61%)。

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): 8.41 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.24 (q, J = 7.03 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 1.25 (t, J = 7.14 Hz, 3H)

10

【 0 2 4 4 】

S4(1.43g、4.2mmol)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(2.34g、10.5mmol)、およびK₂CO₃(2.03g、14.7mmol)を丸底フラスコに加えた。DME(30mL)および水(15mL)を室温に加えた。溶液を脱気した後、Pd(PPh₃)₄(242mg、0.21mmol)を1回で加えた。溶液を再度脱気した後、還流温度で14時間加熱した。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥させた。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラムで精製した。所望の生成物S5を収率80%超(1.47g、異性体およびピナコール成分が混入)で単離した。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.10 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.78 (s,

20

1H), 4.35 (q, J = 7.12 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.37 (t, J = 7.14 Hz, 3H)

【 0 2 4 5 】

S5(1.47g)のAcOH(30mL)溶液に80℃でZn末0.8gを少しずつ加えた。混合物を80℃で1時間攪拌し、Zn末0.8gをさらに加え、反応液を同温に2時間維持した。反応液を冷却し、濾過し、AcOHで洗浄した。AcOH溶液と一緒にし、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。フラッシュカラムクロマトグラムで精製して所望の生成物S6(0.55g、収率約40%)を得た。

30

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.01 (br, s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.78 (s, 1H),

5.73 (br, s, 2H), 4.40 (q, J = 7.08 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.45

(t, J = 7.08 Hz, 3H). ESI-MS calculated for C₁₇H₂₀N₃O₄ [M+H]⁺: 330.15, Obtained:

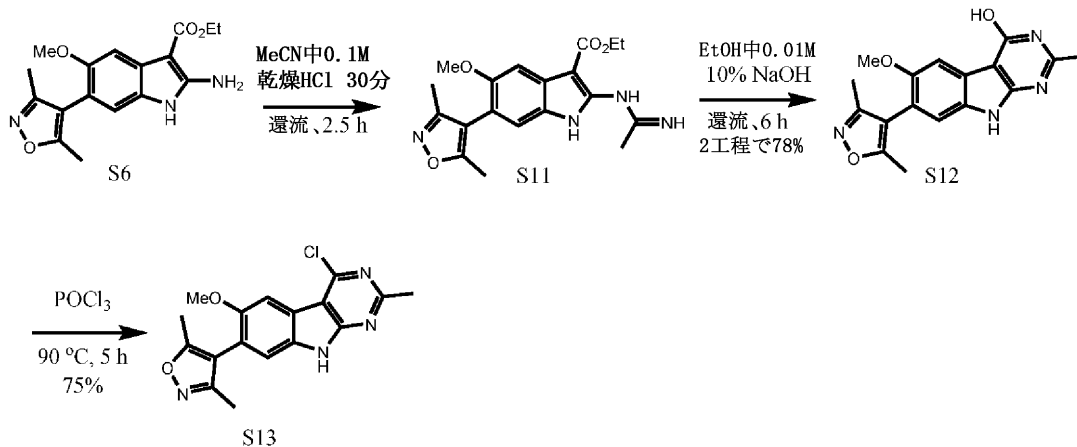
330.25

【 0 2 4 6 】

実施例2

4-(4-クロロ-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(S13)の合成

40



10

工程1

丸底フラスコにS6(0.37g、1.1mmol)およびMeCN(20mL)を室温に加えた。乾燥HClをMeCNに30分間バブリングし、反応混合物を還流温度(約82℃)に2.5時間昇温させた。次に反応液を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。この粗混合物に10% NaOH水溶液(20mL)およびEtOH(50mL)を加え、溶液を還流温度で6時間加熱した。次に揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、水性残渣を2N HCl水溶液で酸性化した。生成物S12を0℃で析出させた。混合物を濾過して純粋なS12を0.278g(収率78%、2工程)で得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7.57 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.27

(s, 3H), 2.08 (s, 3H)

【0247】

工程2

丸底フラスコにS12(0.278g、0.8mmol)および POCl_3 (8mL)を加えた。混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。水(20mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液を使用してpHを8に調整した。混合物を濾過してS13を褐色固体として0.208g(収率75%)で得た。

30

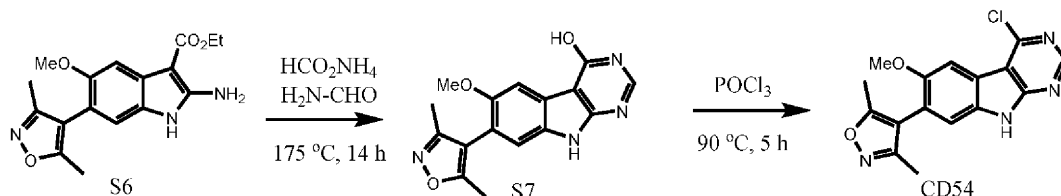
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6 , 300 MHz): 7.81 (s, 1H), 7.43

(s, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.11(s, 3H)

【0248】

実施例3

4-(4-クロロ-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(CD54)の合成



40

工程1

S6(0.45g、1.4mmol)、ギ酸アンモニウム(1.06g、17mmol)、およびホルムアミド(16mL)を175℃で14時間加熱した。反応液を室温に冷却し、水を加えた。混合物を濾過してS7を褐色固体(0.24g、0.77mmol、収率55%)として得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.09 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), ESI-MS calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 311.11, Obtained: 311.75

【 0 2 4 9 】

工程2

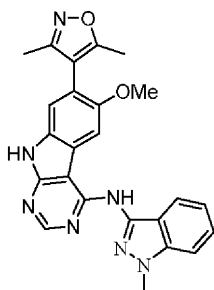
S7(0.24g、0.77mmol)を POCl_3 (10mL)に溶解させ、混合物を90℃で5時間加熱した。混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。酢酸エチル(20mL)を0℃で加えた後、 NaHCO_3 (20mL)および水(20mL)を加えた。混合物を濾過し、所望のCD54生成物を褐色固体(0.17g)として収集した。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させた。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去して褐色固体(80mg、CD54の純度90)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.74 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.31 (br, s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz): 167.84, 161.17, 155.84, 122.24, 120.26, 116.96, 115.15, 113.11, 105.80, 57.84, 13.36, 12.39. ESI-MS calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}^{35}\text{ClN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.08, Obtained: 329.67

【 0 2 5 0 】

実施例4

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号17)の合成



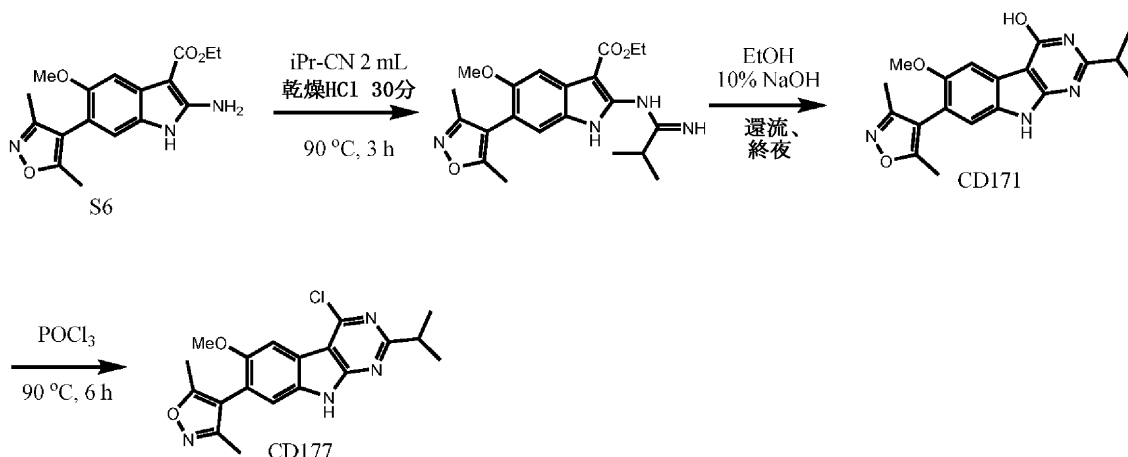
4-(4-クロロ-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(CD54、56mg)および1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(60mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 5滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。次に反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製して化合物番号17を19mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 8.57 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.42$ Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.32 (d, $J = 7.40$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 440.18, Observed: 440.58

【 0 2 5 1 】

実施例5

4-(4-クロロ-2-イソプロピル-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(CD177)の合成



10

工程1

S6(400mg)をイソプロチロニトリル(2mL)に溶解させた。HClガスを溶液に40分間バブリングし、溶液を90℃で3時間加熱した。溶媒を減圧濃縮し、残渣をエタノール(40mL)に溶解させた。NaOH(10%、30mL)をエタノール溶液に加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。溶液を室温に冷却し、減圧濃縮した。酢酸エチル(20mL)を加えた後、HCl水溶液を加えてpH = 4~5に設定した。析出物を濾取し、残渣をジエチルエーテルで洗浄してCD171を0.26gで得た。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.05 (s,

1H), 12.00 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (septet, $J = 6.75$ Hz,

1H), 2.26 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.25 (d, $J = 6.80$ Hz, 6H)

【0252】

工程2

CD171(0.26g)をオキシ塩化リン(V)(5mL)と混合し、90℃で6時間加熱した。混合物を減圧濃縮し、過剰の飽和 NaHCO_3 水溶液で中和した。酢酸エチル(30mL)を加え、析出物を濾取した。固体残渣をジエチルエーテルで洗浄してCD177を120mg(収率43%)で得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.52 (s,

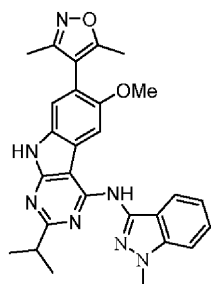
1H), 7.79 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.19 (septet, $J = 6.88$ Hz, 1H), 2.28 (s,

3H), 2.09 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 6.88$ Hz, 6H)

【0253】

実施例6

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号18)の合成



40

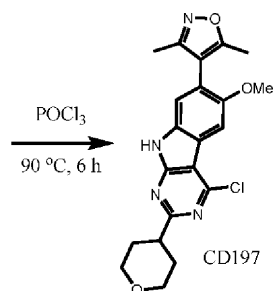
4-(4-クロロ-2-イソプロピル-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(CD177、70mg)および1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(60mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 5滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。次に反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し

50

¹H NMR (300 MHz,

【 0 2 5 4 】

10



20

30

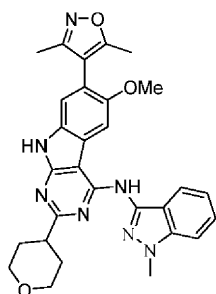
【 0 2 5 5 】

CD188(0.12g)をオキシ塩化リン(V)(10mL)と混合し、90℃で6時間加熱した。混合物を減圧濃縮し、過剰の飽和NaHCO₃水溶液で中和した。酢酸エチル(20mL)を加え、析出物を濾取した。固体残渣をジエチルエーテルで洗浄してCD197を80mg(収率63%)で得た。

【 0 2 5 6 】

40

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号20)の合成



4-(4-クロロ-6-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(CD197、28mg)および1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(60mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。次に反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製して化合物番号21を13mgでCF₃CO₂H塩として得た。

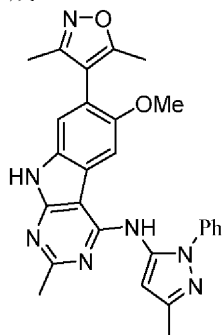
¹H NMR (300 MHz,

MeOD-d₄): 7.93 (d, J = 8.16 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.35 Hz, 1H), 7.64-7.54 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.34-7.24 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 4.08 (dt, J = 6.13, 2.73 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.70-3.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10-1.98 (m, 5H). ESI-MS calculated for C₂₉H₃₀N₇O₃ [M+H]⁺ = 524.24, Observed: 524.50

【 0 2 5 7 】

実施例9

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号1)の合成



S13(68mg)、3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミン(80mg)、NaHCO₃(100mg)、および無水DMSO(3mL)を130℃で終夜加熱した。次に混合物を逆相HPLCで精製して化合物番号1をCF₃CO₂H塩として5mg(収率4%)で得た。

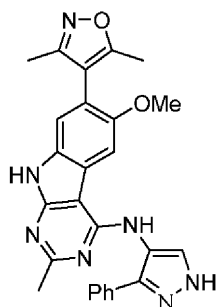
¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): 7.56-7.46 (m, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.42-

7.28 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₂₇H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺ = 480.21; Observed: 480.67

【 0 2 5 8 】

実施例10

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号2)の合成



S13 (70mg)、5-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン (70mg)、NaHCO₃ (100mg)、および無水DMSO (3mL) を130℃で16時間加熱した。次に混合物を逆相HPLCで精製して化合物番号2をCF₃CO₂H塩として3mg (収率3%) で得た。 10

¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): 8.01 (s, 1H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.44 (s, 3H),

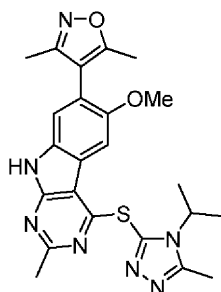
7.42-7.32 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS

calculated for C₂₆H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺ = 466.20; observed: 466.75

【 0 2 5 9 】

実施例11

4-((4-((4-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール (化合物番号3) の合成 20



S13 (68mg)、4-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-チオール (64mg)、およびK₂CO₃ (64mg) を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO (3mL) を加え、反応混合物を130℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水 (1mL) を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号3をトリフルオロ酢酸塩として45mg (収率50%) で得た。 30

¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): 7.70 (s,

1H), 7.42 (s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s,

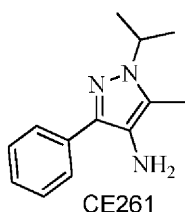
3H), 2.17 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.99 Hz, 6H). ESI-MS calculated for C₂₃H₂₆N₇O₂S

[M+H]⁺ = 464.19; Observed: 464.33 40

【 0 2 6 0 】

実施例12

1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン (CE261 TFA塩) の合成



2-(ヒドロキシイミノ)-1-フェニルブタン-1,3-ジオン(1.3g)およびイソプロピルヒドラジン(500mg)をエタノールに溶解させた。溶液を周囲温度で終夜攪拌した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。酢酸エチルおよび水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。

【0261】

工程2

先の残渣を酢酸(20mL)に溶解させた後、亜鉛末(1.8g)を加えた。混合物を80℃で終夜加熱した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取HPLCで精製して所望の生成物CE261を96mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 7.65-7.57 (m, 2H),

7.54-7.38 (m, 3H), 5.40-5.10 (broad singlet, 2H), 4.61 (septet, $J = 6.63$ Hz, 1H), 2.43

(s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.63$ Hz, 6H). ^{13}C (75 MHz, MeOD- d_4): 145.85, 135.02, 132.56,

130.13, 129.94, 129.17, 108.85, 52.08, 22.61, 8.92. ESI-MS calculated for $\text{C}_3\text{H}_{18}\text{N}_3$

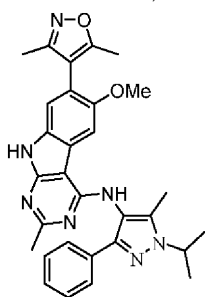
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 216.15$; Observed: 216.50

10

【0262】

実施例13

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号4)の合成



30

S13(70mg)および1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-アミン(70mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号4を38mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 7.80-7.66 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 7.36-7.20 (m, 4H),

4.80-4.60 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.46-2.30 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s,

3H), 1.59 (d, $J = 5.75$ Hz, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.26$;

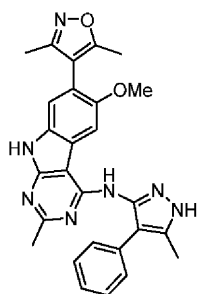
Observed: 522.58

40

【0263】

実施例14

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号5)の合成



S13(70mg)および5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号5を2mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz,

MeOD- d_4): 7.52 (s, 1H), 7.43-7.40 (m, 5H), 7.30 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H),

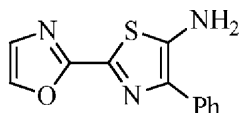
2.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 480.21$; Observed: 480.17

【 0 2 6 4 】

実施例15

2-(オキサゾール-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-アミン(CE267)の合成



CE267

オキサゾール-2-カルボアルデヒド(1g)、硫黄(352mg)、および2-アミノ-2-フェニルアセトニトリル-HCl(1.69g)をエタノール(50mL)中で混合した。トリエチルアミン(2.1mL)を加え、混合物を50℃で1時間加熱した。混合物を周囲温度に冷却し、ヒドロキシルアミン水溶液(水酸化ナトリウムで中和されたヒドロキシルアミン-HCl 1.90g)を加えた。反応液を周囲温度で終夜攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCE267を260 mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.18 (d, $J = 0.77$ Hz, 1H),

7.77-7.71 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 7.65$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 0.76$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.35$

Hz, 1H), 6.50 (s, 1H). ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): 158.32, 150.83, 142.08, 136.92,

136.59, 134.41, 130.56, 130.45, 128.39, 128.23. ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{OS}$

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 244.05$; Observed: 244.42

【 0 2 6 5 】

実施例16

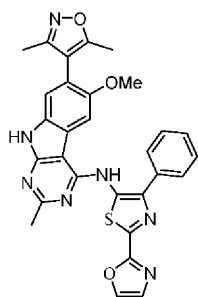
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-アミン(化合物番号6)の合成

10

20

30

40



S13(230mg) および 2-(オキサゾール-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-アミン(260mg)を
イソプロパノール(20mL)に溶解させた。濃HCl 11滴をガラスピペットを通じて加えた。混
合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を
HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号6を8mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

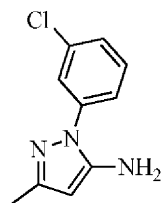
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 12.00 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, J =
7.80 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.62 Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (t, J = 7.33 Hz,
1H), 7.28 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ESI-MS
calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 550.17$; Observed: 550.75

【 0 2 6 6 】

実施例17

20

1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(CE280)の合成



CE280

工程1

(3-クロロフェニル)ヒドラジン(415mg)、3-オキソブタンニトリル(895mg)、および酢酸
ナトリウム(415mg)をエタノール(20mL)に溶解させた。溶液を還流温度で終夜加熱した。
反応混合物を濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。
一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。

30

【 0 2 6 7 】

工程2

先の残渣をメタノールに溶解させ、トリフルオロ酢酸(1mL)を加えた。混合物を周囲温
度で終夜放置した。反応混合物を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で中和した。水層
を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で
濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCE280を0.84gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 7.67-7.61 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 1H), 7.42-7.34

(m, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.22 (s, 3H). ^{13}C

(75 MHz, CDCl_3): 150.16, 145.46, 140.09, 135.27, 130.53, 127.07, 123.88, 121.48,

91.61, 14.11. ESI-MS calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.06$; Observed:

208.33

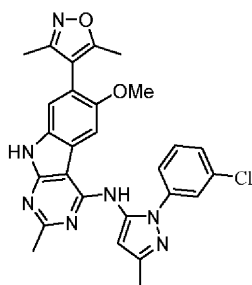
40

【 0 2 6 8 】

実施例18

N-(1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサ
ゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物
番号7)の合成

50



トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(18mg)および2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13(60mg)、1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン(1mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号7を CF_3CO_2H 塩として40mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 7.54-7.49 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H),

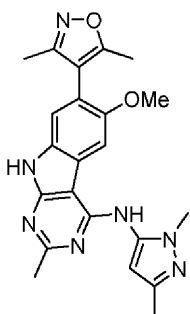
7.43 (s, 1H), 7.42-3.80 (m, 1H), 7.34-2.25 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). ESI-MS calculated for

$C_{27}H_{25}^{35}ClN_7O_2$ $[M+H]^+ = 514.18$; Observed: 514.33

【0269】

実施例19

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号8)の合成



S13(68mg)および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(50mg)から化合物番号7の調製と同じ手順に従って化合物番号8を調製した。化合物番号8を CF_3CO_2H 塩として40mgで単離した。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 7.46 (s,

1H), 7.43 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS calculated for $C_{22}H_{24}N_7O_2$ $[M+H]^+ = 418.20$;

Observed: 418.92

【0270】

実施例20

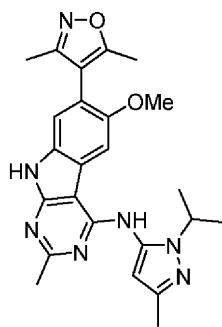
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号9)の合成

10

20

30

40



S13(70mg) および 1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (640mg) から化合物番号7の調製と同じ手順に従って化合物番号9を調製した。化合物番号9を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 26mg で単離した。

10

^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4):

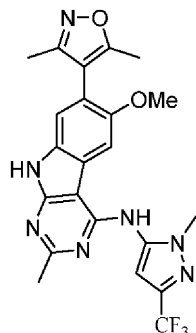
7.45 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.59 (septet, $J = 6.68$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.66$ Hz, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$; Observed: 446.67

【 0 2 7 1 】

実施例21

20

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号21)の合成



30

S13(102mg) および 2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピラゾール-3-アミン (100mg) から化合物番号7の調製と同じ手順に従って化合物番号21を調製した。化合物番号21を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 29mg で単離した。

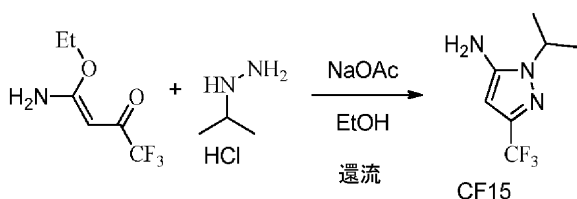
^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4): 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.17$, Observed: 472.33

40

【 0 2 7 2 】

実施例22

1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミンの合成



(E)-4-アミノ-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロ-ブタ-3-エン-2-オン (1.0g)、イソプロピルヒドラジン-HCl (1.21g)、および酢酸ナトリウム (1.4g) を丸底フラスコ中で混合した

50

。エタノール(20mL)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させた後、水で抽出した。有機層を収集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾去し、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。残渣(1.12g)をさらに精製せずに使用した。

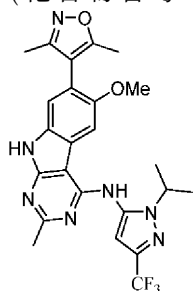
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

5.79 (s, 1H), 4.37 (septet, $J = 6.67$ Hz, 1H), 1.47 (d, $J = 6.67$ Hz, 6H). ESI-MS

calculated for $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 194.09$, Observed: 194.17

【 0 2 7 3 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号22)の合成



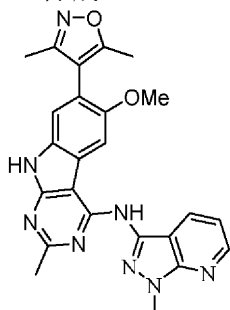
S13(102mg)および1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(174mg)から化合物番号7の調製と同じ手順に従って化合物番号22を調製した。化合物番号22を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として60mgで単離した。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4): 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.65 (septet, $J = 6.60$ Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 1.51 (d, $J = 6.67$ Hz, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 500.20$, Observed: 500.42

【 0 2 7 4 】

実施例23

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号10)の合成



S13(68mg)および1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-アミン(60mg)から化合物番号7の調製と同じ手順に従って化合物番号10を調製した。化合物番号10を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として32mgで単離した。

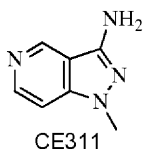
^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4):

8.65 (d, $J = 3.99$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 8.15$ Hz, 1H), 7.89, 7.48, 7.31 (dd, $J = 8.08, 4.55$ Hz, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.19$; Observed: 455.50

【 0 2 7 5 】

実施例24

1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(CE311)の合成



4-クロロニコチノニトリル(500mg)およびメチルヒドラジン(828mg)をエタノール(20mL)に溶解させた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣(CE311 187mg)を次の工程に直接使用した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.85 (d, $J = 1.01$ Hz,

1H), 8.31 (d, $J = 6.11$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 6.12, 1.06$ Hz, 1H), 4.50-4.20 (br, 2H),

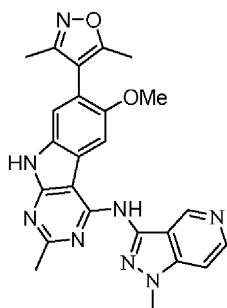
3.81 (s, 3H). ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 147.93, 144.54, 143.98, 143.70, 112.55, 103.50,

34.88. ESI-MS calculated for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 149.08$; Observed: 149.50

【 0 2 7 6 】

実施例25

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号11)の合成



S13(70mg)および1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-アミン(60mg)から化合物番号7の調製と同じ手順に従って化合物番号11を調製した。化合物番号11を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として47mgで単離した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

9.71 (s, 1H), 8.46 (d, $J = 6.97$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 7.00$ Hz, 1H), 7.38 (s,

1H), 4.23 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ESI-MS

calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.19$

【 0 2 7 7 】

実施例26

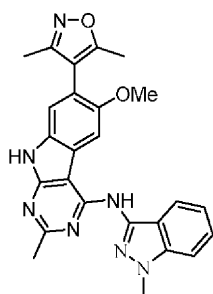
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インドゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号12)の合成

10

20

30

40



S13(90mg) および1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(90mg)をイソプロパノール(30mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号12を60mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

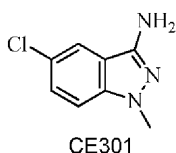
¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d₄): 8.44 (d, J = 7.88 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.62 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 7.63 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.55 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺ = 454.20; Observed: 454.42

【 0 2 7 8 】

実施例27

5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(CE301)の合成



5-クロロ-2-フルオロベンズニトリル(600mg)およびメチルヒドラジン(1.1mL)をエタノール(20mL)に溶解させた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルと水との間で分配した。水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣(CE301 717mg)を次の工程に直接使用した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.48 (s, 1H), 7.26 (dd,

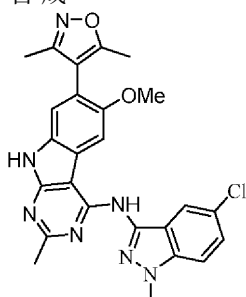
J = 8.86, 1.63 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.89 Hz, 1H), 4.20-3.90 (br, 2H), 3.82 (s, 3H). ESI-

MS calculated for C₈H₉ClN₃ [M+H]⁺ = 182.05; Observed: 182.67

【 0 2 7 9 】

実施例28

N-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号13)の合成



S13(70mg) および5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-アミン(100mg)をイソプロパノ

ール(5mL)に溶解させた。濃HCl 5滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号13を18mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300

MHz, MeOD-d₄): 7.92 (s, 2H), 7.69 (d, J = 9.01 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.01 Hz, 1H),

7.48 (s, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS

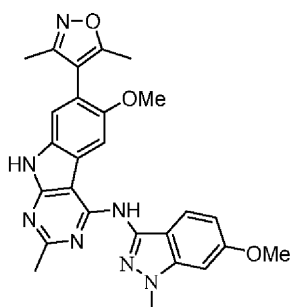
calculated for C₂₅H₂₃³⁵ClN₇O₂ [M+H]⁺ = 488.16; Observed: 488.58

【 0 2 8 0 】

10

実施例29

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号19)の合成



20

S13(68mg)および1-メチル-6-メトキシ-1H-インダゾール-3-アミン(80mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 6滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。次に反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製して化合物番号19を24mgでCF₃CO₂H塩として得た。

^1H NMR (300 MHz,

MeOD-d₄): 7.89 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.92 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.95 Hz,

1H), 6.92 (dd, J = 8.86, 2.13 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.77 (s,

30

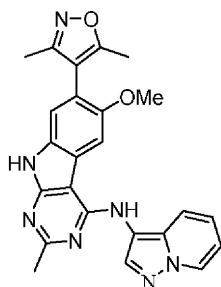
3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₂₆H₂₆N₇O₃ [M+H]⁺ = 484.21,

Observed: 484.75

【 0 2 8 1 】

実施例30

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号14)の合成



40

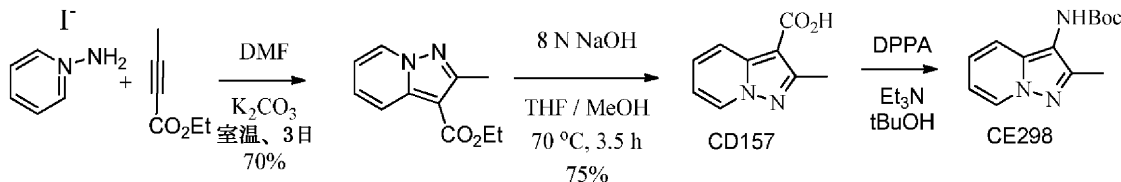
S13(68mg)およびピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン(84mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 5滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号14を55mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 8.67 (d, $J = 7.06$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10-7.80 (br, 1H), 7.68 (d, $J = 8.99$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43-7.33 (m, 1H), 7.06 (t, $J = 6.79$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.18$; Observed: 440.18

【0282】

実施例31

tert-ブチル (2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート (CE298) の合成



工程1

ヨウ化1-アミノピリジニウム (10g)、ブタ-2-イン酸エチル (6.05g)、炭酸カリウム (7.45 g) を無水DMF (50mL) 中で混合した。反応混合物を周囲温度で3日間攪拌した。水 (100mL)、酢酸エチル (100mL)、およびヘキサン (100mL) の混合物を加え、生成物を濾取した。濾過ケーキを酢酸エチル:ヘキサン = 1:1 の混合物で洗浄してエチル 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート 6.4g (収率70%) を得た。

【0283】

工程2

エチル 2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキシレート 6.4g をメタノール (40mL) および THF (40mL) の混合物に溶解させた。この混合物に 8N NaOH (20mL) を加え、混合物を還流温度 70°C で終夜加熱した。反応混合物の酸-塩基ワークアップによって CD157 を 4.1g (収率75%) で得て、これをさらに精製せずに使用した。

【0284】

工程3

CD157 (350mg) および トリエチルアミン (0.5mL) を tert-ブタノール (5mL) に溶解させた。ジフェニルホスホリルアジド (DPPA, 0.65mL) をシリンジを通じて加えた。反応混合物を周囲温度で終夜攪拌した後、還流温度で24時間加熱した。次に反応混合物を濾過し、tert-ブタノールで洗浄した。混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して CE298 を 116mg で得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.19 (d, $J = 6.77$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 7.99$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.68$ Hz, 1H), 6.58 (t, $J = 6.68$ Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.48 (s, 9H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248.14$; Observed: 248.00

【0285】

実施例32

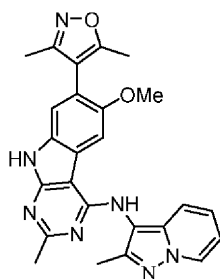
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号15) の合成

10

20

30

40



CE298(116mg)およびトリエチルシラン(0.1mL)をジクロロメタン(4mL)に溶解させた。トリフルオロ酢酸(6mL)を加え、混合物を周囲温度で3時間攪拌した。次に揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。S13(70mg)およびイソプロパノール(5mL)を加えた後、濃HCl 6滴を加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号15を93mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 8.56 (d, J = 6.96 Hz, 1H), 8.25

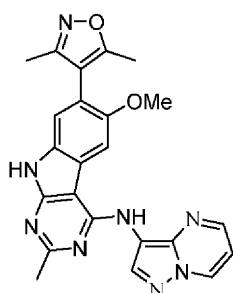
(broad singlet, 1H), 7.57 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.40-7.30 (m, 1H), 6.99 (t, J = 6.74 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-

MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 454.20$; Observed: 454.42

【 0 2 8 6 】

実施例33

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号16)の合成



S13(120mg)およびピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-アミン(60mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 6滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号16を33mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

^1H NMR (300 MHz,

MeOD- d_4): 9.07 (dd, J = 7.16, 1.64 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 4.20, 1.69 Hz, 1H), 8.47 (s,

1H), 8.07 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 7.20, 4.17 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.59 (s,

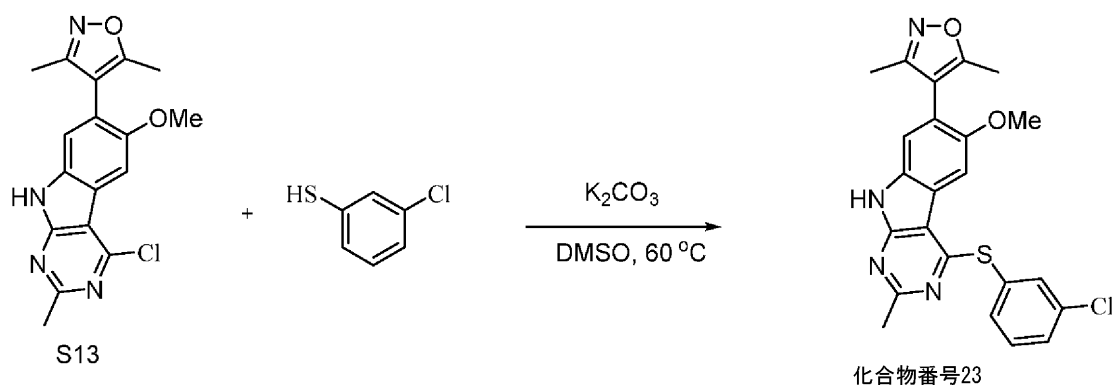
3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 441.18$;

Observed: 441.67

【 0 2 8 7 】

実施例34

4-(4-((3-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(化合物番号23)の合成



10

S13(68mg)、3-クロロベンゼンチオール(85mg)、およびK₂CO₃(64mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号23をトリフルオロ酢酸塩として38mgで得た。

ESI-MS

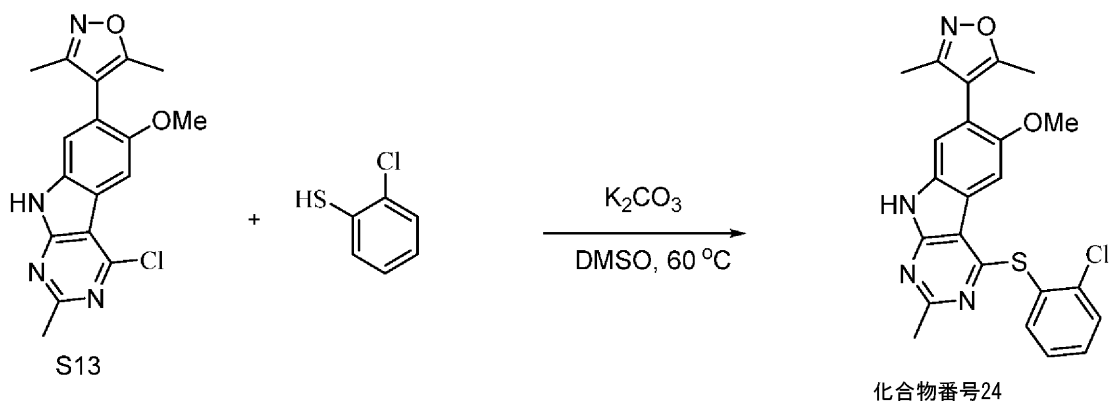
calculated for C₂₃H₂₀ClN₄O₂S [M+H]⁺ = 451.09; Observed: 451.23. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.77-7.71 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

20

【 0 2 8 8 】

実施例35

4-(4-((2-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(化合物番号24)の合成



30

S13(68mg)、2-クロロベンゼンチオール(85mg)、およびK₂CO₃(64mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号24をトリフルオロ酢酸塩として44mgで得た。

ESI-MS

calculated for C₂₃H₂₀ClN₄O₂S [M+H]⁺ = 451.09; Observed: 451.13. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.74 (s, 1H), 7.69 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

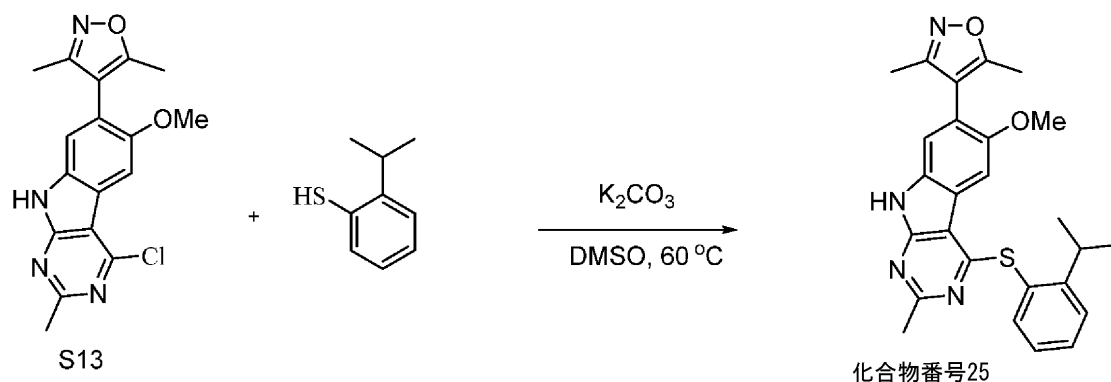
40

【 0 2 8 9 】

実施例36

4-(4-((2-イソプロピルフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(化合物番号25)の合成

50



10

S13(68mg)、2-イソプロピルベンゼンチオール(85mg)、および K_2CO_3 (64mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号25をトリフルオロ酢酸塩として40mgで得た。

ESI-MS

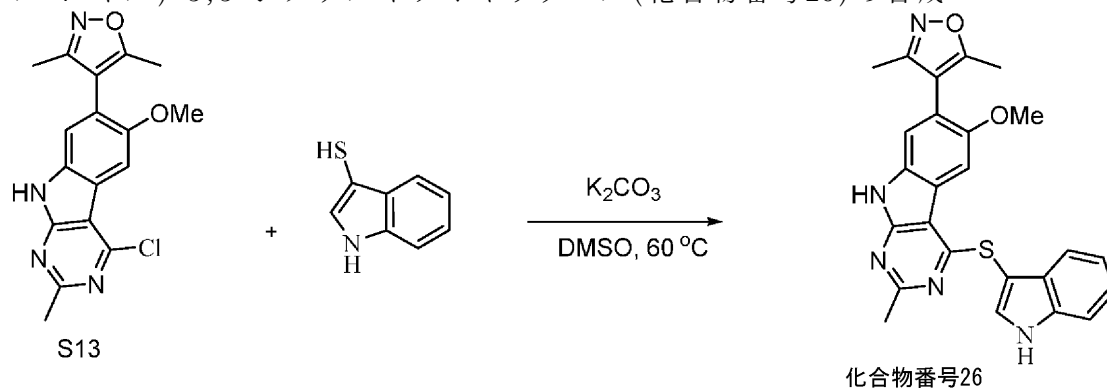
calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.18$; Observed: 459.25. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.83 (s, 1H), 7.65 – 7.59 (m, 1H), 7.57 – 7.48 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.28 (ddd, $J = 7.8, 6.2, 2.7$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.52 (dt, $J = 13.8, 6.8$ Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

20

【 0 2 9 0 】

実施例37

4-(4-((1H-インドール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(化合物番号26)の合成



30

S13(68mg)、3-メルカプトインドール(90mg)、および K_2CO_3 (64mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号26をトリフルオロ酢酸塩として30mgで得た。

ESI-MS

calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.14$; Observed: 456.25. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.08 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.20 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

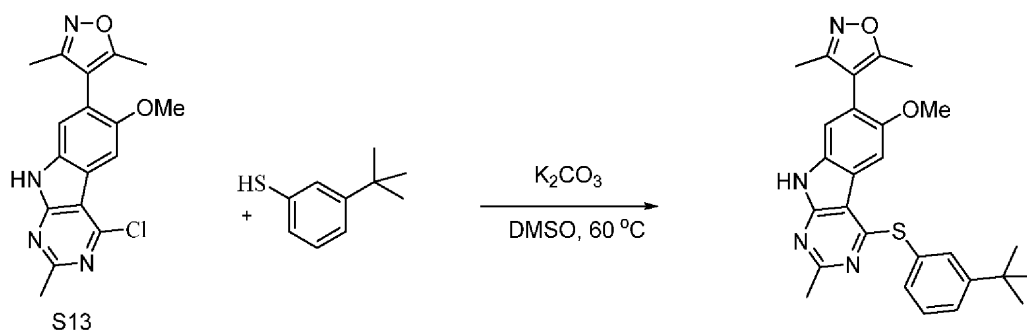
40

【 0 2 9 1 】

実施例38

4-(4-((3-(tert-ブチル)フェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(化合物番号27)の合成

50



S13(68mg)、3-tert-ブチルチオフェノール(90mg)、および K_2CO_3 (64mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号27をトリフルオロ酢酸塩として40mgで得た。

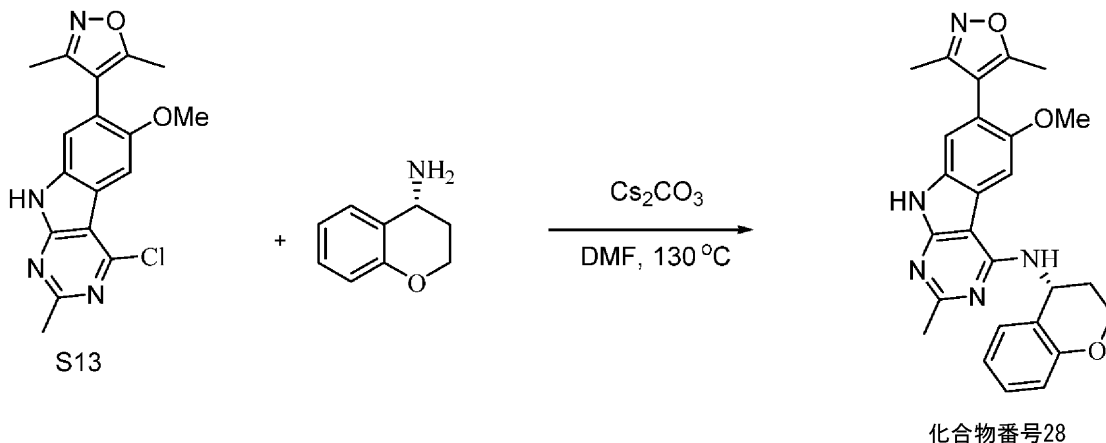
ESI-MS

calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 473.20$; Observed: 473.44. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.17 (s, 1H), 7.84 – 7.29 (m, 6H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (s, 9H)

【 0 2 9 2 】

実施例39

(R)-N-(クロマン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号28)の合成



S13(68mg)、(R)-クロマン-4-イルアミン(75mg)、および Cs_2CO_3 (244mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号28をトリフルオロ酢酸塩として1.5mgで得た。ESI-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_3$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 456.20$; 実測値: 456.44。

【 0 2 9 3 】

実施例40

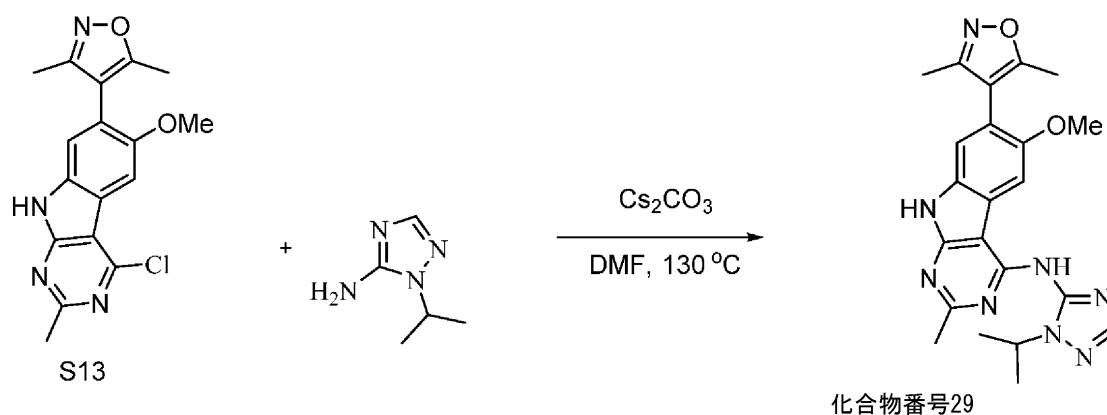
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号29)の合成

10

20

30

40



10

S13(68mg)、1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-アミン(75mg)、およびCs₂CO₃(244mg)を丸底フラスコ中で混合した。無水DMSO(3mL)を加え、反応混合物を60℃で終夜加熱した。次に反応液を周囲温度に冷却し、水(1mL)を加えた。混合物を逆相HPLCで精製して所望の生成物である化合物番号29をトリフルオロ酢酸塩として4mgで得た。

ESI-MS calculated for C₂₂H₂₅N₈O₂ [M+H]⁺ = 433.21; Observed: 433.32. ¹H

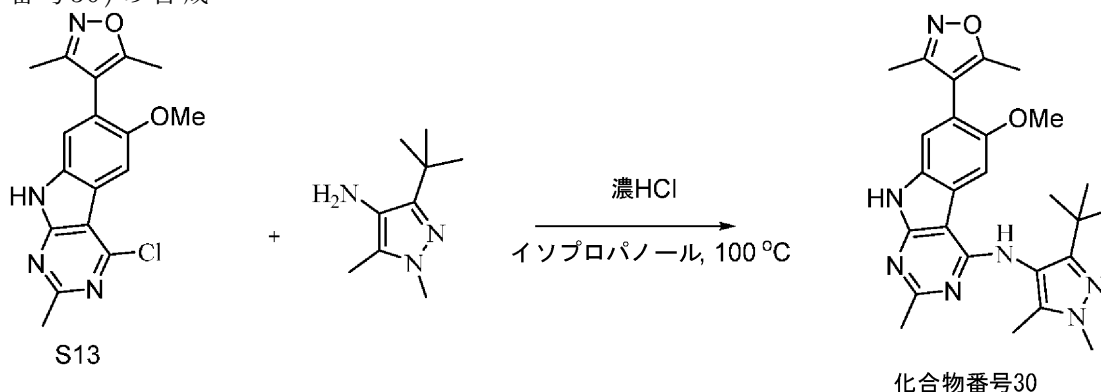
NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.24 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.07 (dt, *J* = 13.3, 6.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H)

20

【 0 2 9 4 】

実施例41

N-(3-(*tert*-ブチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-*b*]インドール-4-アミン(化合物番号30)の合成



30

S13(70mg)および3-*tert*-ブチル-1,5-ジメチルピラゾール-4-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号30を30mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。NaHCO₃水溶液を化合物に加え、混合物を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去して固体を得た。

40

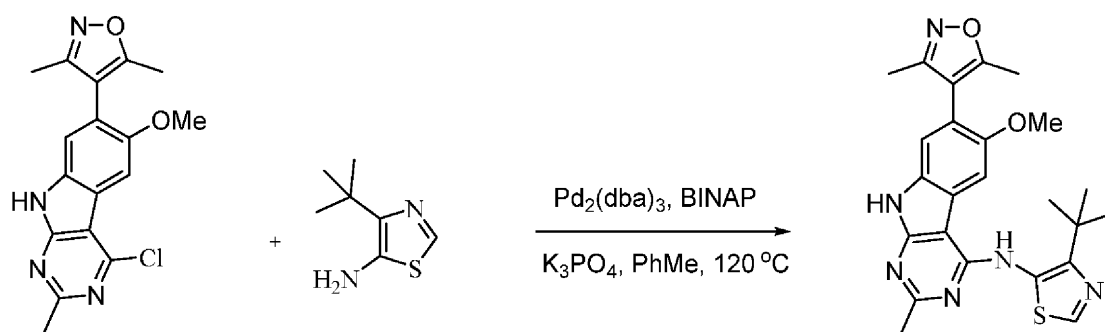
ESI-MS calculated

for C₂₆H₃₂N₇O₂ [M+H]⁺ = 474.26; Observed: 474.44. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.97 (brs, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.88 (brs, 3H), 3.80 (brs, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.36 (s, 9H)

【 0 2 9 5 】

50

4-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チアゾール-5-アミン(化合物番号33)の合成



S13

化合物番号33

10

Pd₂(dba)₃ (18mg) およびBINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、4-tert-ブチル-1,3-チアゾール-5-アミン (84mg)、K₃PO₄ (130mg)、およびトルエン (1mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号33をCF₃CO₂H塩として4mgで得た。

ESI-MS calculated

for C₂₄H₂₇N₆O₂S [M+H]⁺ = 463.19; Observed: 463.25. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ

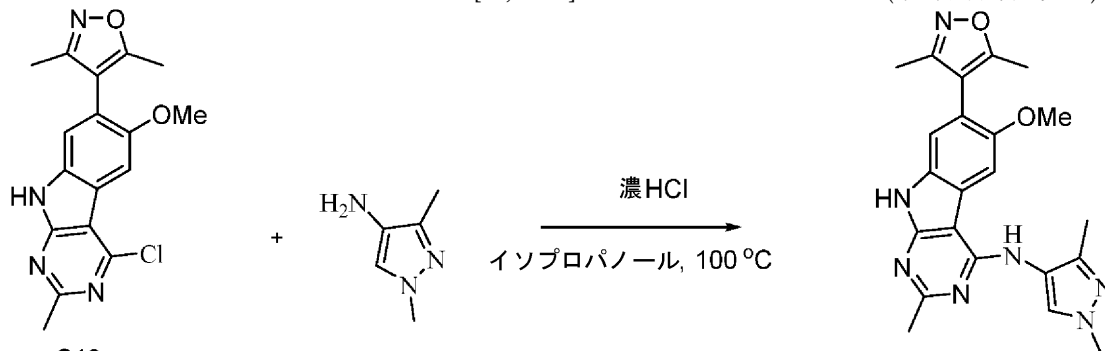
9.02 (s, 1H), 7.76 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.46 (s, 9H)

20

【 0 2 9 8 】

実施例45

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号34) の合成



S13

化合物番号34

30

S13 (70mg) および1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミン (88mg) をイソプロパノール (5mL) に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号34を30mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

40

ESI-MS calculated for

C₂₂H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺ = 418.19; Observed: 418.45. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ

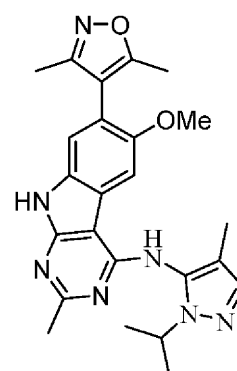
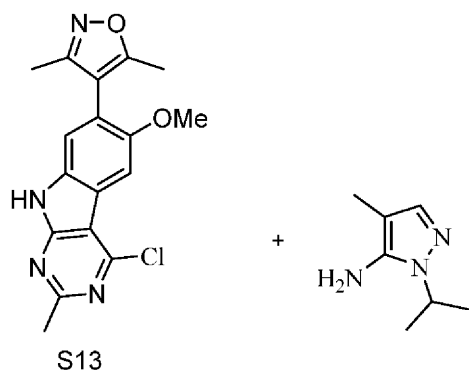
8.0-7.7 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

【 0 2 9 9 】

実施例46

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号35) の合成

50



化合物番号37

10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (1mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 37 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 2mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$; Observed: 446.44. ^1H NMR (300

MHz, MeOD) δ 7.57 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.07 (brs, 1H), 4.64 (dt, $J = 13.2, 6.7$ Hz,

1H), 3.84 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.48 (d, $J = 6.7$

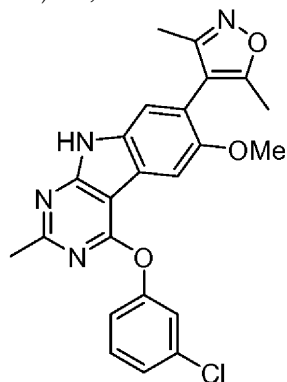
Hz, 6H)

20

【 0 3 0 2 】

実施例 49

4-(4-(3-クロロフェノキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール (化合物番号 95) の合成



30

S13 (50mg, 0.146mmol)、3-クロロフェノール (38mg, 0.292mmol)、および炭酸カリウム (61mg, 0.438mmol) を DMSO (2mL) に溶解させ、90°C に加熱した。一晩過ぎた後、反応液を室温に冷却し、ブラインを加え、得られた溶液を酢酸エチルで抽出した。一緒にした酢酸エチル抽出物を水で 2 回、ブラインで 1 回洗浄し、酢酸エチルを回転蒸発により除去した。得られた油状物を分取 HPLC で精製し、凍結乾燥させて標記化合物の TFA 塩を粉末として得た。

40

^1H -NMR (300 MHz, CD_3OD) δ

ppm 7.66 (s, 1H), 7.53-7.26 (m, 5H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s,

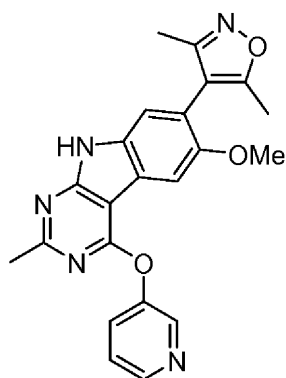
3H); ESI-MS m/z 435.25 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 3 0 3 】

実施例 50

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール (化合物番号 96) の合成

50



10

化合物番号95の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

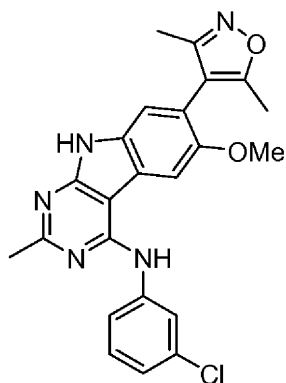
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, $J = 5.52$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 5.12, 8.36$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI-MS m/z 402.58 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

【 0 3 0 4 】

実施例51

N-(3-クロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号97)の合成

20



30

S13(100mg、0.292mmol)および3-クロロアニリン(82mg、0.642mmol)のイソプロパノール(3mL)溶液に濃塩酸(5滴)を加えた。終夜還流後、反応液を冷却し、溶媒をロータリーエバポレーターで除去し、粗生成物を分取HPLCで精製し、凍結乾燥させて標記化合物のTFA塩を粉末として得た。

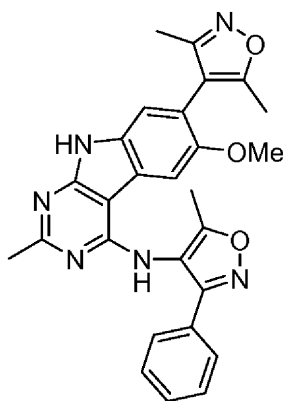
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.69-7.66 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (dt, $J = 1.92, 7.06$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI-MS m/z 434.42 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

40

【 0 3 0 5 】

実施例52

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-アミン(化合物番号98)の合成



10

化合物番号97の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.09-7.91 (m, 1H),

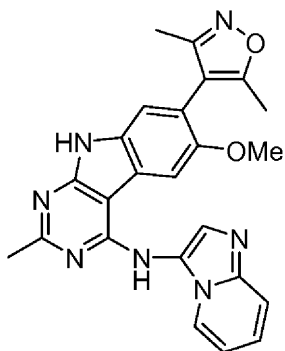
7.77-7.67 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.44-7.34 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI-MS m/z 481.50 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 3 0 6 】

実施例53

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号99)の合成

20



30

化合物番号97の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.58 (dt, $J = 0.95$.

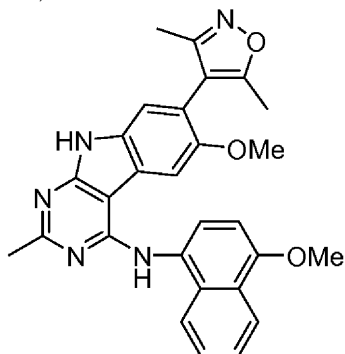
6.88 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 3H), 7.53 (td, $J = 1.89$, 6.40 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI-MS m/z 440.67 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 3 0 7 】

実施例54

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号100)の合成

40



50

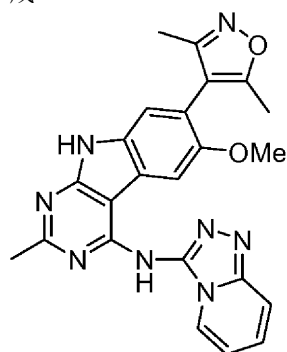
化合物番号97の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.44-8.38 (m, 1H),
8.04-7.98 (m, 1H), 7.68-7.58 (m, 3H), 7.49-7.31 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (d, $J = 8.26$
Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI-MS m/z
480.58 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 3 0 8 】

実施例55

N-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号101)の合成



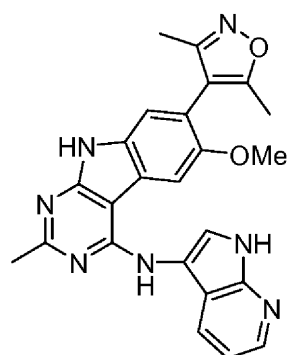
化合物番号95の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.73 (d, $J = 6.56$ Hz,
1H), 8.05 (s, 1H), 7.97-7.82 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.35
(s, 3H), 2.19 (s, 3H); ESI-MS m/z 441.58 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 3 0 9 】

実施例56

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号102)の合成



化合物番号97の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.40 (d, $J = 4.31$ Hz,
1H), 8.14 (dd, $J = 1.35, 7.94$, 1H), 7.97-7.78 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30
(dd, $J = 4.94, 7.95$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI-
MS m/z 440.33 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

【 0 3 1 0 】

実施例57

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]

10

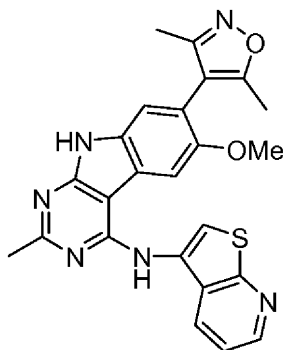
20

30

40

50

]インドール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミン(化合物番号103)の合成



10

化合物番号97の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

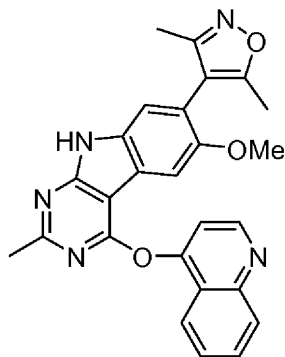
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.68 (dd, $J = 1.44$, 4.64 Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 1.50$, 8.17 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 4.67$, 8.16 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI-MS m/z 457.50 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0311】

実施例58

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(化合物番号104)の合成

20



30

化合物番号95の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

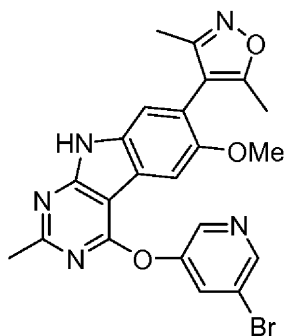
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD and 10% CDCl_3) δ ppm 9.12 (d, $J = 6.26$ Hz, 1H), 8.69 (d, $J = 8.71$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.83$ Hz, 1H), 8.23-8.14 (m, 1H), 8.04-7.96 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI-MS m/z 452.67 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【0312】

実施例59

4-(4-(5-ブロモピリジン-3-イルオキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(化合物番号105)の合成

40



化合物番号95の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD and 10% CDCl_3) δ ppm

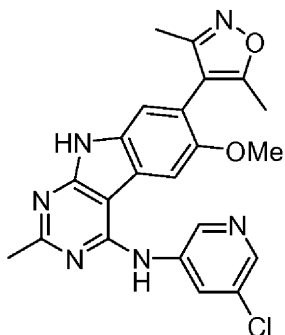
8.64-8.60 (m, 2H), 8.13 (t, $J = 2.18$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI-MS m/z 480.25 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 3 1 3 】

実施例60

N-(5-クロロピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号106)の合成

20



化合物番号97の調製に関する記載と同様にして標記化合物を調製した。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.86 (d, $J = 1.88$ Hz,

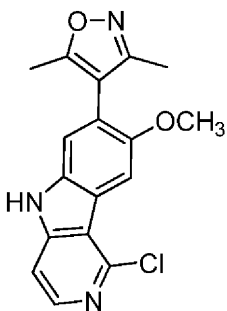
1H), 8.52 (s, 1H), 8.31 (t, $J = 2.10$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); ESI-MS m/z 435.33 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【 0 3 1 4 】

実施例61

4-(1-クロロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(RX3)の合成

40



7-ブromo-1-クロロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール(157mg、0.5mmol)、3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル(655mg、2.0mmol)、および K_2CO_3 (345mg、2.5mmol)をDME/ H_2O (50mL/25mL)系に溶解させた。次に減圧し、 N_2 を再充填した。その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)を加え、続いて減圧し、N

50

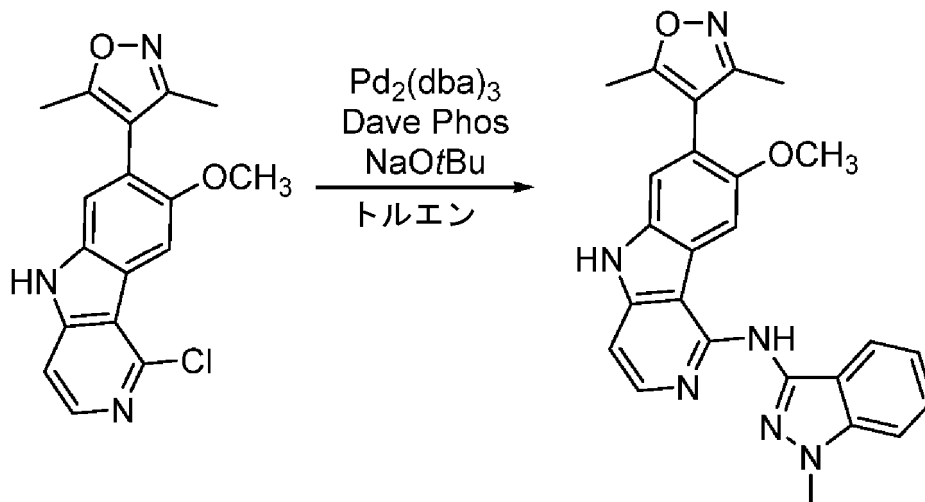
2を再充填した。反応混合物を還流温度に終夜加熱し、室温に冷却された時点でそれをEtOAcで抽出し、一緒にした有機画分を濃縮した後、分取HPLCで精製した。24時間凍結乾燥した後、標記化合物57mg(34.6%)を淡黄色粉末として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4) δ

8.26 (d, 1H, $J=6.0$ Hz), 8.09 (s, 1H), 7.60 (d, 1H, $J=6.3$ Hz), 7.49 (s, 1H), 3.98 (s, 3H),

2.63 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculated = 328.77; found = 328.83

【 0 3 1 5 】

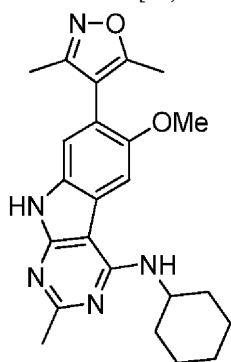


4-(1-クロロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールおよび1-メチル-1H-インダゾール-3-アミンから化合物番号255の調製と同じ方法に従って7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミンを合成することができる。

【 0 3 1 6 】

実施例62

N-シクロヘキシル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号112)の合成



丸底フラスコ中にS13(70mg)、 NaHCO_3 (84mg)、および無水DMSO(3mL)を加えた。続いてシクロヘキシルアミン(0.1mL)をシリンジを通じて加え、混合物を120℃で終夜加熱した。次に反応混合物を逆相HPLCで精製して標記生成物トリフルオロ酢酸塩として32mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.50-4.30

(m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98-

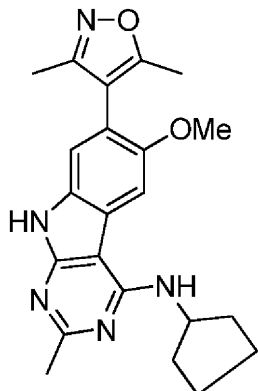
1.84 (m, 2H), 1.84-1.60 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 2H), 1.40-1.20 (m, 1H). ESI-MS

calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 406.22; Observed: 406.42

【0317】

実施例63

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号113)の合成



10

丸底フラスコ中にS13(68mg)、NaHCO₃(100mg)、および無水DMSO(3mL)を加えた。続いてシクロペンチルアミン(0.1mL)をシリンジを通じて加え、混合物を120℃で終夜加熱した。次に反応混合物を逆相HPLCで精製して標記生成物トリフルオロ酢酸塩として60mgで得た。

¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): 8.02 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.86-4.70

20

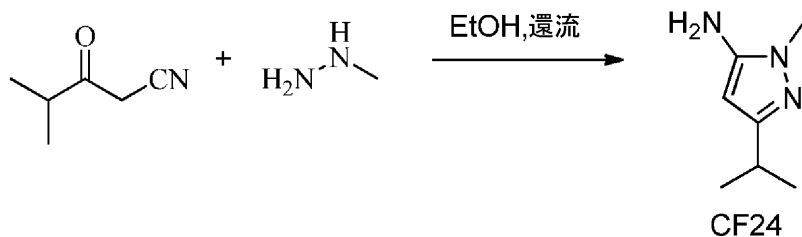
(m, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.32-2.18(m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.00-

1.70 (m, 6H). ESI-MS calculated for C₂₂H₂₆N₅O₂ [M+H]⁺ = 392.21; Observed: 392.25

【0318】

実施例64

3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(CF24)の合成



30

4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(1g)をエタノール(30mL)に溶解させた。メチルヒドラジン(26mL)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を0.98gで得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.37 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.43 (br, s, 1H), 2.83

40

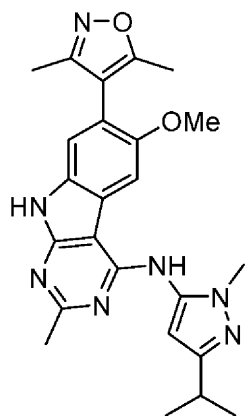
(septet, J = 6.89 Hz, 1H), 1.21 (d, J = 6.93 Hz, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃):

158.17, 144.75, 88.24, 34.18, 28.35, 23.10. ESI-MS calculated for C₇H₁₄N₃ [M+H]⁺ =

140.12, Observed: 140.33

【0319】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号65)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol) および BINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg、0.3 mmol)、3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン (5mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号65を49mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300

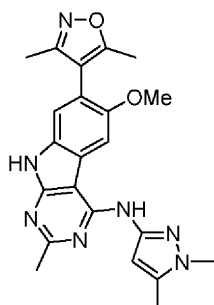
20

MHz, MeOD-d_4): 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.97 (septet, $J = 6.92$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.28 (d, $J = 6.95$ Hz, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$, Observed: 446.42

【 0 3 2 0 】

実施例65

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号115) の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol) および BINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg、0.3 mmol)、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (70mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン (5mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号115を31mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

40

^1H NMR (300 MHz,

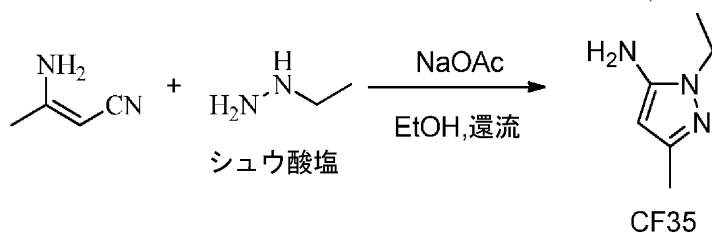
MeOD-d_4): 8.24 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.20$, Observed: 418.50

【 0 3 2 1 】

50

実施例66

1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(CF35)の合成



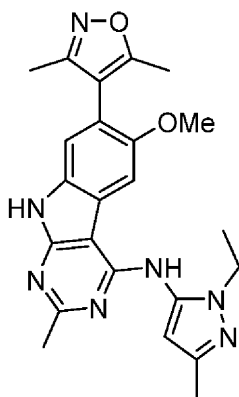
3-アミノクロトニトリル(2.0g、24.3mmol)をエタノール(40mL)に溶解させた。エチルヒドラジンシユウ酸塩(5g、33.3mmol)および酢酸ナトリウム(6g、73mmol)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を1.277gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.34 (s, 1H), 3.91 (q, $J = 7.26$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.36 (t, $J = 7.26$ Hz, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 126.10$,

Observed: 126.33

【0 3 2 2】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号116)の合成



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol)およびBINAP(37mg、0.06mmol)を無水トルエン(5mL)中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13(102mg、0.3mmol)、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(75mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン(5mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号116を19mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

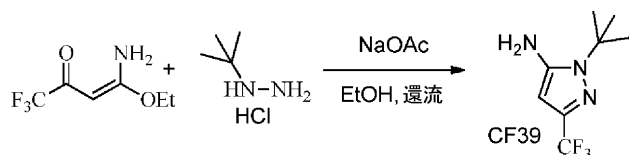
 ^1H NMR (300 MHz,

MeOD-d_4): 7.45 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.22$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.44 (t, $J = 7.23$ Hz, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.21$, Observed: 432.92

【0 3 2 3】

実施例67

1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(CF39)の合成



(E)-4-アミノ-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン(2g、10.9mmol)をエタノール(40mL)に溶解させた。tert-ブチルヒドラジン-HCl塩(2.74g、22mmol)および酢酸ナトリウム(2.71g、33mmol)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を1.0gで得た。

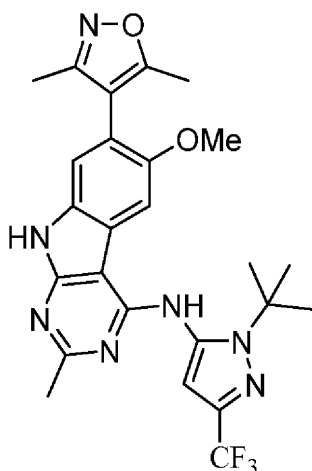
10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.77 (s, 1H), 1.59 (s, 9H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.11$, Observed: 208.42

【0324】

N-(1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号117)の合成



20

30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol)およびBINAP(37mg、0.06mmol)を無水トルエン(5mL)中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13(102mg、0.3mmol)、1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(120mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン(5mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号117を10mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4): 7.44 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 3.87 (s, 3H),

2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.71 (s, 3H). ESI-MS calculated for

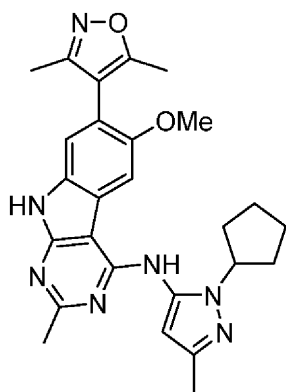
40

$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.22$, Observed: 514.17

【0325】

実施例68

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号118)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol) および BINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg、0.3 mmol)、1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (100mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン (5mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号118を60mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR

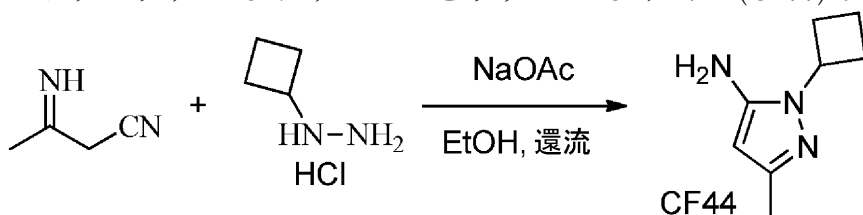
(300 MHz, MeOD-d_4): 7.44 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.69 (quintet, $J = 7.95$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.25$, Observed: 472.42

20

【0326】

実施例69

1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF44) の合成



30

3-アミノクロトニトリル (670mg、8.16mmol) をエタノール (40mL) に溶解させた。シクロブチルヒドラジン-HCl塩 (1g、8.16mmol) および酢酸ナトリウム (1.6g、20mmol) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して所望の生成物を100mgで得た。

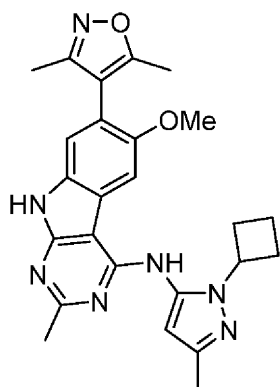
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.31 (s, 1H), 4.60-4.40 (m, 1H), 3.50 (br, 2H, NH_2),

40

2.80-2.50 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 152.12$, Observed: 152.08

【0327】

N-(1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号119) の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol) および BINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg、0.3 mmol)、1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (100mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212 mg、1.0mmol)、および無水トルエン (5mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号119を58mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d_4): 7.45 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.90-4.70 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$,

20

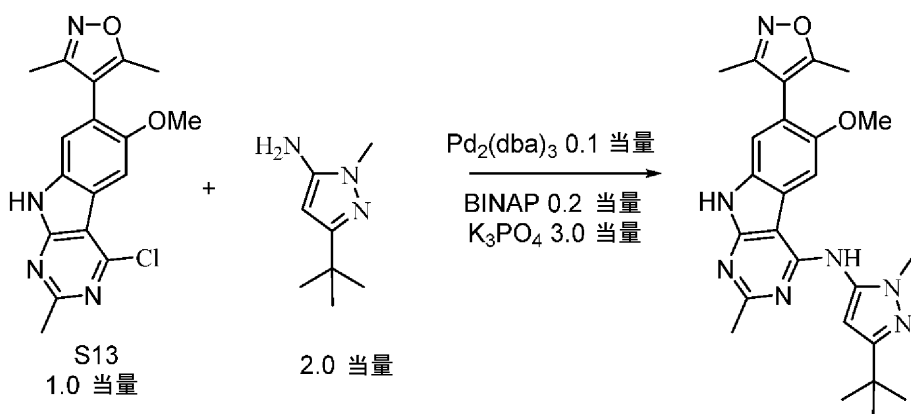
Observed: 548.58

【0328】

実施例70

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号120) の合成

30



40

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol) および BINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg、0.3 mmol)、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (100mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212 mg、1.0mmol)、および無水トルエン (4mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号120を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として49mgで得た。

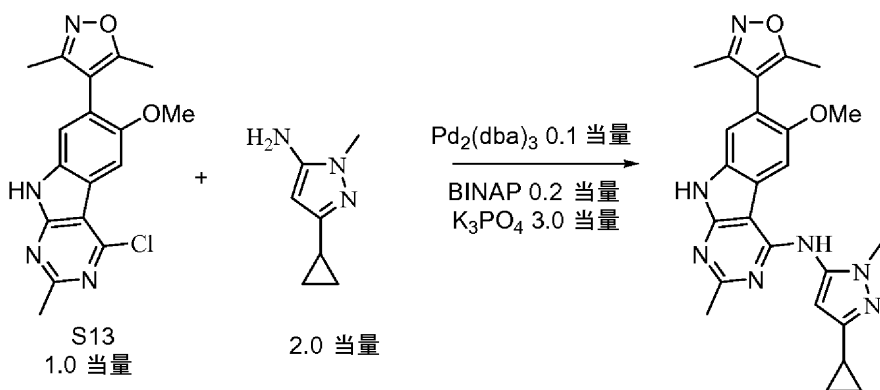
¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d₄): 7.45 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). ESI-MS calculated for C₂₅H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺ = 460.25, Observed: 460.33

【 0 3 2 9 】

実施例71

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号121)の合成



Pd₂(dba)₃ (27mg、0.03mmol) およびBINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg、0.3 mmol)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (90mg、0.6mmol)、K₃PO₄ (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン (4mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト (登録商標) パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号121をCF₃CO₂H塩として49mgで得た。

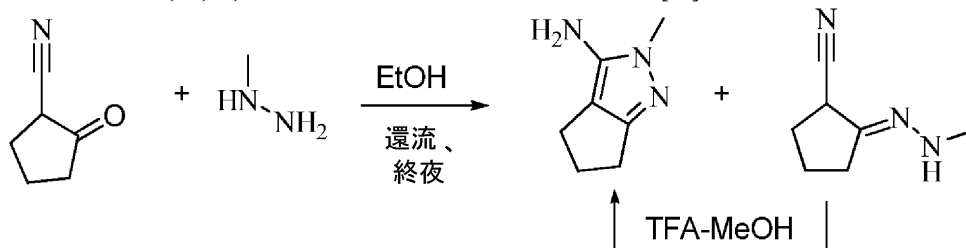
¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d₄): 7.45 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.76-0.68 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₄H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺ = 444.21, Observed: 444.33

【 0 3 3 0 】

実施例72

2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミンの合成



2-オキシシクロペンタンカルボニトリル (1.5g、14mmol) をエタノール (30mL) に溶解させた。メチルヒドラジン (3.0mL、56mmol) をシリンジを通じて加え、反応混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。酢酸エチルおよび水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし

$$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_3 [\text{M}+\text{H}]^+ = 138.10, \text{ Observed: } 138.08$$

10

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ-[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号122)の合成



30

ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444.21$, Observed: 444.42

实施例73

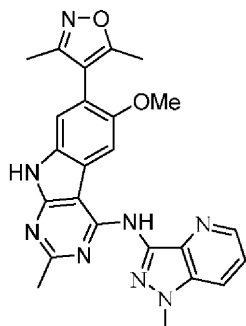
40

3-フルオロ-2-ピリジンカルボニトリル(1.5g、12.3mmol)をエタノール(30mL)に溶解させた。メチルヒドラジン(2.63mL、50mmol)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣(1.28g)をさらに精製せずに次の工程に直接使用した。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 8.37 (d, $J = 4.33$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 7.28-7.20 (m, 1H), 4.40 (br, 2H, NH_2), 3.84 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 149.08$, Observed: 149.08

【0333】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号123)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg, 0.03mmol) および BINAP (37mg, 0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (102mg, 0.3 mmol)、1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-アミン (90mg, 0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg, 1.0mmol)、および無水トルエン (5mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号123を27.9mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

20

^1H NMR

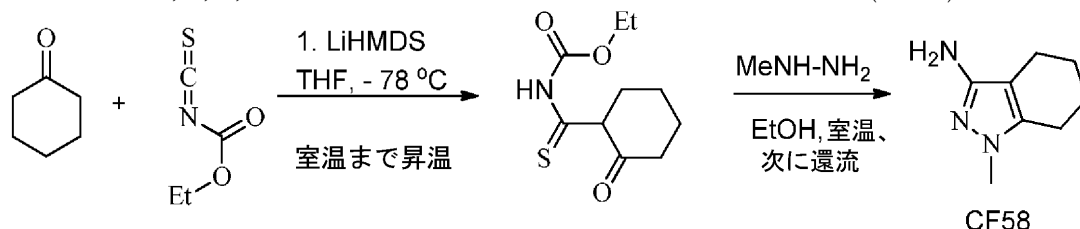
(300 MHz, MeOD-d_4): 8.69 (d, $J = 3.63$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 8.69, 0.79$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.67 (dd, $J = 8.74, 4.41$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 455.19$, Observed: 455.42

30

【0334】

実施例74

1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-アミン (CF58) の合成



40

工程1

LiHMDS (THF中1.0M、10mL) を -78°C に10分間冷却した。シクロヘキサノン (0.52mL、5.0mmol) をシリンジを通じて加え、混合物を -78°C で10分間攪拌した。エトキシカルボニルイソチオシアネート (0.60mL、5.0mmol) をシリンジを通じて加え、反応液を -78°C で3時間攪拌した後、周囲温度に終夜昇温させた。次に水を加え、水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣を精製せずに使用した。

【0335】

工程2

50

工程1の残渣をエタノールに溶解させ、メチルヒドラジン(0.8mL、16mmol)をシリンジを通じて加えた。溶液を周囲温度で6時間攪拌した後、還流温度で終夜加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。酢酸エチルおよび水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を0.22gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.50 (s, 3H),

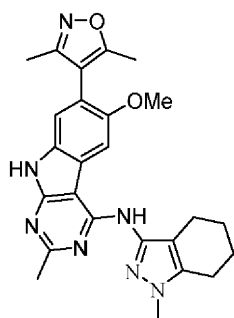
2.43 (t, $J = 5.87$ Hz, 2H), 2.26 (t, $J = 5.76$ Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H). ESI-MS

calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 152.12$, Observed: 152.50

10

【0336】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号124)の合成



20

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64mg、0.07mmol) および BINAP (88mg、0.14mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (240mg、0.7 mmol)、1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-アミン (220mg、1.4mmol)、 K_3PO_4 (600mg、3.0mmol)、および無水トルエン (10mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号124を100mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4): 7.71 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s,

3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (t, $J = 6.06$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J = 5.95$ Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15

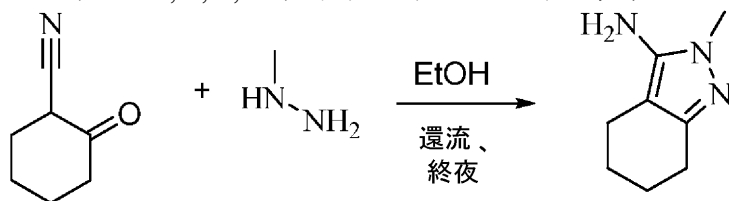
(s, 3H), 1.98-1.84 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$, Observed: 458.75

【0337】

実施例75

2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミンの合成



40

2-オキシシクロヘキサンカルボニトリル(2.0g、16mmol)をエタノール(40mL)に溶解させた。メチルヒドラジン(1.7mL、32mmol)をシリンジを通じて加え、反応混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。酢酸エチルおよび水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマト

50

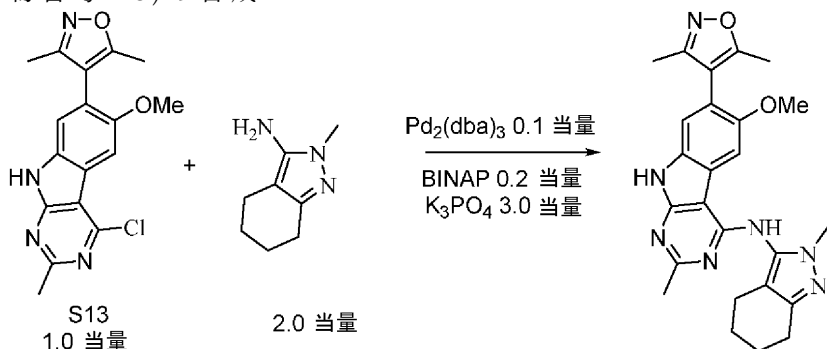
グラフィーで精製した(所望の生成物を酢酸エチル中40%メタノールで洗い出した)。所望の生成物を1.58gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.50 (s, 3H), 2.416 (t, $J = 5.54$ Hz, 2H), 2.21 (t, $J = 5.49$ Hz, 2H), 1.76-1.56n (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 147.63, 140.71, 99.76, 33.91, 23.49, 23.36, 23.32, 19.56

【0338】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号125)の合成

10



20

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (37mg、0.04mmol) および BINAP (50mg、0.08mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13 (136mg、0.4 mmol)、2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミン (144mg、1.0mmol)、 K_3PO_4 (320mg、1.5mmol)、および無水トルエン (10mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号125を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として25mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4): 7.45 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$, Observed: 458.50

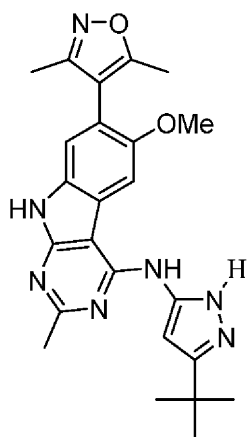
30

【0339】

実施例76

N-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号126)の合成

40



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol) および BINAP (37mg、0.06mmol) を無水トルエン (5mL) 中で混

50

合した。混合物を還流温度で3～4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13(102mg、0.3 mmol)、5-アミノ-3-tert-ブチルピラゾール(84mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン(5mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号126を31mgで CF_3CO_2H 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4):

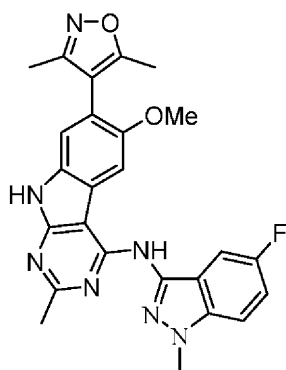
8.29 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.41 (s, 9H). ESI-MS calculated for $C_{24}H_{28}N_7O_2$ $[M+H]^+ = 446.23$, Observed: 446.42

10

【 0 3 4 0 】

実施例77

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号127)の合成



20

5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イルアミン(100mg、0.6mol)およびS13(102mg、0.3mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号127を17mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

30

^1H NMR

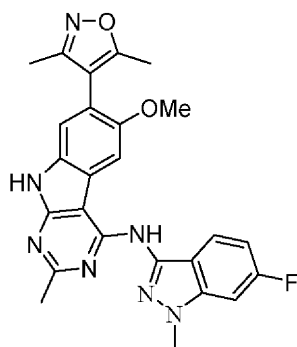
(300 MHz, MeOD- d_4): 7.93 (s, 1H), 7.71 (dd, $J = 9.05, 3.80$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.80, 2.24$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44-7.32 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS calculated for $C_{25}H_{23}FN_7O_2$ $[M+H]^+ = 472.19$, Observed: 472.42

【 0 3 4 1 】

40

実施例78

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号59)の合成



6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イルアミン(100mg、0.6mol)およびS13(102mg、0.3mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号59を77mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

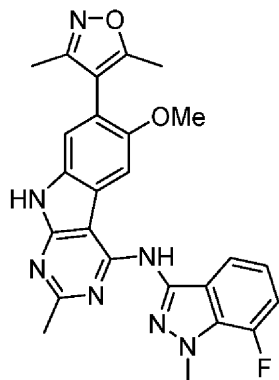
¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d₄): 8.06 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.97 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.16-7.00 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₃FN₇O₂ [M+H]⁺ = 472.19, Observed: 472.67

【 0 3 4 2 】

実施例79

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(7-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号129)の合成



7-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イルアミン(100mg、0.6mol)およびS13(102mg、0.3mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号129を50mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

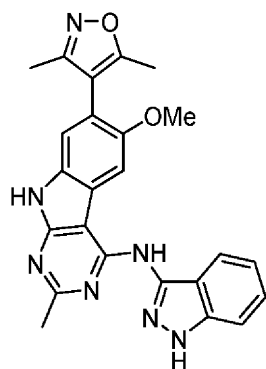
¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d₄): 7.83 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.94 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30-7.12 (m, 2H), 4.27 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₃FN₇O₂ [M+H]⁺ = 472.19, Observed: 472.50

【 0 3 4 3 】

実施例80

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号58)の合成



10

1H-インダゾール-3-イルアミン(84mg、0.6mmol)およびS13(102mg、0.3mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号58を27mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 7.92

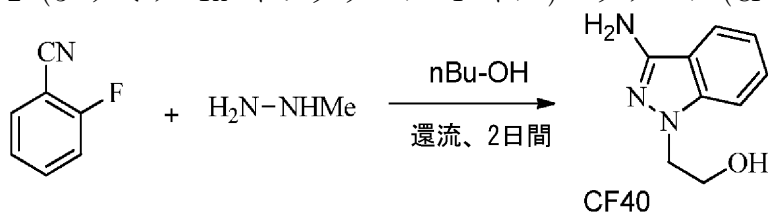
(d, $J = 8.29$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32-7.25 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 440.18$, Observed: 440.33

20

【0344】

実施例81

2-(3-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)エタノール(CF40)の合成

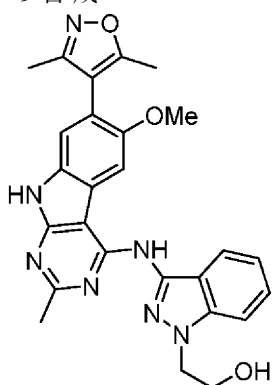


30

2-フルオロベンズニトリル(1g、8.25mmol)をn-ブタノール(30mL)に溶解させた。2-ヒドラジノエタノール(2.5g、33mmol)を加え、混合物を還流温度で2日間加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣(1.11g)をさらに精製せずに次の工程に直接使用した。ESI-MS $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 178.10$ 、実測値: 178.50。

【0345】

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール(化合物番号131)の合成



40

50

2-(3-アミノ-1H-インダゾール-1-イル)エタノール(290mg、1.6mol)およびS13(170mg、0.5mmol)を無水イソプロパノール(15mL)中で混合した。濃HCl(6滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号131を107mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

¹H NMR (300

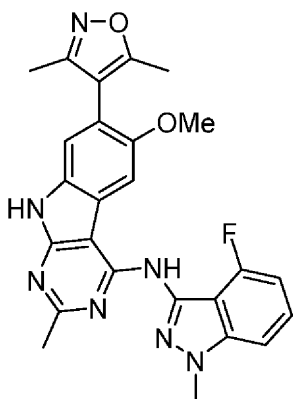
MHz, MeOD-d₄): 7.91 (d, J = 8.25 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.65 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.58 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.50 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 4.05 (t, J = 5.10 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

ESI-MS calculated for C₂₆H₂₆N₇O₃ [M+H]⁺ = 484.21, Observed: 484.25

【 0 3 4 6 】

実施例82

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号132)の合成



4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イルアミン(102mg、0.6mol)およびS13(102mg、0.3mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号132を75mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

¹H NMR

(300 MHz, MeOD-d₄): 7.82 (s, 1H), 7.54-7.45 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 6.98-6.87 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

ESI-MS calculated for C₂₅H₂₃FN₇O₂ [M+H]⁺ = 472.19, Observed: 472.33

【 0 3 4 7 】

実施例83

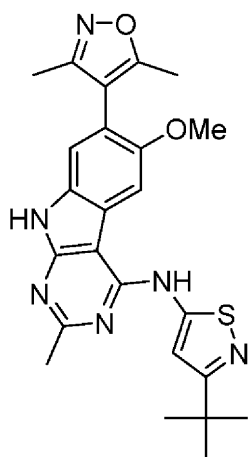
3-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)イソチアゾール-5-アミン(化合物番号133)の合成

10

20

30

40



10

3-tert-ブチルイソチアゾール-5-アミン(90mg、0.6mol)およびS13(102mg、0.3mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号133を22mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^1H NMR (300

MHz, MeOD- d_4): 8.26 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.81 (s, 3H),

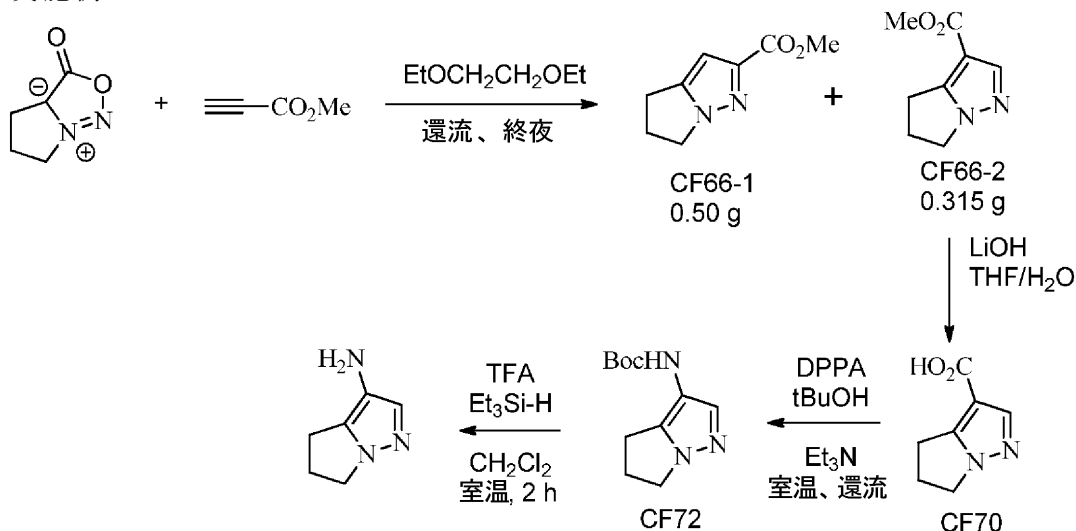
20

2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.47 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

463.19, Observed: 463.42

【 0 3 4 8 】

実施例84



30

工程1

メチル 5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキシレート (CF66-2) の合成
文献記載の手順(Organic Process Research & Development 2006, 10, 712-716)に従って3a,4,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-3H-ピロロ[1,2-c][1,2,3]オキサジアゾール-7-イウム イリドを調製した。3a,4,5,6-テトラヒドロ-3-オキソ-3H-ピロロ[1,2-c][1,2,3]オキサジアゾール-7-イウム イリド(21.6mmol)を1,2-ジエトキシエタン(40mL)に溶解させた。溶液を120℃で加熱した。プロピオール酸メチル(1.68g、20mmol)をシリンジを通じて加え、混合物を還流温度に終夜保持した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。CF66-2を315mgで単離し、CF66-1を500mgで単離した。

40

¹H NMR (300

MHz, CDCl₃): 7.80 (s, 1H), 4.07 (t, J = 7.32 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.99 (t, J = 7.34 Hz, 2H), 2.66-2.50 (m, 2H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 163.84, 149.91, 145.21, 107.69, 51.12, 48.20, 25.96, 23.84. ESI-MS calculated for C₈H₁₁N₂O₂ [M+H]⁺ = 167.08, Observed: 167.25

【 0 3 4 9 】

工程2

5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボン酸(CF70)の合成

CF66-2(315mg)をTHF(5mL)に溶解させた。水(5mL)およびLiOH-H₂O(2g)を順次加え、溶液を周囲温度で終夜攪拌した。水層をジエチルエーテルで抽出し、続いて1N HClで酸性化した。水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。CF70を含有する残渣(280mg)をさらに精製せずに使用した。

¹H NMR (300 MHz,

MeOD-d₄): 7.83 (s, 1H), 4.14 (t, J = 7.30 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 7.38 Hz, 2H), 2.74-2.60 (m, 4H). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD-d₄): 164.99, 150.21, 144.61, 107.63, 47.51, 25.24, 23.08. ESI-MS calculated for C₇H₉N₂O₂ [M+H]⁺ = 153.07, Observed: 153.08

【 0 3 5 0 】

工程3

tert-ブチル (5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)カルバメート(CF72)の合成

CF70(280mg、1.84mmol)をtert-ブタノール(6mL)およびトリエチルアミン(0.8mL、4mmol)と混合した。ジフェニルホスホリルアジド(0.71mL、3.31mmol)をシリンジを通じて加え、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。溶液を還流温度で24時間加熱した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。CF72を224mgで単離した。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.36 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.05 (t,

J = 7.31 Hz, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.60-2.44 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 153.76, 137.82, 137.01, 114.08, 80.10, 48.23, 28.48, 26.26, 23.63. ESI-MS calculated for C₁₁H₁₈N₃O₂ [M+H]⁺ = 224.14, Observed: 224.58.

【 0 3 5 1 】

工程4

5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-アミンの合成

CF72(224mg、1.0mmol)をCH₂Cl₂(4mL)に溶解させた。トリエチルシラン(0.05mL)およびトリフルオロ酢酸(6mL)をシリンジを通じて加えた。反応液を周囲温度で2時間攪拌した後、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-アミンを含有する残渣を、さらに精製せずに次の工程に使用した。ESI-MS C₆H₁₀N₃の計算値[M+H]⁺ = 124.09、実測値: 124.42。

【 0 3 5 2 】

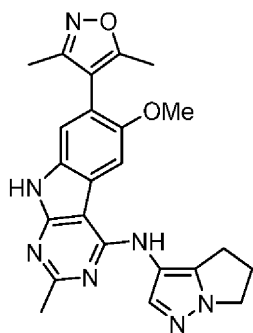
N-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号134)の合成

10

20

30

40



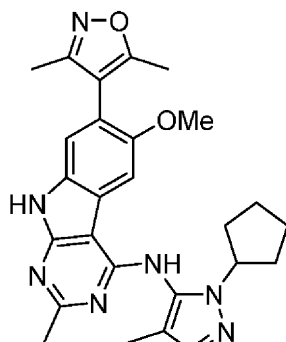
上記工程4で調製した5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-アミン、およびS13 (342mg、1.0mmol)を無水イソプロパノール(10mL)中で混合した。濃HCl(6滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号134を175mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 8.00 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.14 (t, J = 7.26 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.87 (t, J = 7.20 Hz, 2H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 430.20$, Observed: 430.42

【0353】

実施例85

N-(1-シクロペンチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号135)の合成

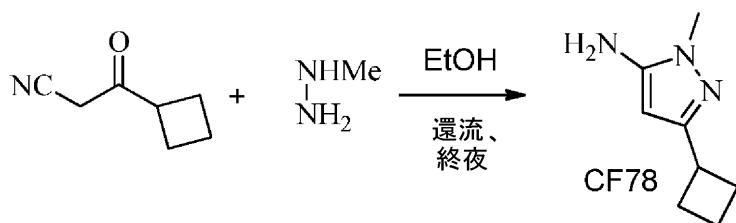


$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol)およびBINAP(37mg、0.06mmol)を無水トルエン(5mL)中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13(102mg、0.3mmol)、1-シクロペンチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(100mg、0.6mmol)、 tBuONa (120mg、1.2mmol)、および無水トルエン(5mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濃縮し、濾過し、HPLCで精製して化合物番号135を26mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- D_4): 7.53 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 4H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.70-1.50 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.25$; Observed: 472.58

【0354】

実施例86



3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF78) の合成

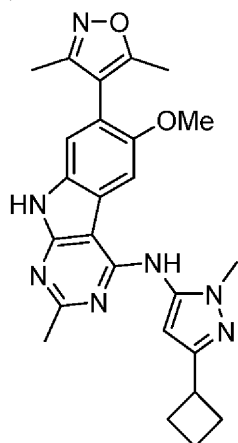
3-シクロブチル-3-オキソプロパンニトリル(1.0g、8.1mmol)およびメチルヒドラジン(0.90mL、17mmol)をエタノールに溶解させ、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF78を0.986gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.42 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.60-3.40 (br, 2H, NH), 3.50-3.30 (m, 1H), 2.34-2.20 (m, 2H), 2.20-2.04 (m, 2H), 2.041-1.90 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 1H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 152.12$; Observed: 152.25

【 0 3 5 5 】

N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号136)の合成



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (27mg、0.03mmol)およびBINAP(37mg、0.06mmol)を無水トルエン(5mL)中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、S13(102mg、0.3mmol)、1-メチル-3-シクロブチル-1H-ピラゾール-5-アミン(90mg、0.6mmol)、 K_3PO_4 (212mg、1.0mmol)、および無水トルエン(5mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物をセライト(登録商標)パッドを通じて濾過し、有機層を収集し、濃縮し、HPLCで精製して化合物番号136を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として49mgで得た。

^1H NMR

(300 MHz, $\text{MeOD}-\text{D}_4$): 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.65-3.50 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 1H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$; Observed: 458.50

【 0 3 5 6 】

10

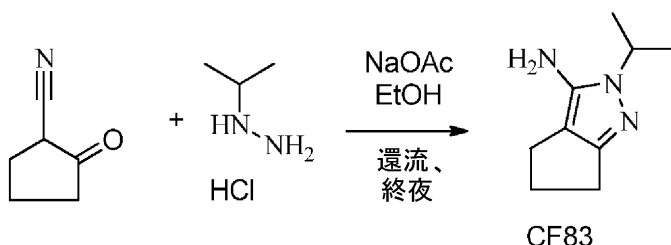
20

30

40

50

実施例87



2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン (CF83) の合成

2-オキソシクロペンタンカルボニトリル (2.0g、18.3mmol)、酢酸ナトリウム (3.04g、37mmol)、およびイソプロピルヒドラジン-HCl (2.5g、22mmol) をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF83を2.60gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.21 (septet, $J = 6.63$ Hz, 1H), 2.60

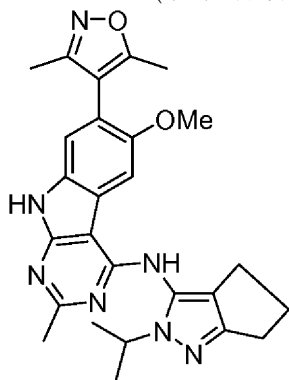
(t, $J = 7.26$ Hz, 2H), 2.40-2.38 (m, 2 H), 2.38-2.20 (m, 2H), 1.39 (d, $J = 6.67$ Hz, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 159.89, 137.22, 109.30, 48.44, 30.01, 25.24, 22.59, 22.41.

ESI-MS calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166.13$; Observed: 166.25

【 0 3 5 7 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号137) の合成



S13 (102mg) および 2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン (107mg) から化合物番号135の調製と同じ手順に従って化合物番号137を調製した。化合物番号137を27mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D_4): 7.44 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.70-4.55 (m,

1H), 3.79 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.44-2.30 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.13

(s, 3H), 1.50 (d, $J = 6.65$ Hz, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

472.25; Observed: 472.83

【 0 3 5 8 】

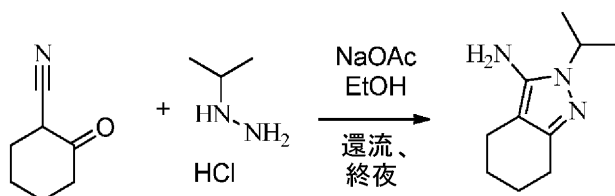
実施例88

10

20

30

40



CF82

2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミン (CF82) の合成

2-オキシシクロヘキサンカルボニトリル (2.0g、16.2mmol)、酢酸ナトリウム (2.7g、33mmol)、およびイソプロピルヒドラジン-HCl (2.13g、19.4mmol) をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF82を2.47gで得た。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.32 (septet, J =

6.69 Hz, 1H), 2.60 (t, J = 5.80 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 5.59 Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 4H),

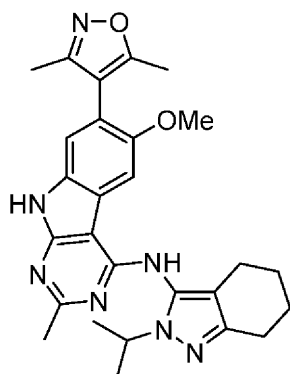
1.44 (d, J = 6.69 Hz, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 180.15$;

Observed: 180.25

20

【 0 3 5 9 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号138) の合成



30

S13 (102mg) および 2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミン (15mg) から化合物番号135の調製と同じ手順に従って化合物番号138を調製した。化合物番号138を42mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR

(300 MHz, $\text{MeOD}-\text{D}_4$): 7.44 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.78-4.62 (m, 1H), 3.78 (s, 3H),

40

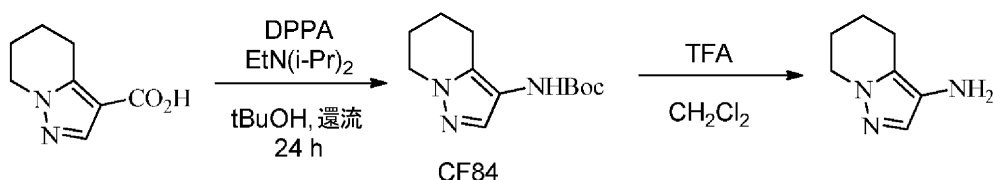
2.75-2.65 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.85-

1.72 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.49 (d, J = 6.65 Hz, 6H). ESI-MS calculated for

$\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 486.26$; Observed: 486.42

【 0 3 6 0 】

実施例89



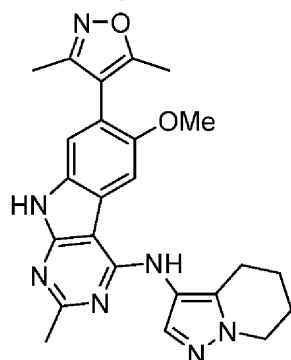
tert-ブチル (4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート (CF84) の合成

4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボン酸(1.0g、6.0mmol)およびEtN(i-Pr)₂(3mL、18mmol)を室温にてt-BuOH(20mL)中で混合した。ジフェニルホスホリルアジド(DPPA、2.33mL、10.8mmol)をシリンジを通じて加え、混合物を室温で終夜攪拌した後、還流温度で24時間加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF84を0.72gで得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.43 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.10-4.00 (m, 2H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.90-1.75 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 154.09, 133.87, 129.79, 120.51, 80.11, 48.12, 28.44, 23.35, 21.09, 20.06. ESI-MS calculated for C₁₂H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺ = 238.16; Observed: 238.42

【 0 3 6 1 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号139)の合成



工程1

CF84(100mg)およびTES-H(0.1mL)をジクロロメタン(5mL)に溶解させた。TFA(5mL)をシリンジを通じて加え、混合物を周囲温度で1時間攪拌した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【 0 3 6 2 】

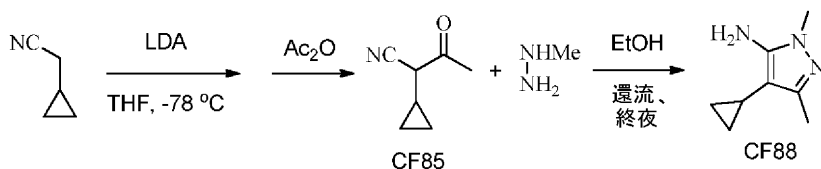
工程2

工程1により得た4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン、およびS13(136mg、0.4mmol)を無水イソプロパノール(5mL)中で混合した。濃HCl(5滴)をガラスピペットを通じて加えた。反応液を還流温度で終夜加熱した。反応液をメタノールで希釈し、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。溶液を濃縮し、続いて逆相HPLCで精製した。所望の生成物である化合物番号139を90mgでトリフルオロ酢酸塩として単離した。

¹H NMR (300 MHz, MeOD-D₄): 8.00-7.50 (br, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.01 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.78-2.68 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18-2.05 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₄H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺ = 444.21; Observed: 444.82

【 0 3 6 3 】

実施例90



2-シクロプロピル-3-オキソブタンニトリル (CF85) の合成

工程1

2-シクロプロピルアセトニトリル(4.86g、60mmol)を無水THF(60mL)に溶解させ、溶液を-78℃に冷却した。LDA(96mL、THF中1.0M、96mmol)をシリンジを通じて20分かけて加え、混合物を-78℃で20分間攪拌した。無水酢酸(2.83mL、30mmol)をシリンジを通じて滴下し、混合物を-78℃で20分間攪拌した。反応液を1N HClで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF85を0.98gで得た。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.17 (d, $J = 7.63$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.85-0.70 (m, 2H), 0.60-0.45 (m, 2H)

【0364】

4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF88) の合成

20

工程2

2-シクロプロピル-3-オキソブタンニトリル(0.50g、4.1mmol)およびメチルヒドラジン(0.42mL、8.2mmol)をエタノールに溶解させ、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF88を0.47gで得た。

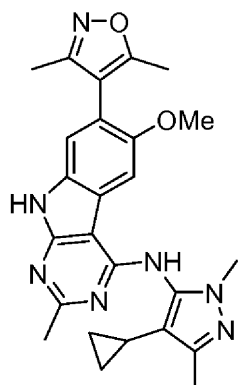
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.55 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 152.12$;

30

Observed: 152.42

【0365】

N-(4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号140) の合成



40

S13(102mg)および4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(90mg)から化合物番号135の調製と同じ手順に従って化合物番号140を調製した。化合物番号140を8mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

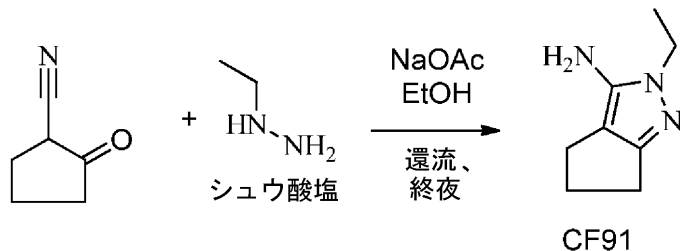
¹H NMR (300

MHz, MeOD-D4): 7.46 (s, 1H), 7.30-7.00 (br, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.40-1.20 (m, 1H), 0.70-0.50 (m, 2H), 0.50-0.30 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺ = 458.23; Observed:

458.58

【 0 3 6 6 】

実施例91



10

2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン (CF91)

2-オキシシクロペンタンカルボニトリル (1.5g、14mmol)、酢酸ナトリウム (3.4g、42mmol)、およびエチルヒドラジンシユウ酸塩 (4.2g、28mmol) をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF91を1.03gで得た。

20

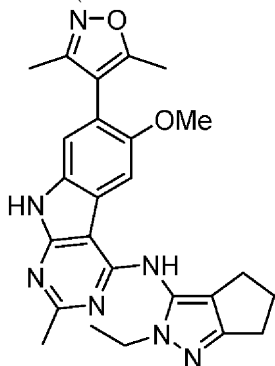
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.92 (q, J = 7.23 Hz, 2H), 3.40-3.20

(m, 2H, NH), 2.62 (t, J = 7.19 Hz, 2H), 2.54-2.44 (m, 2H), 2.40-2.28 (m, 2H), 1.38 (t, J = 7.24 Hz, 3H). ESI-MS calculated for C₈H₁₄N₃ [M+H]⁺ = 152.12; Observed: 152.33

【 0 3 6 7 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号141) の合成

30



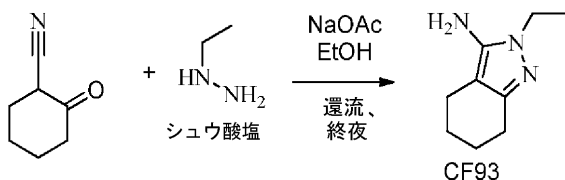
40

S13(102mg) および2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン (90mg) から化合物番号135の調製と同じ手順に従って化合物番号141を調製した。化合物番号141を39mgでCF₃CO₂H塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D₄): 7.45 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.17 (q, J = 7.16 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.46 (t, J = 7.19 Hz, 3H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺ = 458.23; Observed: 458.75

【 0 3 6 8 】

実施例92



10

2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミン(CF93)の合成

2-オキシシクロヘキサンカルボニトリル(2.0g、16.2mmol)、酢酸ナトリウム(3.94g、48mmol)、およびエチルヒドラジンシユウ酸塩(4.8g、32mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF93を3.94gで得た。

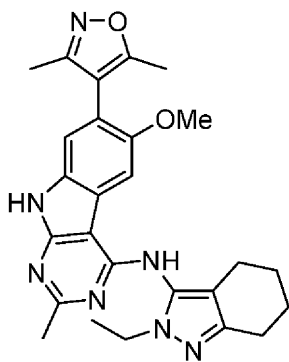
20

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): 3.94 (q, J = 7.26 Hz, 2H), 3.40-3.10 (m, 2H, NH), 2.58 (t, J = 5.94 Hz, 2H), 2.31 (t, J = 5.64 Hz, 2H), 1.80-1.60 (m, 4H), 1.39 (t, J = 7.26 Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl₃): 147.94, 139.61, 100.67, 42.16, 23.80, 23.65, 23.57, 19.82, 15.27. ESI-MS calculated for C₉H₁₆N₃ [M+H]⁺ = 166.13; Observed: 166.33

【 0 3 6 9 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号142)の合成

30



40

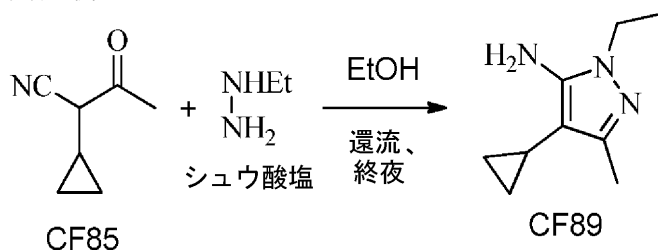
S13(102mg)および2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-アミン(90mg)から化合物番号135の調製と同じ手順に従って化合物番号142を調製した。化合物番号142を49mgでCF₃CO₂H塩として得た。

^1H NMR (300 MHz,

MeOD-D4): 7.44 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.17 (q, $J = 7.16$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.25-2.15 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H), 1.70-1.50 (m, 2H), 1.45 (t, $J = 7.17$ Hz, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.25$; Observed: 472.33

【 0 3 7 0 】

実施例93



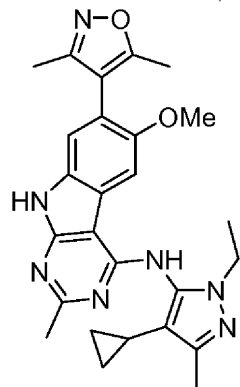
4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF89) の合成

CF85 (0.50g, 4.1mmol)、エチルヒドラジンシュウ酸塩 (1.35g, 9mmol)、および酢酸ナトリウム (1g, 12mmol) をエタノールに溶解させ、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF89を171mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.88 (q, $J = 7.24$ Hz, 2H), 3.60-3.40 (br, 2H, NH), 2.16 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.22$ Hz, 3H), 0.80-0.70 (m, 2H), 0.44-0.36 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166.13$; Observed: 166.17

【 0 3 7 1 】

N-(4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号143) の合成



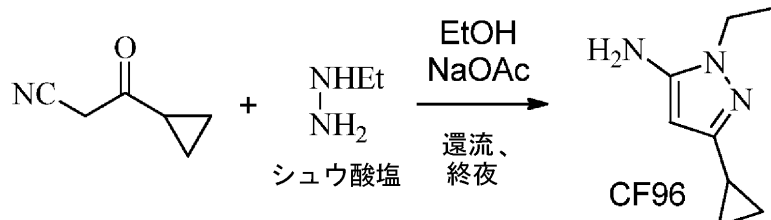
S13 (170mg) および4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (170mg) から化合物番号135の調製と同じ手順に従って化合物番号143を調製した。化合物番号143を76mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

¹H NMR

(300 MHz, MeOD-D₄): 7.45 (s, 1H), 7.00-6.50 (br, 1H), 4.13 (q, J = 7.15 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 1.43 (t, J = 7.19 Hz, 3H), 1.30-1.10 (m, 1H), 0.70-0.54 (m, 2H), 0.54-0.40 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₆H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺ = 472.25; Observed: 472.33

【 0 3 7 2 】

実施例 94



10

3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF96) の合成

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(2.0g、18.3mmol)、酢酸ナトリウム(5.4g、54mmol)、およびエチルヒドラジンシュウ酸塩(5.4g、36mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF96を1.32gで得た。

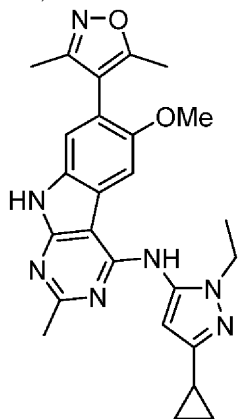
20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.17 (s, 1H), 3.91 (q, J = 7.25 Hz, 2H), 3.50-3.30 (m, 2H, NH), 1.90-1.76 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.20 Hz, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.66-0.58 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₈H₁₄N₃ [M+H]⁺ = 152.12; Observed: 152.17

【 0 3 7 3 】

30

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号144) の合成



40

S13(180mg)および3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン(140mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号144を調製した。化合物番号144を83mgでCF₃CO₂H塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D₄): 7.44 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.20$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.44 (t, $J = 7.20$ Hz, 3H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.75-0.65 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 458.23; Observed: 458.33

【 0 3 7 4 】

実施例 95



3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF101) の合成

3-シクロプロピル-2-メチル-3-オキソプロパンニトリル (2.0g、16mmol)、酢酸ナトリウム (2.62g、32mmol)、およびエチルヒドラジンシュウ酸塩 (2.4g、16mmol) をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF101を0.5gで得た。

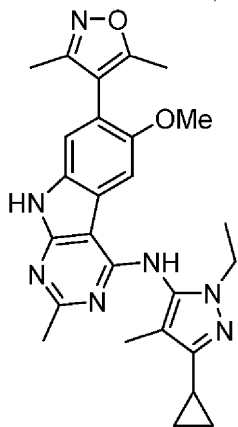
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.93

(q, $J = 7.23$ Hz, 2H), 3.60-3.00 (br, 2H, NH), 1.91 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.24$ Hz, 3H), 0.85-0.75 (m, 4H). ESI-MS calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 166.13;

Observed: 166.33

【 0 3 7 5 】

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号145) の合成



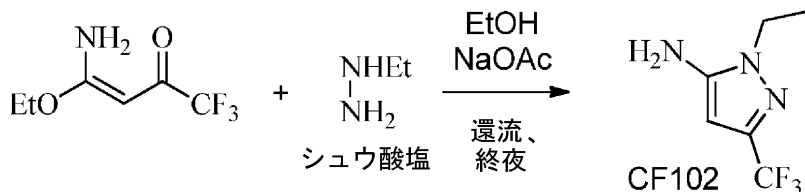
S13(202mg)および3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (132mg) から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号145を調製した。化合物番号145を87mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

¹H NMR

(300 MHz, MeOD-D₄): 7.45 (s, 1H), 7.20-6.80 (br, 1H), 4.09 (q, J = 7.19 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.21 Hz, 3H), 1.00-0.80 (m, 4H). ESI-MS calculated for C₂₆H₃₀N₇O₂ [M+H]⁺ = 472.25; Observed: 472.58

【 0 3 7 6 】

実施例 96



10

1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(CF102)の合成

(E)-4-アミノ-4-エトキシ-1,1,1-トリフルオロブタ-3-エン-2-オン(1.0g、5.5mmol)、酢酸ナトリウム(1.50g、18mmol)、およびエチルヒドラジンシュウ酸塩(1.7g、11mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF102を0.51gで得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.80

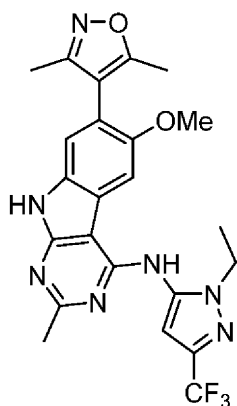
(s, 1H), 4.04 (q, J = 7.42 Hz, 2H), 3.70-3.45 (br, 2H, NH), 1.42 (t, J = 7.25 Hz, 3H).

ESI-MS calculated for C₆H₉F₃N₃ [M+H]⁺ = 180.07; Observed: 180.33

【 0 3 7 7 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号146)の合成

30



40

S13(136mg)および1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(143mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号146を調製した。化合物番号146を26mgでCF₃CO₂H塩として得た。

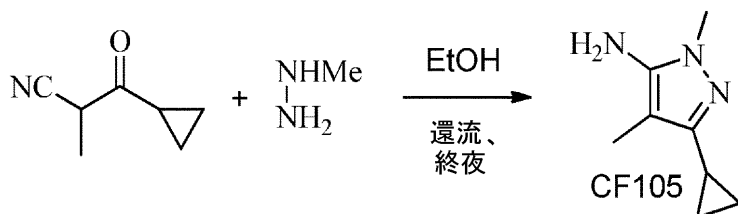
¹H NMR (300

MHz, MeOD-D₄): 7.72 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.21 (q, J = 7.17 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.50 (t, J = 7.20 Hz, 3H). ESI-MS calculated for C₂₃H₂₃F₃N₇O₂ [M+H]⁺ = 486.19; Observed: 486.33

50

【 0 3 7 8 】

実施例97



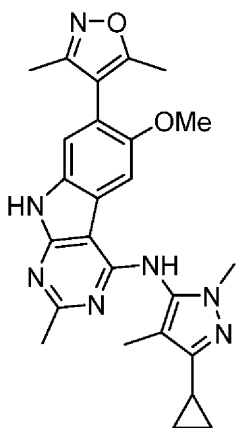
3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (CF105) の合成

3-シクロプロピル-2-メチル-3-オキソプロパンニトリル (1.5g, 12mmol) およびメチルヒドラジン (1.26mL, 24mmol) をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF105を0.70gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 3.58 (s, 3H), 3.40-3.10 (br, 2H, NH), 1.92 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.85-1.70 (m, 4H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 152.12$; Observed: 152.25

【 0 3 7 9 】

N-(3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号147) の合成



S13 (136mg) および3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (120mg) から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号147を調製した。化合物番号147を16mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR

(300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 7.45 (s, 1H), 7.30-7.00 (br, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 2.00-1.80 (m, 2H), 1.00-0.75 (m, 4H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$; Observed: 458.50

【 0 3 8 0 】

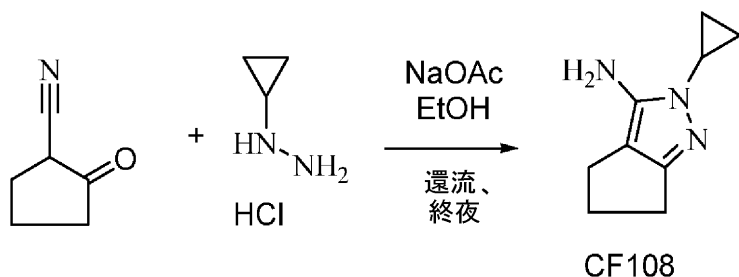
実施例98

10

20

30

40



2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン (CF108) の合成

10

2-オキソシクロペンタンカルボニトリル(1.0g、9mmol)、酢酸ナトリウム(1.6g、20mmol)、およびイソプロピルヒドラジン-HCl(1.0g、10mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF108を0.56gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.00-3.50 (br, 2H, NH), 3.20-3.00

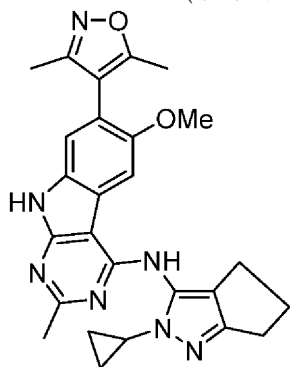
(m, 1H), 2.70-2.50 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.20-0.90 (m, 4H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164.12$; Observed: 164.50

20

【 0 3 8 1 】

N-(2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号148) の合成



30

S13(136mg)および2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン(162mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号148を調製した。化合物番号148を84mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D_4): 7.46 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 3.81 (s, 3H),

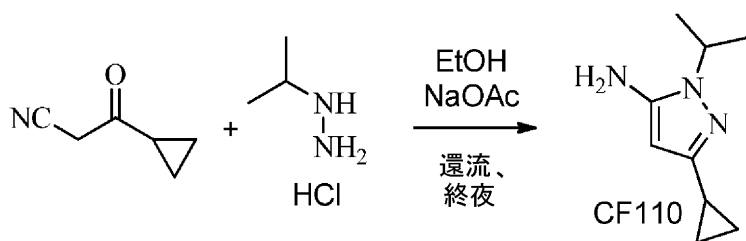
40

3.50-3.30 (m, 1H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.20-1.10 (m, 2H), 1.10-0.90 (m, 2H). ESI-MS

calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 470.23$; Observed: 470.50

【 0 3 8 2 】

実施例99



3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(CF110)の合成

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(1.0g、9mmol)、酢酸ナトリウム(2.0g、20mmol)、およびイソプロピルヒドラジン-HCl(1.6g、15mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF110を1.27gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.08 (s, 1H), 5.00-4.20 (br, 2H,

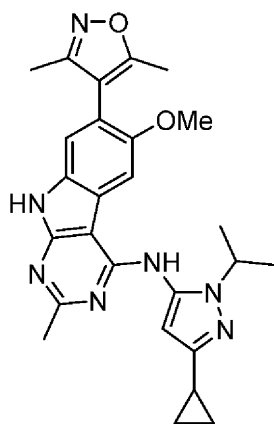
NH), 4.35-4.10 (m, 1H), 1.94-1.80 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.69$ Hz, 6H), 0.90-0.80 (m,

2H), 0.62-0.52 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): 154.07, 143.79, 86.80, 48.21,

22.05, 9.72, 7.99. ESI-MS calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166.13$; Observed: 166.17

【 0 3 8 3 】

N-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号149)の合成



S13(273mg)および3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(320mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号149を調製した。化合物番号149を119mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300

MHz, MeOD-D_4): 7.43 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H), 3.82 (s,

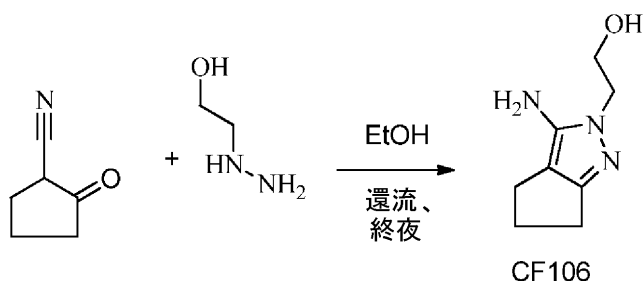
3H), 2.71 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.47 (d, $J = 6.64$ Hz,

6H), 1.10-0.90 (m, 2H), 0.80-0.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

$= 472.25$; Observed: 472.58

【 0 3 8 4 】

実施例100



2-(3-アミノ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-2(4H)-イル)エタノール(CF106)の合成

10

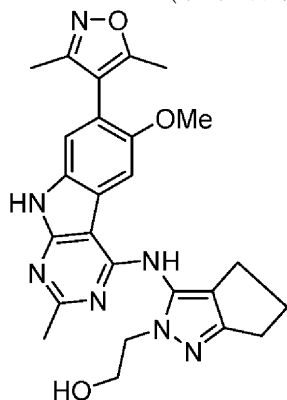
2-オキソシクロペンタンカルボニトリル(1.0g、9mmol)および2-ヒドラジニルエタノール(1.3mL、18mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF106を0.347gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.00-3.90 (m, 2H), 3.90-3.70 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168.11$; Observed: 168.33

20

【 0 3 8 5 】

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-2(4H)-イル)エタノール(化合物番号150)の合成



30

S13(136mg)および2-(3-アミノ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-2(4H)-イル)エタノール(120mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号150を調製した。化合物番号150を106mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D_4): 7.54 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.37 (t, J = 4.53 Hz, 2H), 4.00 (t, J = 4.51 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.90-2.70 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.23$; Observed: 474.92

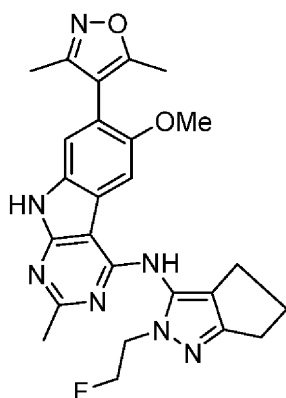
40

【 0 3 8 6 】

実施例101

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-(2-フルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号151)の合成

50



10

化合物番号150(30mg、0.05mmol)を無水ジクロロメタン(4mL)と混合し、混合物を-78℃に10分間冷却した。DAST(40mg、0.25mmol)のジクロロメタン溶液をシリンジを通じて加え、混合物を-78℃で20分間攪拌した。次に混合物を周囲温度に昇温させ、3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。メタノールを加え、混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して化合物番号151を21mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR (300 MHz, MeOD-D₄): 7.44 (s, 1H),

7.13 (s, 1H), 4.73 (t, J = 4.65 Hz, 1H), 4.49 (t, J = 4.64 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 4.54, 1H),

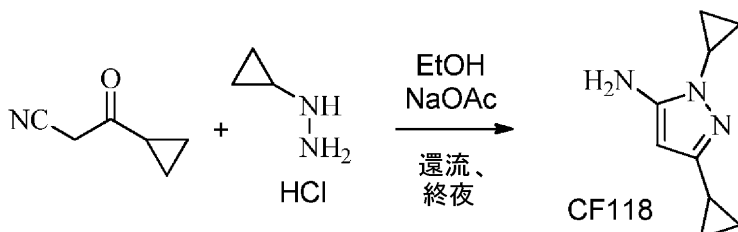
20

3.82 (s, 3H), 2.80-2.60 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.45-2.25 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s,

3H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₇FN₇O₂ [M+H]⁺ = 476.22; Observed: 476.58

【 0 3 8 7 】

実施例102



30

1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(CF118)の合成

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(1.0g、9mmol)、酢酸ナトリウム(1.6g、20mmol)、およびシクロプロピルヒドラジン-HCl(1.0g、9.2mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF118を0.88gで得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 5.05 (s, 1H),

3.80-3.70 (br, 2H, NH), 3.12-3.00 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H), 1.16-1.06 (m, 2H), 1.06-

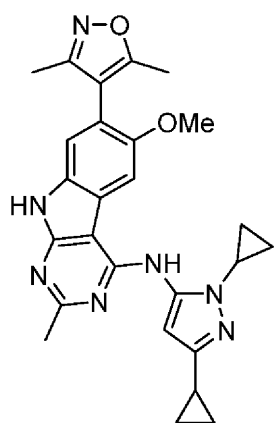
0.94 (m, 2H), 0.88-0.80 (m, 2H), 0.66-0.56 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₆H₁₄N₃

[M+H]⁺ = 164.12; Observed: 164.17.

【 0 3 8 8 】

N-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号152)の合成

50



10

S13(136mg)および1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(130mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号152を調製した。化合物番号152を140mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR (300 MHz,

MeOD-D4): 7.44 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.40-3.20 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.05-1.85 (m, 1H), 1.20-1.00 (m, 2H), 1.00-0.80 (m, 4H), 0.80-0.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₆H₂₈N₇O₂ [M+H]⁺ = 470.23;

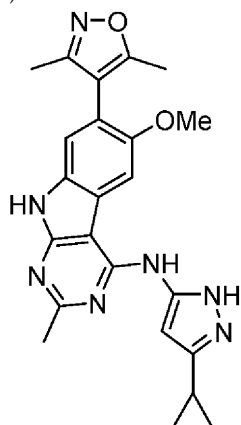
20

Observed: 470.58

【 0 3 8 9 】

実施例103

N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号153)の合成



30

S13(170mg)および3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(162mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号153を調製した。化合物番号153を37.5mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR (300 MHz,

MeOD-D4): 8.21 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.80-1.00 (m, 2H), 0.90-0.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₃H₂₄N₇O₂ [M+H]⁺ = 430.20; Observed: 430.42

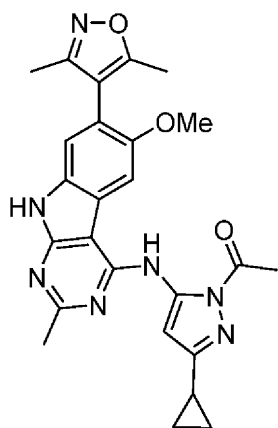
40

【 0 3 9 0 】

実施例104

1-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノン(化合物番号154)の合成

50



10

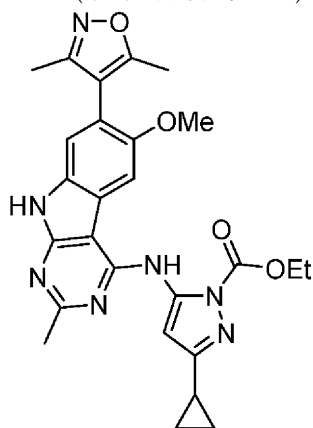
化合物番号153(20mg)および NaHCO_3 (200mg)を無水THF(4mL)と混合した。塩化アセチル(0.2mL)をシリンジを通じて加え、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製した。化合物番号154を3mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。ESI-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_3$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.21$; 実測値: 472.33。

【0391】

実施例105

エチル 3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート(化合物番号155)の合成

20

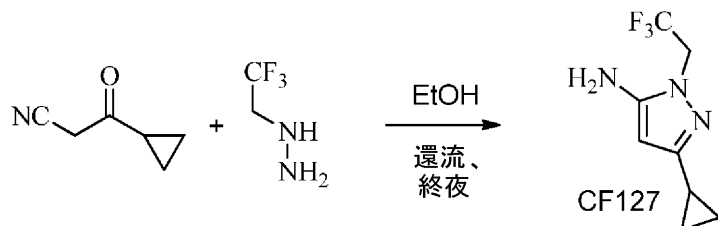


30

化合物番号153(20mg、0.037mmol)および NaHCO_3 (500mg、過剰)を無水THF(5mL)と混合した。クロロギ酸エチル(0.2mL、2mmol)をシリンジを通じて加え、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製した。化合物番号155を10mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。ESI-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 502.22$; 実測値: 502.67。

【0392】

実施例106



40

3-シクロプロピル-1-((2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(CF127)の合成

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(1.0g、9.2mmol)および(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒドラジン(2.9mL、70%水溶液、23mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラ

50

インで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF127を1.04gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.27 (s, 1H), 4.51 (q, J = 8.72

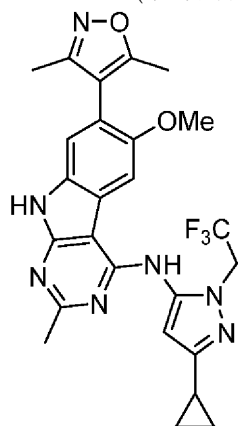
Hz, 2H), 3.55-3.40 (m, 2H, NH), 1.90-1.76 (m, 1H), 0.94-0.82 (m, 2H), 0.70-0.60 (m,

2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.09$; Observed: 206.50

【 0 3 9 3 】

N-(3-シクロプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号156)の合成

10



20

S13(170mg)および3-シクロプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(200mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号156を調製した。化合物番号156を30mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-d_4$): 7.44 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.09 (s, 1H),

5.00-4.80 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.05-1.90 (m,

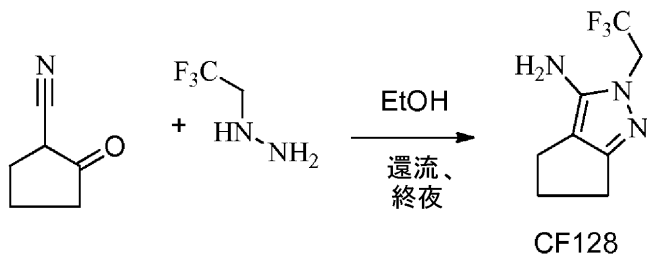
1H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.80-0.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.20$; Observed: 512.58

30

【 0 3 9 4 】

実施例107



40

2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン(CF128)の合成

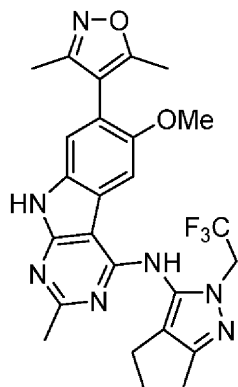
2-オキソシクロペンタンカルボニトリル(1.0g、9.2mmol)および(2,2,2-トリフルオロエチル)ヒドラジン(2.9mL、70%水溶液、23mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してCF128を1.66gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 4.53 (q, $J = 8.76$ Hz, 2H), 3.40-3.30 (br, 2H, NH), 2.65 (t, $J = 7.27$ Hz, 2H), 2.56-2.46 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 206.09$; Observed: 206.33

【 0 3 9 5 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号157)の合成



10

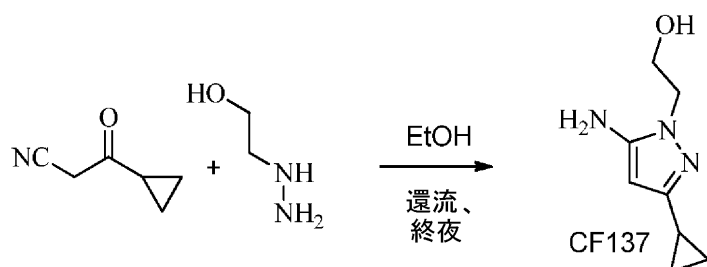
S13(170mg)および2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン(200mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号157を調製した。化合物番号157を9mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

20

^1H NMR (300 MHz, $\text{MeOD}-\text{D}_4$): 7.44 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 512.20$; Observed: 512.83

【 0 3 9 6 】

実施例108



30

2-(5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(CF137)の合成

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(5.0g、46mmol)および2-ヒドラジニルエタノール(4.7mL、92mmol)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をジクロロメタンで洗浄し、濾過してCF137を4.52gで白色固体として得た。

40

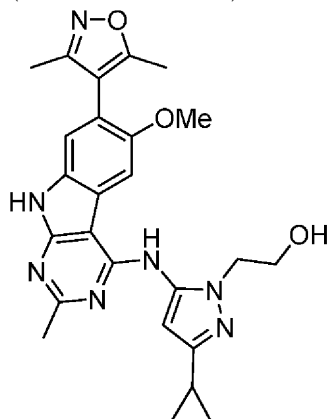
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.10 (s, 1H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.80 (t, $J = 4.95$ Hz, 2H), 1.80-1.66 (m, 1H), 0.88-0.72 (m, 2H), 0.64-0.52 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 168.11$; Observed: 168.58

【 0 3 9 7 】

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メ

50

チル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール
(化合物番号158)の合成



10

S13(800mg)および2-(5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール(640mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号158を調製した。化合物番号158を253mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR

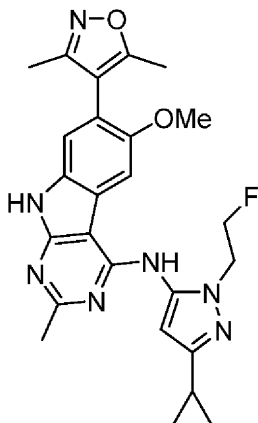
(300 MHz, MeOD-D₄): 7.48 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.33 (t, J = 4.61, 2H), 3.99 (t, J = 4.67, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.04-1.90 (s, 1H), 1.04-0.90 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₅H₂₈N₇O₃ [M+H]⁺ = 474.23; Observed: 474.50

20

【 0 3 9 8 】

実施例109

N-(3-シクロプロピル-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
(化合物番号159)の合成



30

化合物番号158(20mg)を無水ジクロロメタン(4mL)と混合し、混合物を-78℃に10分間冷却した。DAST(20mg)のジクロロメタン溶液をシリンジを通じて加え、混合物を-78℃で20分間攪拌した。次に混合物を周囲温度に昇温させ、3時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で反応停止させた。メタノールを加え、混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣を逆相HPLCで精製して化合物番号159を13mgでCF₃CO₂H塩として得た。

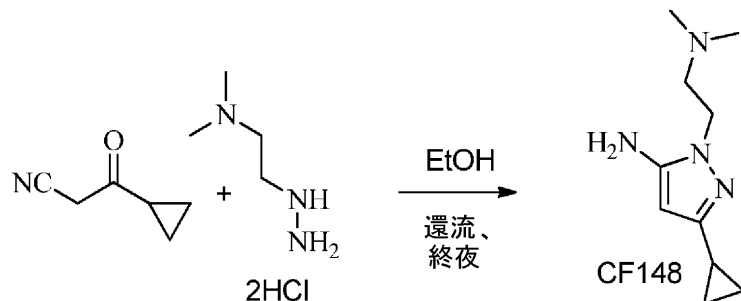
40

^1H NMR (300 MHz, MeOD- D_4): 7.44 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.87 (t, $J = 4.67$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 4.63$ Hz, 1H), 4.44 (t, $J = 4.45$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 4.70$ Hz, 1H), 3.84 (s, 1H), 2.72 (s, 1H), 2.31 (s, 1H), 2.14 (s, 1H), 2.24-1.90 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 2H), 0.80-0.66 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476.22$;

Observed: 476.58

【 0 3 9 9 】

実施例110



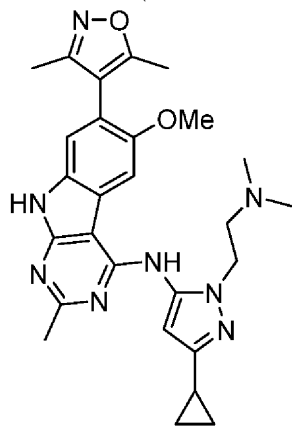
3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-アミン (CF148) の合成

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル (1.0g, 9.1mmol) および 2-ヒドラジニル-N,N-ジメチルエタンアミン-2 HCl (1.76g, 9.0mmol) をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣 (CF148, 2.50g) をさらに精製せずに次の工程に使用した。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- D_6): 5.40-5.30 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.79 (s, 6H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.90-0.75 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 195.16$; Observed: 195.25

【 0 4 0 0 】

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号160) の合成

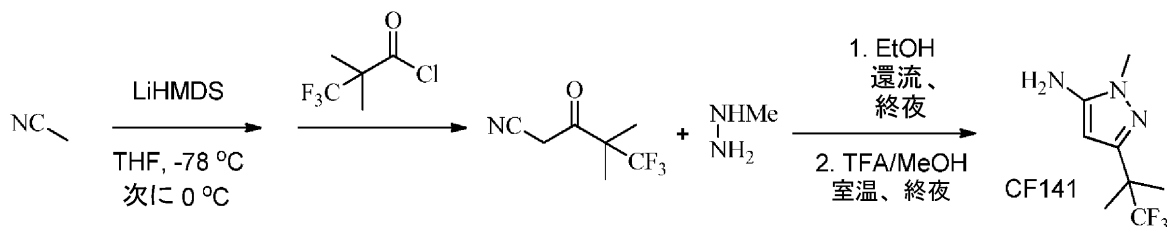


S13 (100mg) および 3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-アミン (160mg) から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号160を調製した。化合物番号160を43mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD- D_4): 7.51 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 5.47$ Hz, 2H), 3.67 (t, $J = 5.57$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.04-0.90 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 501.27$; Observed: 501.67

【0401】

実施例111



10

1-メチル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン (CF141 TFA塩) の合成

工程1

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸 (1.5g, 10mmol) および DMF (1滴) を無水ジクロロメタン (15mL) に溶解させた。塩化オキサリル (1.0mL, 12mmol) を周囲温度でシリンジを通じて加え、混合物を終夜攪拌した。ジクロロメタンを0°C水浴付きのロータリーエバポレーター上で除去した。残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。

20

【0402】

工程2

アセトニトリル (1.56mL, 30mmol) を無水THF (30mL) に溶解させ、溶液を-78°Cに冷却した。LiHMDS (30mL, THF中1.0M, 30mmol) をシリンジを通じて10分かけて加え、混合物を-78°Cで20分間攪拌した。工程1により調製した3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイルクロリドのTHF溶液をシリンジを通じて加え、混合物を-78°Cで2時間攪拌した。反応液を1N HClで反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をさらに精製せずに次の工程に使用した。

30

【0403】

工程3

工程2により調製した5,5,5-トリフルオロ-4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリルをエタノール (30mL) に溶解させた。メチルヒドラジン (1.1mL, 20mmol) をシリンジを通じて加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーで精製してCF141を0.22gで得た。

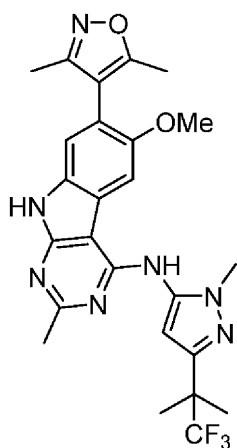
^1H NMR (300 MHz, MeOD- d_4): 5.54 (s,

40

1H), 3.61 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 2H, NH), 1.45 (s, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 208.11$; Observed: 208.25

【0404】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号161) の合成



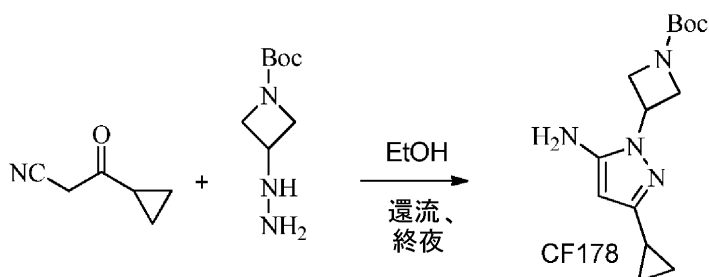
10

S13(102mg)および1-メチル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(120mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号161を調製した。化合物番号161を48mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D_4): 7.67 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.55 (s, 6H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514.22$; Observed: 514.67

20

【 0 4 0 5 】 実施例112



30

tert-ブチル 3-(5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (CF178) の合成

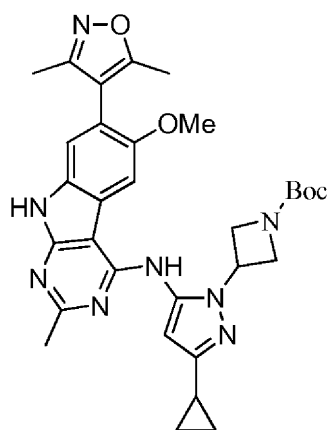
3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(2.16g、20mmol)および1-Boc-3-ヒドラジニルアゼチジン(3.83g、20.0mmol、WO 2012/004706 A2に従って調製)をエタノール中で混合し、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をジクロロメタンで洗浄し、濾過してCF178を2.67gで得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 5.21 (s, 1H), 4.95-4.80 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 0.95-0.80 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.18$; Observed: 279.58

40

【 0 4 0 6 】

tert-ブチル 3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (化合物番号162) の合成



10

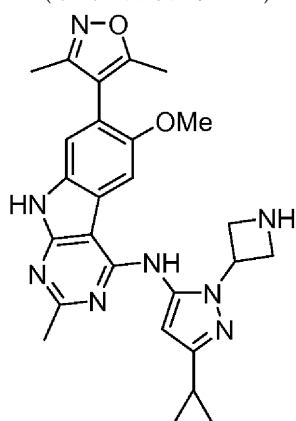
S13(205mg)およびtert-ブチル 3-(5-アミノ-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート(348mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号162を調製した。化合物番号162を精製せずに次の反応に使用した。

【0407】

実施例113

N-(1-(アゼチジン-3-イル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号163)の合成

20



30

化合物番号162(粗生成物)およびトリエチルシラン(0.2mL)を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ -ジクロロメタン(1:1、12mL)に溶解させ、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を逆相HPLCで精製して化合物番号163 126mgを $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

^1H NMR (300 MHz, MeOD-D_4): 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.09

(s, 1H), 5.40-5.20 (m, 1H), 5.70-5.50 (m, 2H), 5.50-5.30 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.05-0.90 (m, 2H), 0.90-0.75 (m,

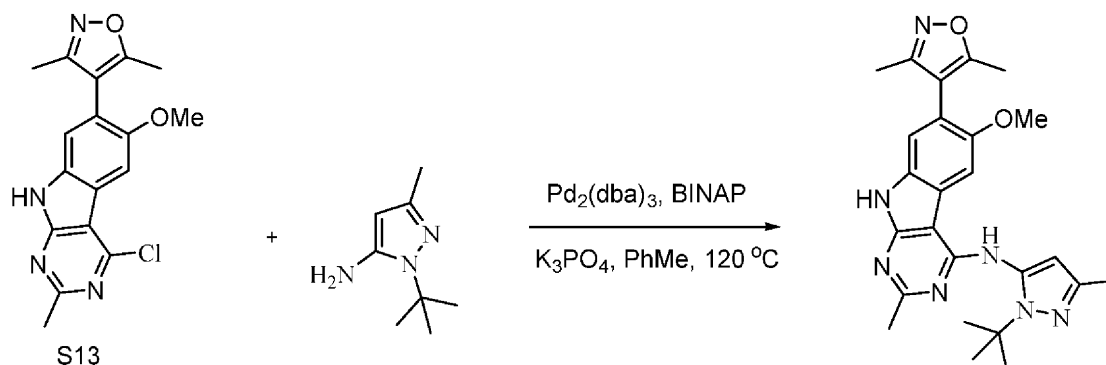
2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 485.24$; Observed: 485.67

40

【0408】

実施例114

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号62)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 62 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 15mg で得た。

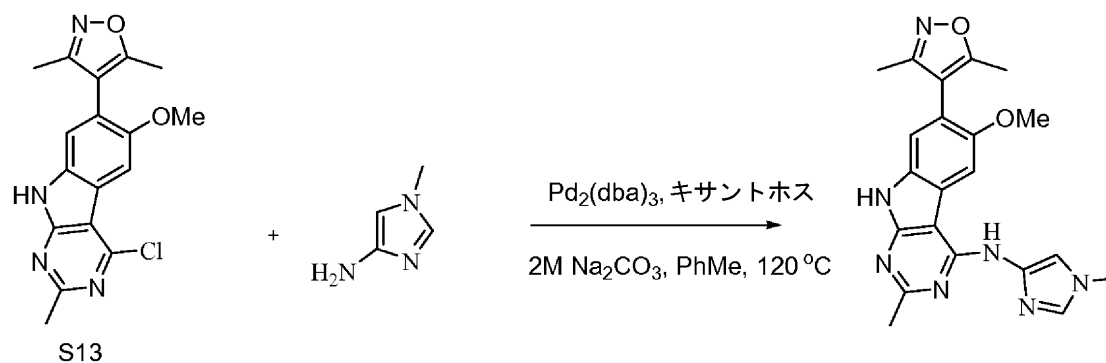
ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.24$; Observed: 460.55. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.44 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (s, 9H)

20

【 0 4 0 9 】

実施例 115

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 166) の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53mg) およびキサントホス (100mg) をトルエン (8mL) および 2M Na_2CO_3 (0.58mL) 中で混合した。次に S13 (100mg)、1-メチル-1H-イミダゾール-4-アミン (100mg) を加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 166 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 4.5mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.18$; Observed: 404.44.

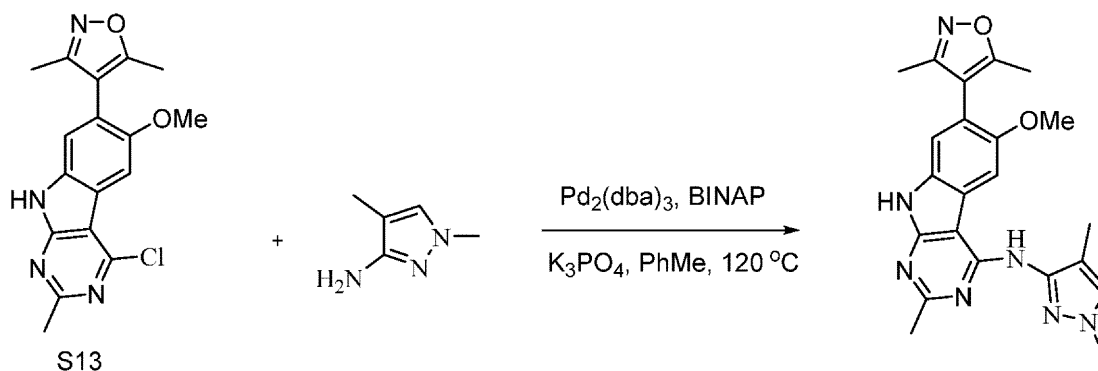
^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.16 (s, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

40

【 0 4 1 0 】

実施例 116

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 77) の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 77 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 20mg で得た。

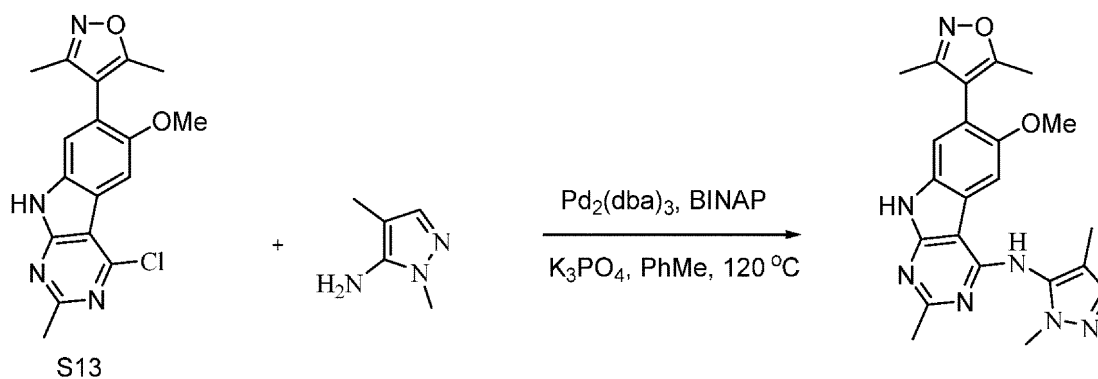
ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.19$; Observed: 418.44. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

20

【 0 4 1 1 】

実施例 117

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-アミン (化合物番号 76) の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 76 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 20mg で得た。

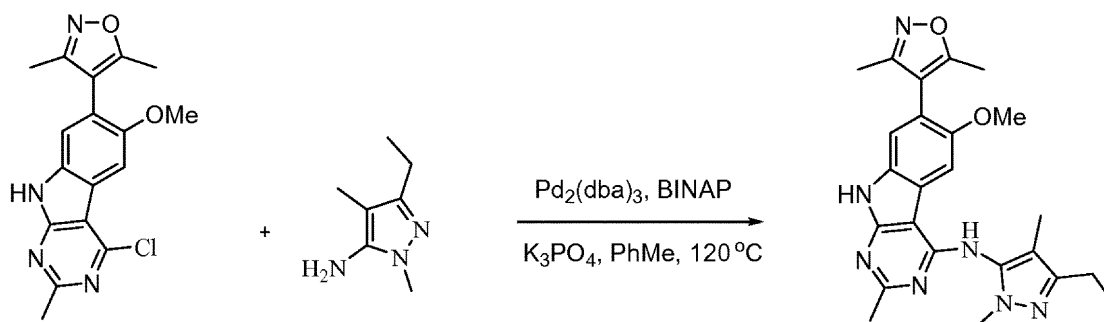
ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.19$; Observed: 418.64. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.52 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (s, 3H)

40

【 0 4 1 2 】

実施例 118

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-アミン (化合物番号 169) の合成



S13

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 169 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 20mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$; Observed: 446.67. ^1H NMR (300

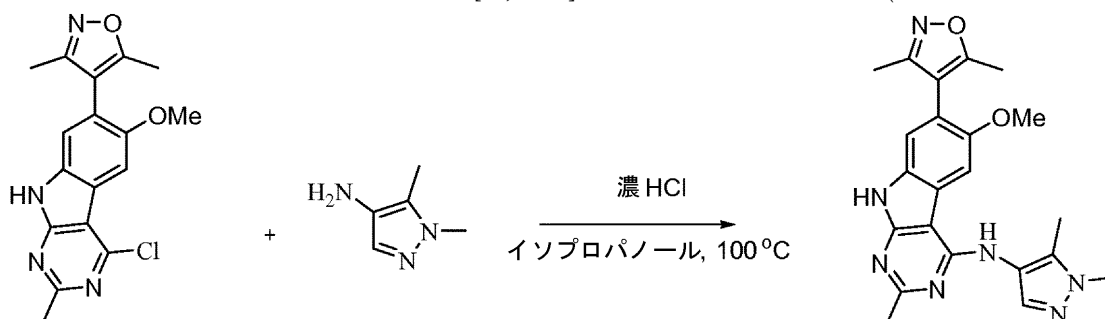
MHz, MeOD) δ 7.46 (s, 1H), 7.37 (brs, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.74 – 2.60 (m,

5H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H)

【 0 4 1 3 】

実施例 119

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 170) の合成



S13

S13 (70mg) および 1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン (68mg) をイソプロパノール (5mL) に溶解させた。濃 HCl 4 滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を HPLC で精製して所望の生成物である化合物番号 170 を 50mg でトリフルオロ酢酸塩として得た。

ESI-MS calculated for

$\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.19$; Observed: 418.46. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.95

(brs, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (s,

3H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

【 0 4 1 4 】

実施例 120

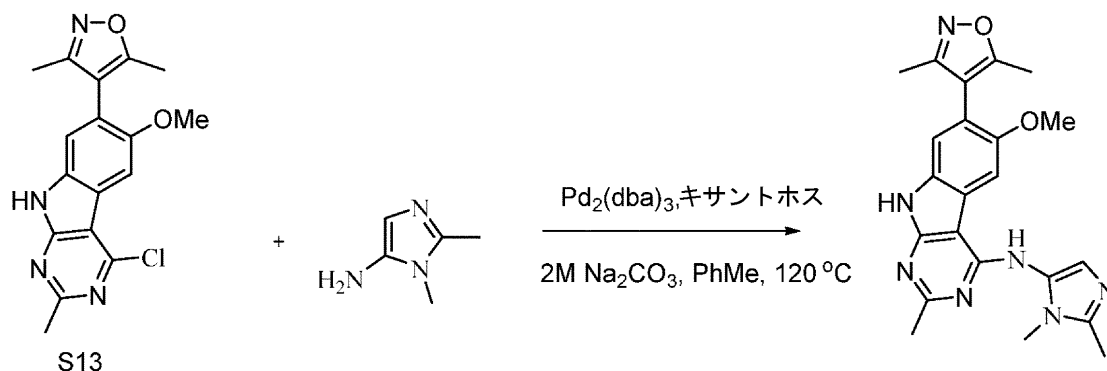
N-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 171) の合成

10

20

30

40



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (53mg) およびキサントホス (100mg) をトルエン (8mL) および 2M Na_2CO_3 (0.58mL) 中で混合した。次に S13 (100mg)、1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-アミン (100mg) を加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 171 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 7.5mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.19$;

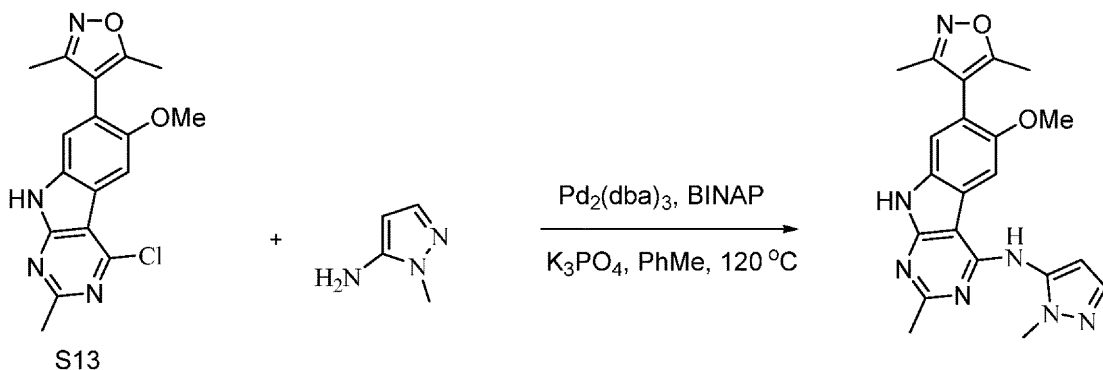
Observed: 418.42. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

【 0 4 1 5 】

20

実施例 121

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 172) の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 172 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 22mg で得た。

ESI-MS

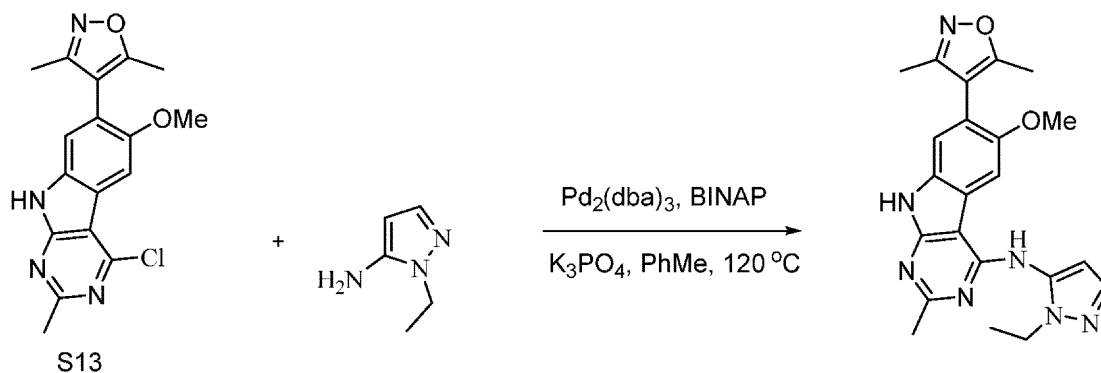
calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 404.18$; Observed: 404.45. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.63 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.43 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

40

【 0 4 1 6 】

実施例 122

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 173) の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 173 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 22mg で得た。

ESI-MS

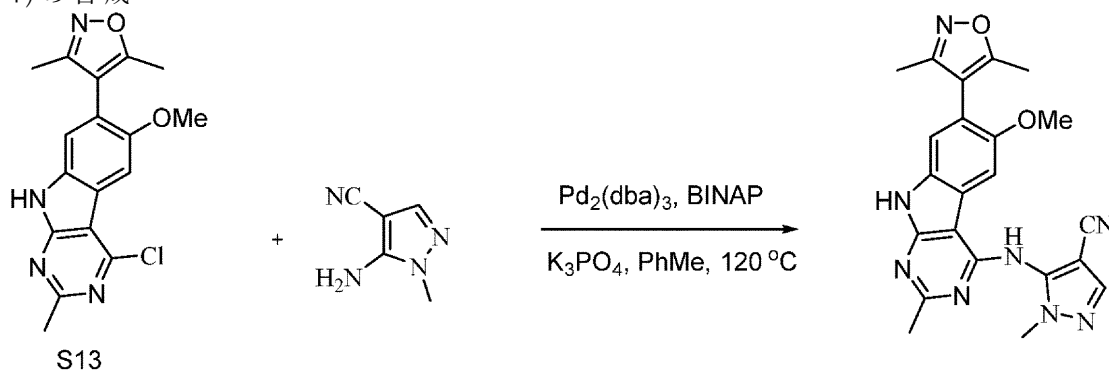
calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418.19$; Observed: 418.66. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.48 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

20

【 0 4 1 7 】

実施例 123

5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル(化合物番号 174) の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 174 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 26mg で得た。

40

ESI-MS calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 429.17$; Observed: 429.44. ^1H

NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.01 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

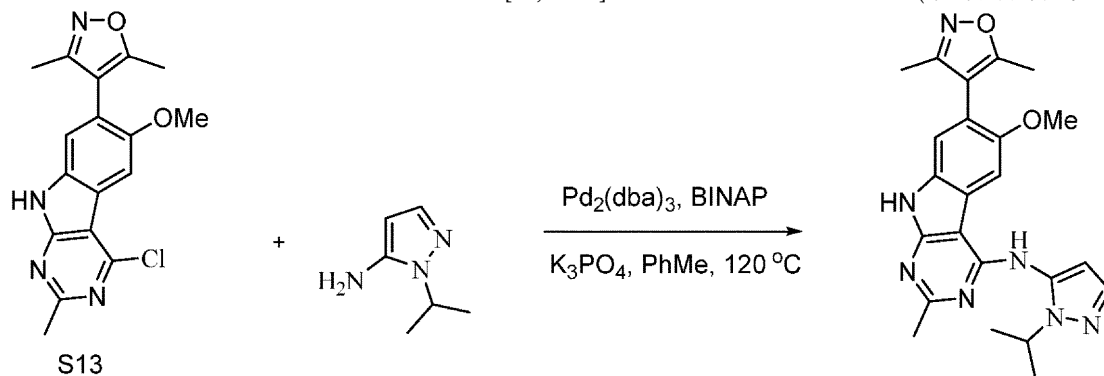
【 0 4 1 8 】

実施例 124

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-

50

6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号175)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 175 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 22mg で得た。

ESI-MS

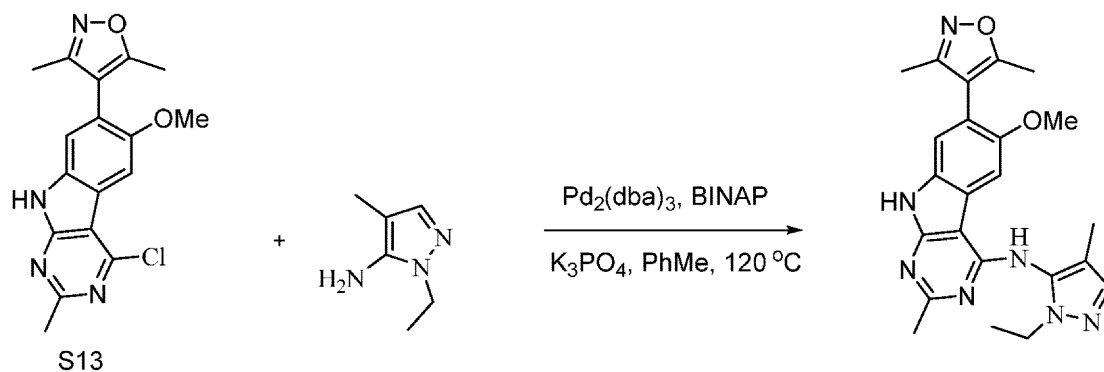
calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.21$; Observed: 432.44. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.65 (dq, $J = 13.2, 6.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H)

20

【 0 4 1 9 】

実施例 125

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号176)の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 176 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 22mg で得た。

40

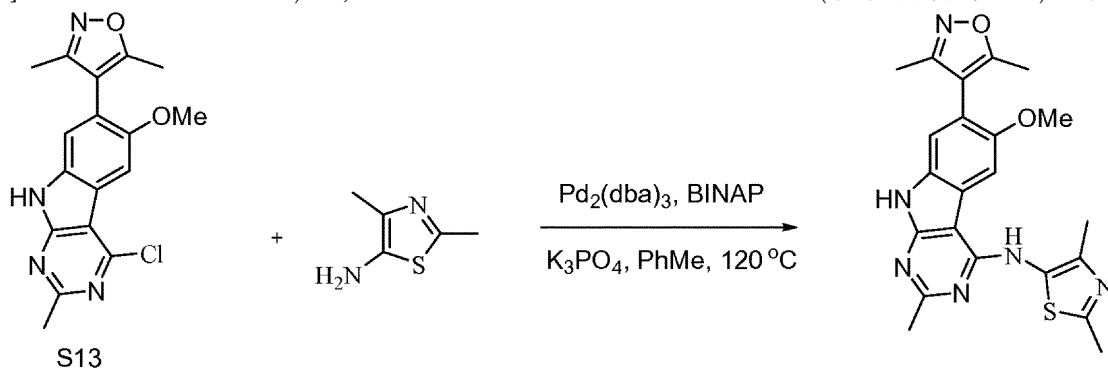
ESI-MS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432.21$; Observed: 432.48. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.54 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.06 (brs, 1H), 4.18 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)

【 0 4 2 0 】

実施例 126

50

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2,4-ジメチルチアゾール-5-アミン(化合物番号177)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、2,4-ジメチルチアゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 177 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 14mg で得た。

ESI-MS

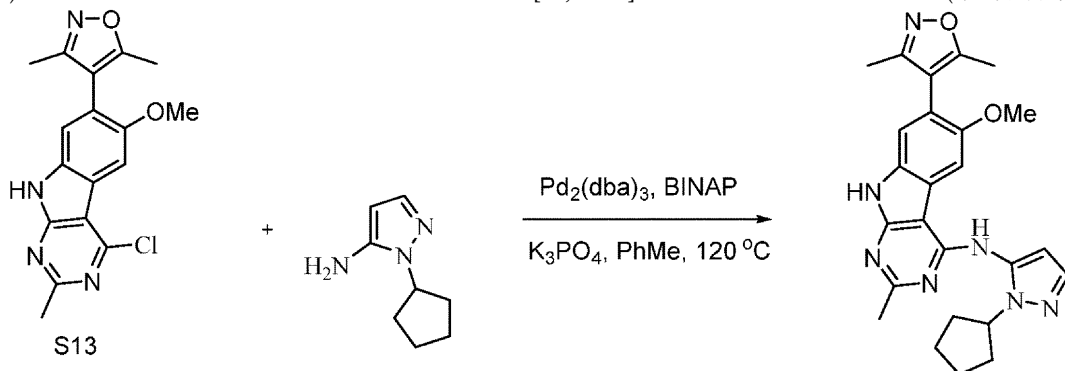
calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 435.16$; Observed: 435.44. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.98 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

20

【 0 4 2 1 】

実施例 127

N-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号178)の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 178 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 20mg で得た。

40

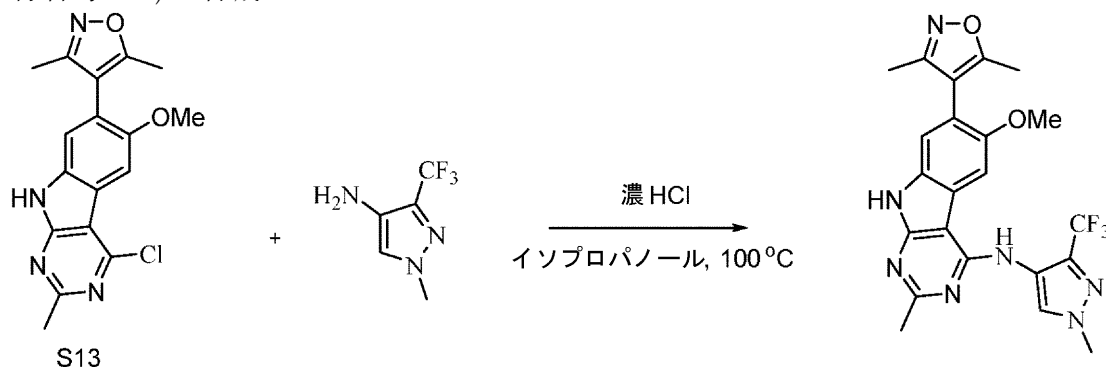
ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$; Observed: 458.55. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.67 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.78 (p, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.14 – 2.04 (m, 4H), 2.00 – 1.86 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 2H)

【 0 4 2 2 】

実施例 128

50

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号179)の合成



10

S13(70mg)および1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号179を50mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

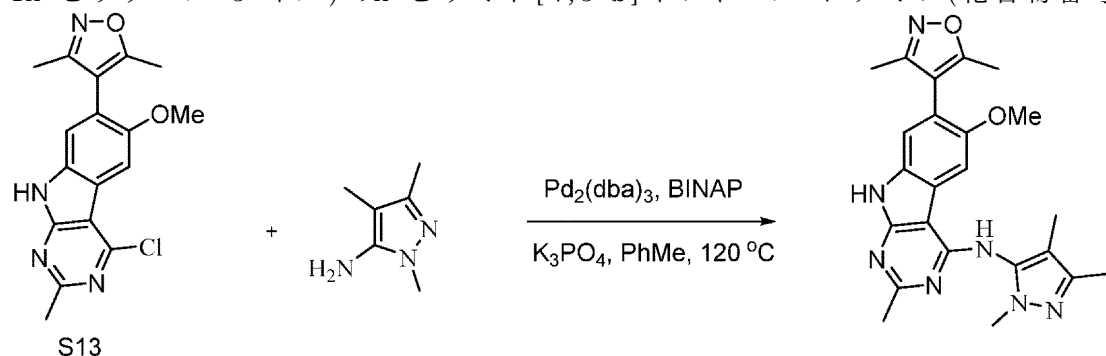
ESI-MS calculated for $C_{22}H_{21}F_3N_7O_2$ $[M+H]^+ = 472.17$; Observed: 472.44. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

20

【 0 4 2 3 】

実施例129

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号80)の合成



30

$Pd_2(dba)_3$ (18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13(60mg)、1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン(2mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号80を CF_3CO_2H 塩として20mgで得た。

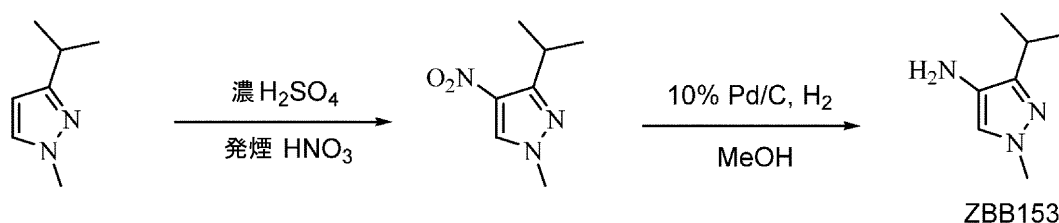
40

ESI-MS calculated for $C_{23}H_{26}N_7O_2$ $[M+H]^+ = 432.21$; Observed: 432.65. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.47 (s, 1H), 7.29 (brs, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)

【 0 4 2 4 】

実施例130

3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(ZBB153)の合成

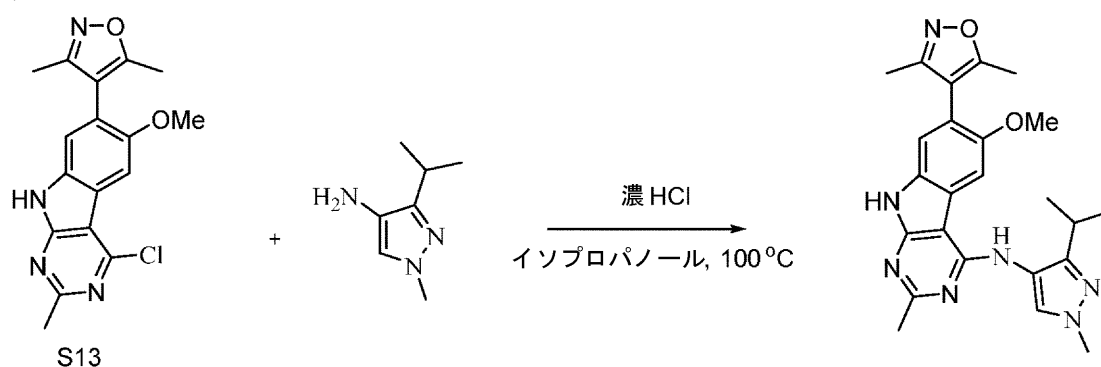


3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール(500mg)、濃 H_2SO_4 (1mL)、および発煙 HNO_3 (1mL)の混合物を60℃で終夜加熱した。次に混合物を冷却NaOH水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮し、MeOH(10mL)に溶解させた。10% Pd/C 50mgを加えた。反応混合物を2回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次に H_2 下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮してZBB153(300mg)を得た。ESI-MS $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 140.11$; 実測値: 140.44。

10

【0425】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号181)の合成



20

S13(70mg)および3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号181を45mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

ESI-MS

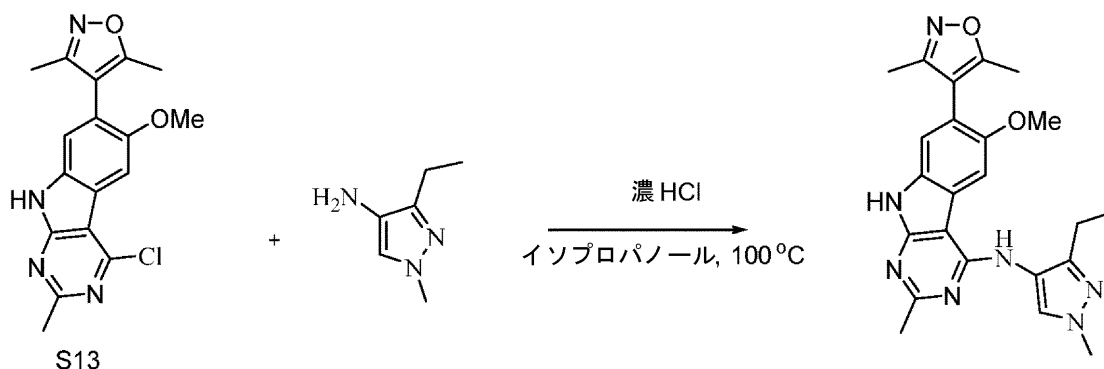
calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$; Observed: 446.44. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.85 (s, 1H), 7.60 (brs, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.02 (hept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H)

【0426】

実施例131

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号182)の合成

40



10

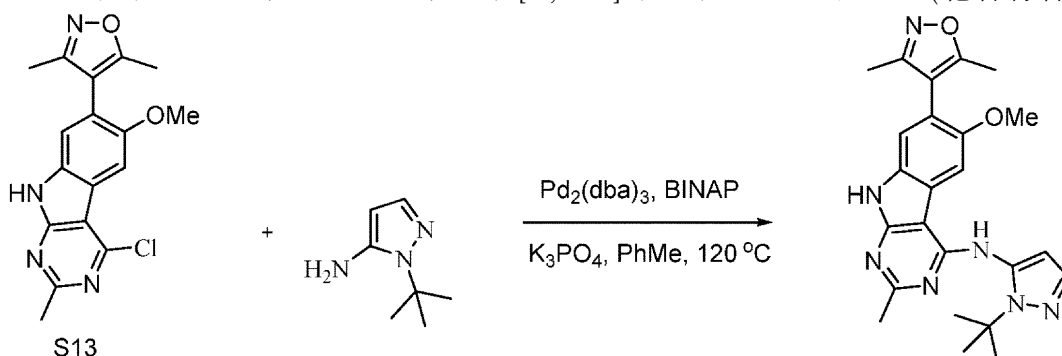
S13(70mg)および3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号182を45mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS $C_{23}H_{26}N_7O_2$ の計算値 $[M+H]^+ = 432.21$; 実測値: 432.55。

【0427】

実施例132

N-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号183)の合成

20



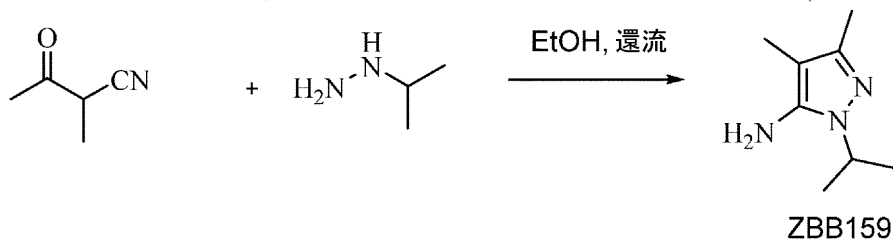
30

$Pd_2(dba)_3$ (18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13(60mg)、1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン(2mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号183を CF_3CO_2H 塩として20mgで得た。ESI-MS $C_{24}H_{28}N_7O_2$ の計算値 $[M+H]^+ = 446.23$; 実測値: 446.65。

【0428】

実施例133

1-イソプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン(ZBB159)



40

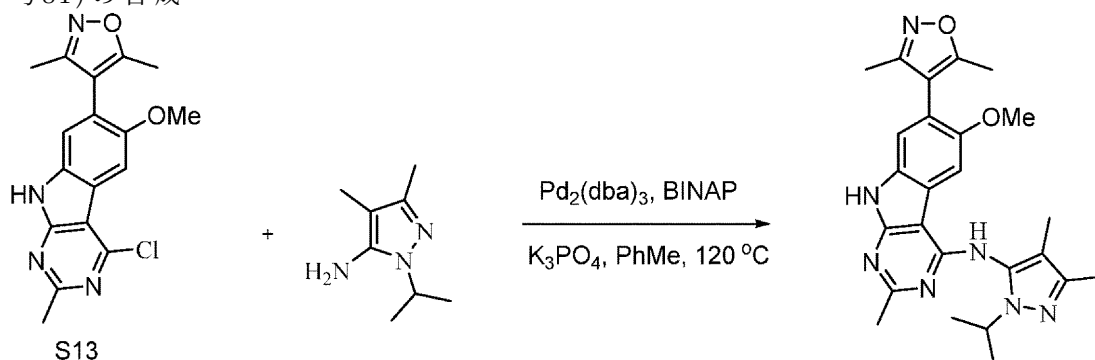
2-メチル-3-オキソブタンニトリル(1g)をエタノール(30mL)に溶解させた。イソプロピルヒドラジンHCl塩(5g)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を1.3gで得た。ESI-MS $C_8H_{16}N_3$ の計算値 $[M+H]^+ = 154.13$; 実測値: 154.66。

50

【0429】

実施例134

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号81)の合成



10

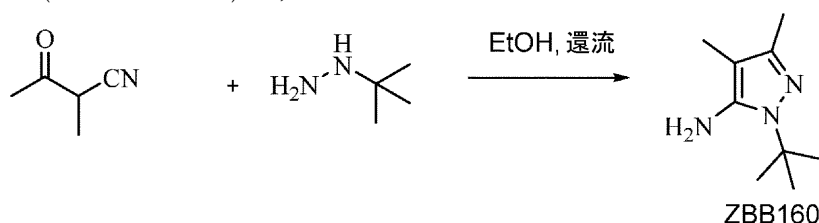
Pd₂(dba)₃ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-イソプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、K₃PO₄ (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号81をCF₃CO₂H塩として20mgで得た。ESI-MS C₂₅H₃₀N₇O₂ の計算値[M+H]⁺ = 460.24; 実測値: 460.44。

20

【0430】

実施例135

1-(tert-ブチル)-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB160) の合成



30

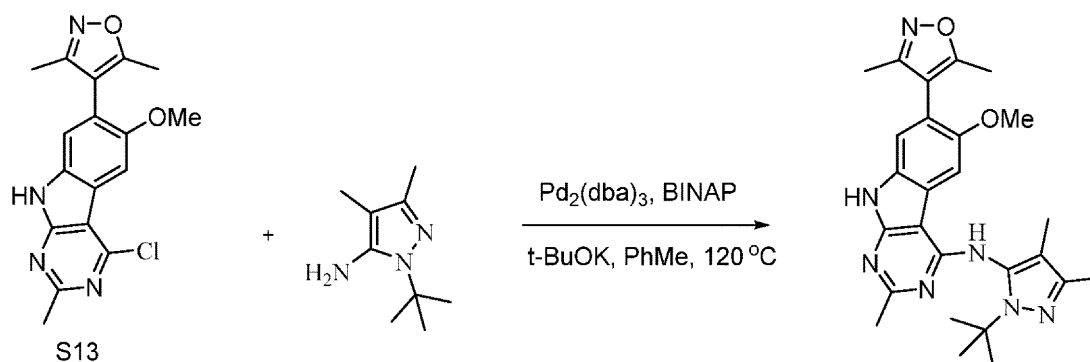
2-メチル-3-オキソブタンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。tert-ブチルヒドラジンHCl塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよびNaHCO₃水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を1.3gで得た。ESI-MS C₉H₁₈N₃ の計算値[M+H]⁺ = 168.15; 実測値: 168.44。

【0431】

実施例136

N-(1-(tert-ブチル)-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号185)の合成

40



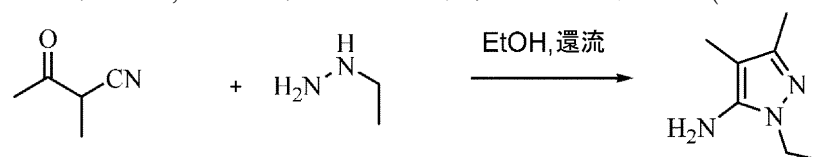
10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-(tert-ブチル)-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、t-BuOK (100mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 185 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 20mg で得た。ESI-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.26$; 実測値: 474.44。

【0432】

実施例 137

1-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB164) の合成



20

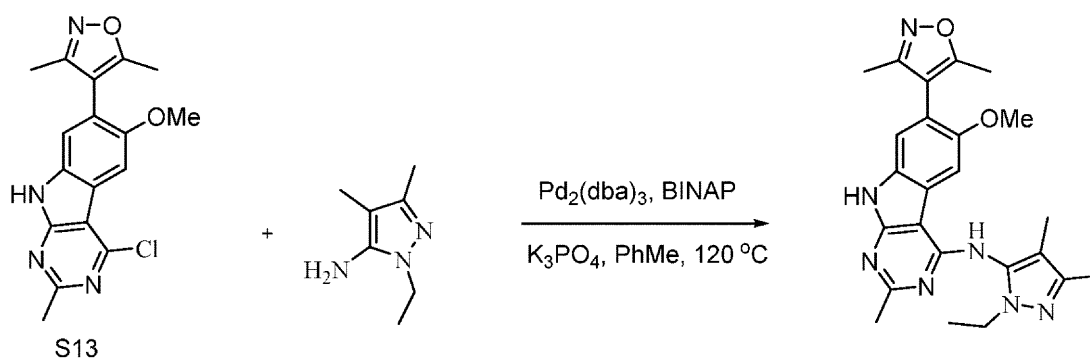
2-メチル-3-オキソブタンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。エチルヒドラジン HCl 塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび NaHCO_3 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を 1.3g で得た。ESI-MS $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_3$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 140.11$; 実測値: 140.34。

30

【0433】

実施例 138

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-アミン (化合物番号 186) の合成



40

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-エチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 186 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 25mg で得た。ESI-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{22}$

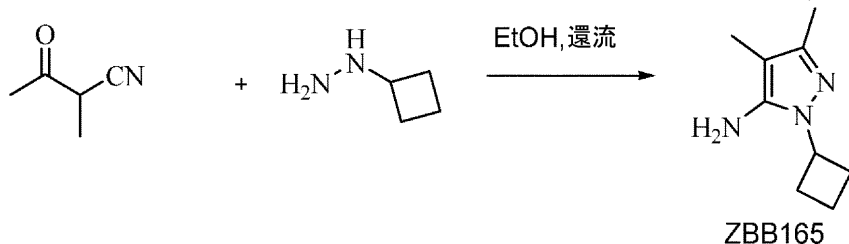
50

${}^8\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$; 実測値: 446.36。

【0434】

実施例139

1-シクロブチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB165) の合成

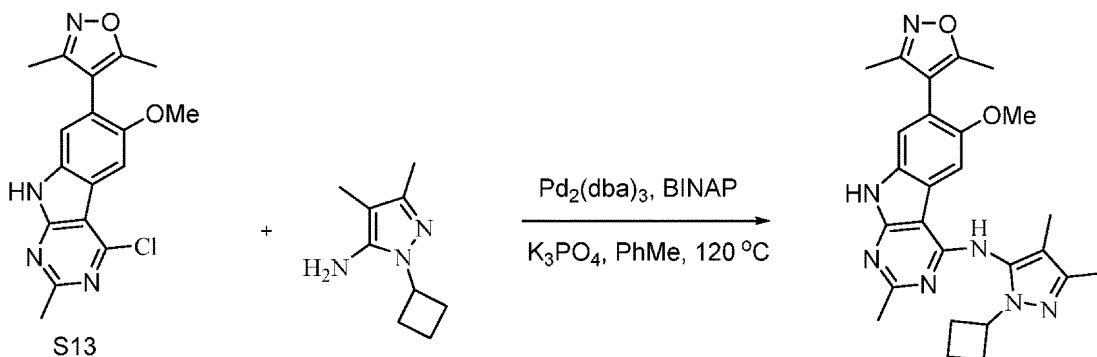


10

2-メチル-3-オキソブタンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。シクロブチルヒドラジンHCl塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよびNaHCO₃水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を1.3gで得た。ESI-MS C₉H₁₆N₃ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166.13$; 実測値: 166.64。

【0435】

N-(1-シクロブチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号187) の合成



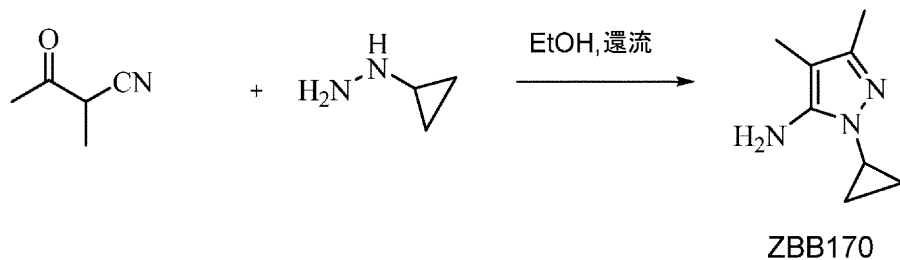
30

Pd₂(dba)₃ (18mg) およびBINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-シクロブチル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、K₃PO₄ (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号187をCF₃CO₂H塩として30mgで得た。ESI-MS C₂₆H₃₀N₇O₂ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.24$; 実測値: 472.66。

【0436】

実施例140

1-シクロプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB170) の合成



40

2-メチル-3-オキソブタンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。シクロプロピルヒドラジンHCl塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよびNaHCO₃水溶液を加えた。水層を酢酸

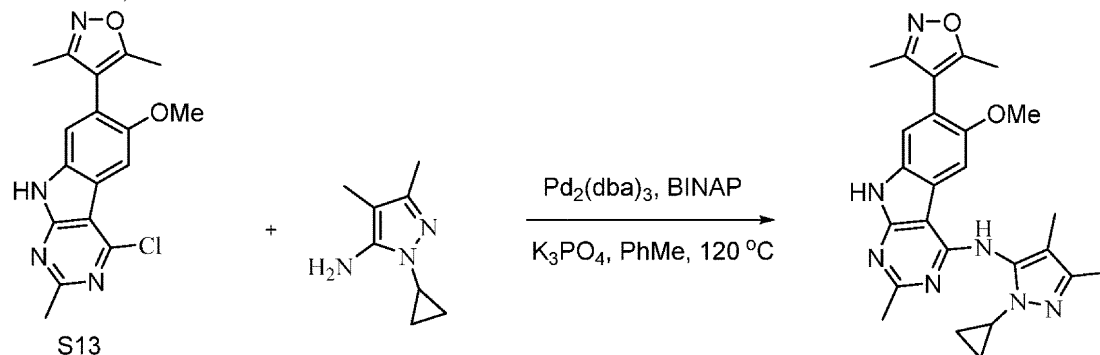
50

エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を1.3 gで得た。ESI-MS $C_8H_{14}N_3$ の計算値 $[M+H]^+ = 152.11$; 実測値: 152.44。

【0437】

実施例141

N-(1-シクロプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号188)の合成



10

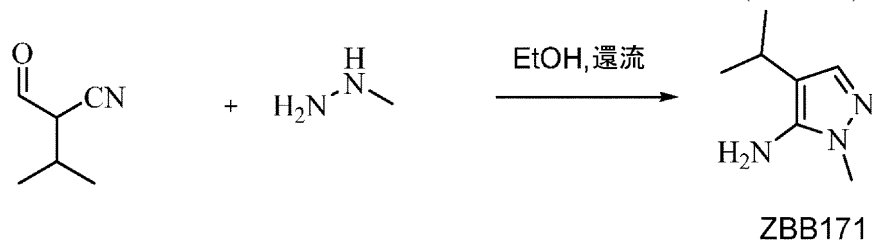
$Pd_2(dba)_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-シクロプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号188を CF_3CO_2H 塩として25mgで得た。ESI-MS $C_{25}H_{28}N_7O_2$ の計算値 $[M+H]^+ = 458.23$; 実測値: 458.56。

20

【0438】

実施例142

4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB171) の合成



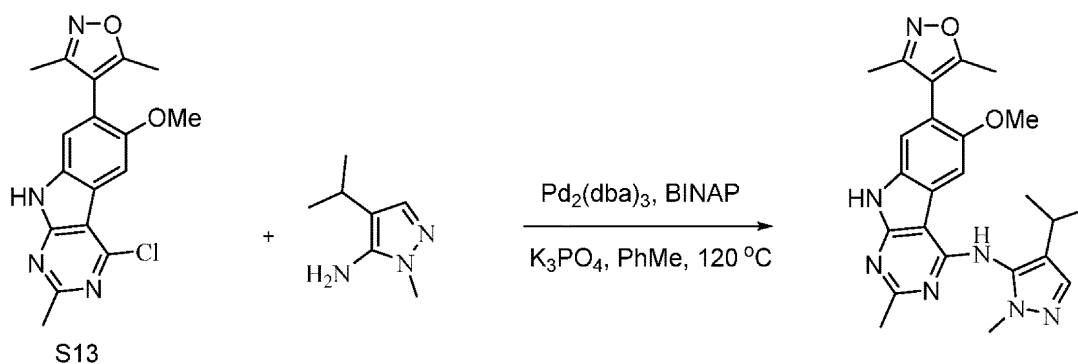
30

2-ホルミル-3-メチルブタンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。メチルヒドラジン (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を0.4gで得た。ESI-MS $C_7H_{14}N_3$ の計算値 $[M+H]^+ = 140.11$; 実測値: 140.43。

40

【0439】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号79)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 79 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 12mg で得た。

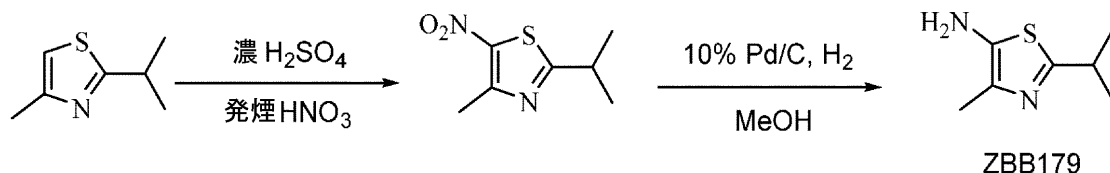
ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 446.23$; Observed: 446.43. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

20

【 0 4 4 0 】

実施例 143

2-イソプロピル-4-メチルチアゾール-5-アミン (ZBB179) の合成



2-イソプロピル-4-メチルチアゾール (500mg)、濃 H_2SO_4 (1mL)、および発煙 HNO_3 (1mL) の混合物を 100°C で終夜加熱した。次に混合物を冷却 NaOH 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮し、MeOH (10mL) に溶解させた。10% Pd/C 500mg を加えた。反応混合物を 2 回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次に H_2 下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して ZBB179 (300mg) を得た。

30

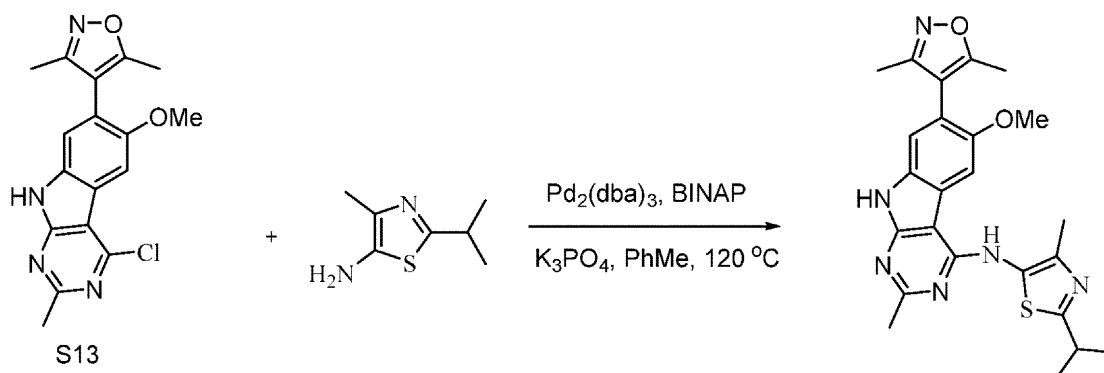
ESI-MS calculated for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 157.07$; Observed:

157.44. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3.23 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 1.40 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

【 0 4 4 1 】

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-メチルチアゾール-5-アミン (化合物番号 190) の合成

40



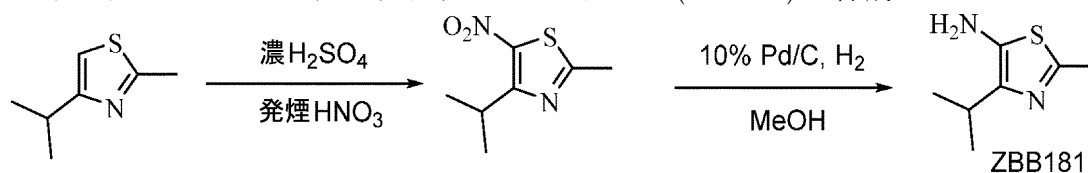
10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、2-イソプロピル-4-メチルチアゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 190 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 35mg で得た。ESI-MS $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 463.19$; 実測値: 463.44。

【 0 4 4 2 】

実施例 144

4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン (ZBB181) の合成



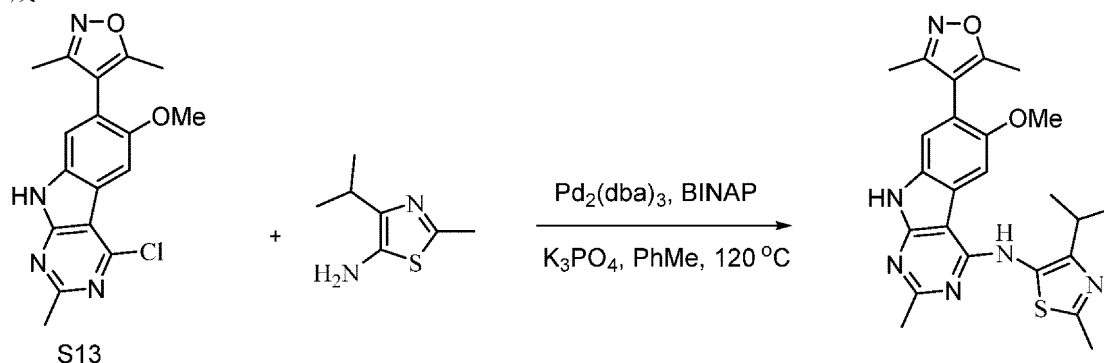
20

4-イソプロピル-2-メチルチアゾール (500mg)、濃 H_2SO_4 (1mL)、および発煙 HNO_3 (1mL) の混合物を 100°C で終夜加熱した。次に混合物を冷却 NaOH 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮し、 MeOH (10mL) に溶解させた。10% Pd/C 500mg を加えた。反応混合物を 2 回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次に H_2 下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して ZBB181 (400mg) を得た。ESI-MS $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_2\text{S}$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 157.07$; 実測値: 157.34。

30

【 0 4 4 3 】

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン (化合物番号 84) の合成



40

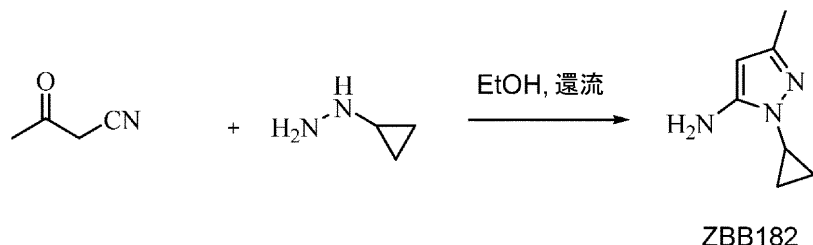
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合し、混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 84 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 35mg で得た。

ESI-MS calculated for $C_{24}H_{27}N_6O_2S$ $[M+H]^+ = 463.19$; Observed: 463.45. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.84 (brs, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.13 (dt, $J = 13.7, 6.8$ Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)

【0444】

実施例145

1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB182) の合成



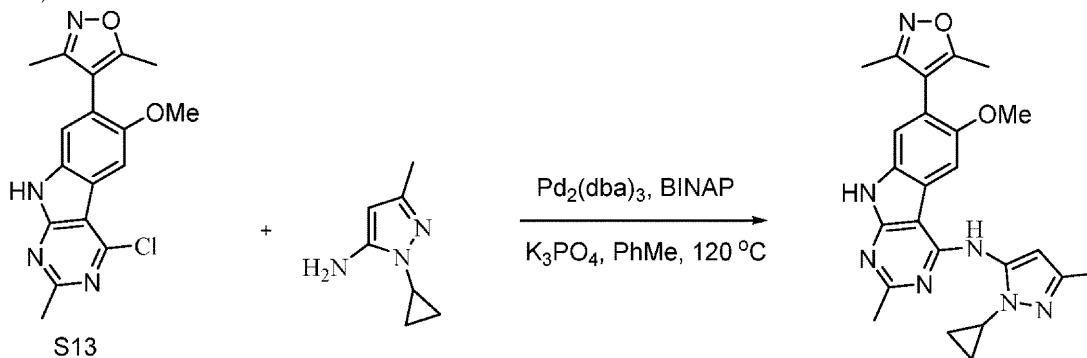
10

3-オキソブタンニトリル(1g)をエタノール(30mL)に溶解させた。シクロプロピルヒドラジン(5g)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を0.4gで得た。ESI-MS $C_7H_{12}N_3$ の計算値 $[M+H]^+ = 138.10$; 実測値: 138.33。

20

【0445】

N-(1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号192)の合成



30

$Pd_2(dba)_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-シクロプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号192を CF_3CO_2H 塩として30mgで得た。ESI-MS $C_{24}H_{26}N_7O_2$ の計算値 $[M+H]^+ = 444.21$; 実測値: 444.65。

40

【0446】

実施例146

3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (ZBB186) の合成



20

20

20

20

20

20



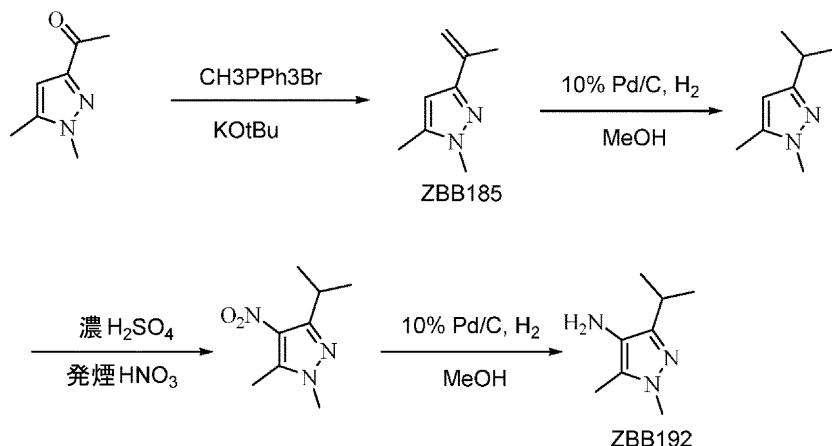
40

40

40

40

3-イソプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン(ZBB192)の合成



10

1-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オン(1g)、t-BuOK(1.1g)、およびCH₃PPh₃Br(3.9g)のTHF(10mL)中混合物を室温で5時間攪拌した。次にNaHCO₃水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物ZBB185を0.8gで得た。

【0450】

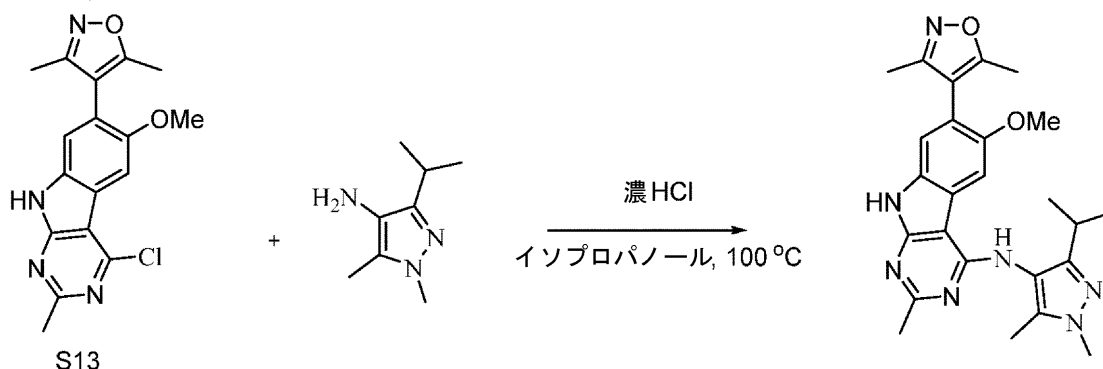
ZBB185(0.5g)をMeOH(10mL)に溶解させた。10% Pd/C 50mgを加えた。反応混合物を2回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次にH₂下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して粗生成物を得て、これを濃H₂SO₄(1mL)および発煙HNO₃(1mL)に溶解させた。混合物を60℃で終夜加熱した。次に混合物を冷却NaOH水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮してニトロ中間体を得て、これをMeOH(10mL)に溶解させた。10% Pd/C 50mgを加えた。反応混合物を2回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次にH₂下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮してZBB192(0.4g)を得た。ESI-MS C₈H₁₆N₃の計算値[M+H]⁺ = 154.13; 実測値: 154.45。

20

【0451】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号194)の合成

30



40

S13(70mg)および3-イソプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号194を45mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS C₂₅H₃₀N₇O₂の計算値[M+H]⁺ = 460.24; 実測値: 460.45。

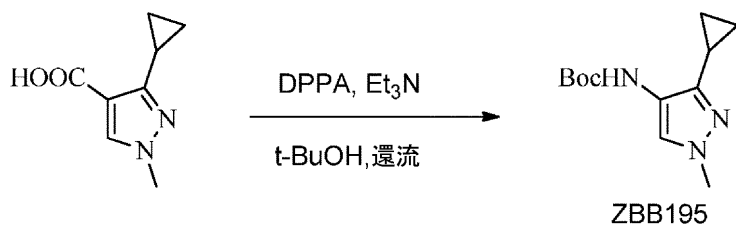
【0452】

実施例148

tert-ブチル (3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート(ZBB195)

50

の合成

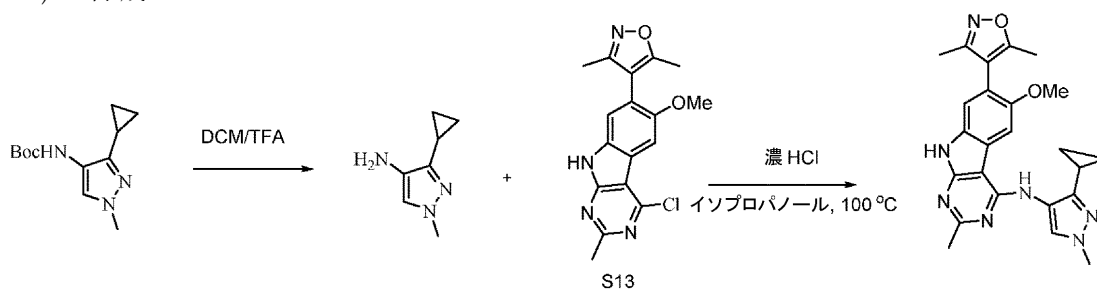


3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(0.5g)、DPPA(1.16mL)、およびEt₃N(1.25mL)のt-BuOH(10mL)中混合物を室温で3時間攪拌した。次に混合物を1日間還流させた後、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物ZBB195を0.3gで得た。

10

【0453】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号195)の合成



20

tert-ブチル (3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)カルバメート(0.15g)をDCM/TFA(10mL、1:1)に溶解させ、混合物を室温で3時間攪拌した。次に混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮して粗アミンを得て、これをイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴およびS13(70mg)をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号195を47mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

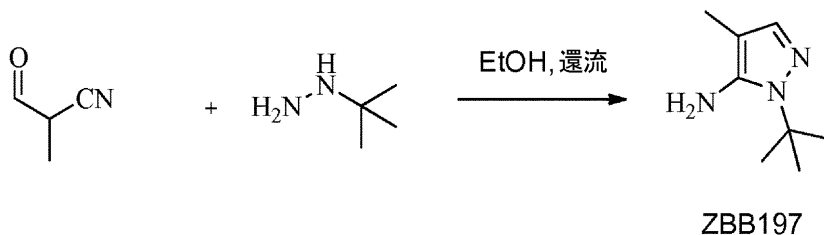
ESI-MS calculated for C₂₄H₂₆N₇O₂ [M+H]⁺ = 444.21;

Observed: 444.34. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.0-7.7 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (tt, J = 7.9, 5.5 Hz, 1H), 0.95 – 0.79 (m, 4H)

【0454】

実施例149

1-(tert-ブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(ZBB197)の合成



40

2-メチル-3-オキソプロパンニトリル(1g)をエタノール(30mL)に溶解させた。tert-ブチルヒドラジンHCl塩(5g)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよびNaHCO₃水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を0.3gで得た。

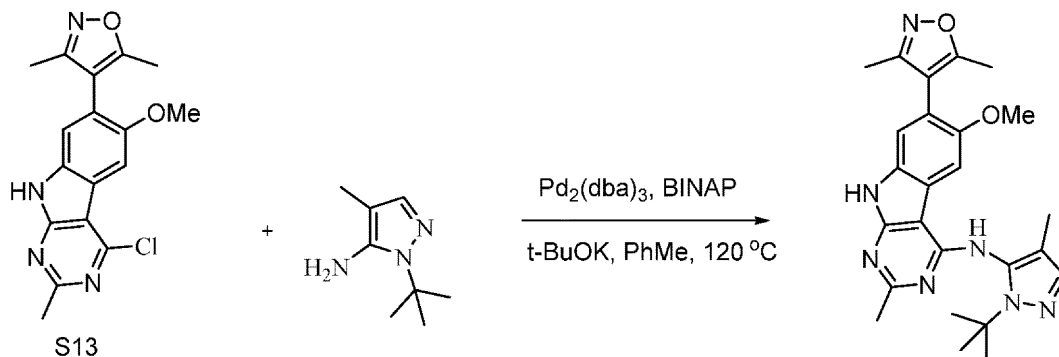
50

ESI-MS calculated for $C_8H_{16}N_3$ $[M+H]^+ = 154.13$;

Observed: 154.44. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (s, 1H), 3.29 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.64 (s, 9H)

【 0 4 5 5 】

N-(1-(tert-ブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号196)の合成



10

$Pd_2(dba)_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-(tert-ブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、t-BuOK (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 196 を CF_3CO_2H 塩として 25mg で得た。

20

ESI-MS calculated for $C_{25}H_{30}N_7O_2$ $[M+H]^+ = 460.24$; Observed: 460.44. ^1H

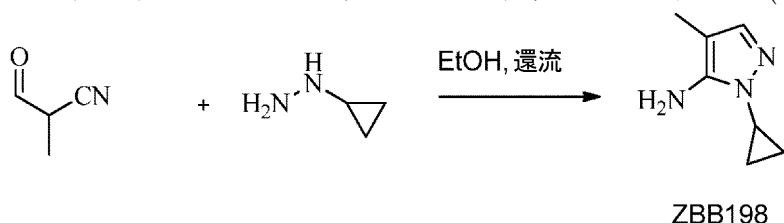
NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.69 (s, 9H)

【 0 4 5 6 】

実施例 150

30

1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB198) の合成

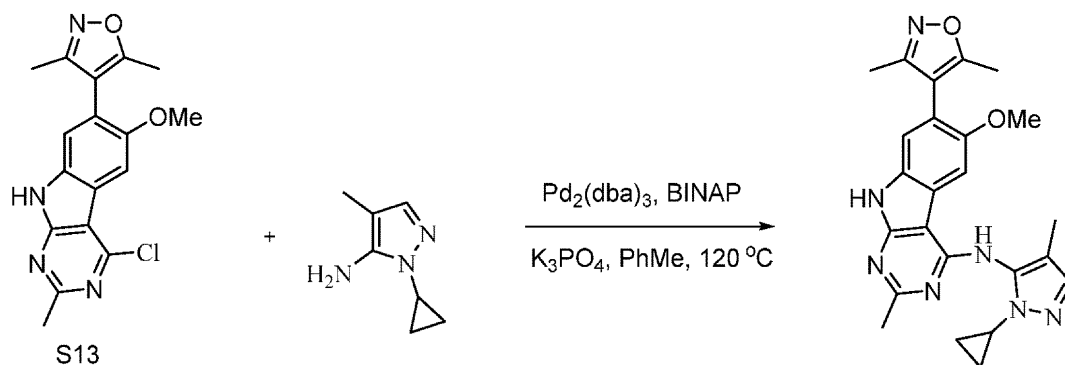


2-メチル-3-オキソプロパンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。シクロプロピルヒドラジン HCl 塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび $NaHCO_3$ 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を 0.3g で得た。ESI-MS $C_7H_{12}N_3$ の計算値 $[M+H]^+ = 138.10$; 実測値: 138.44。

40

【 0 4 5 7 】

N-(1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号197)の合成



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 197 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 25mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 444.21$; Observed: 444.54. ^1H NMR (300

MHz, MeOD) δ 7.73 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 – 3.62 (m,

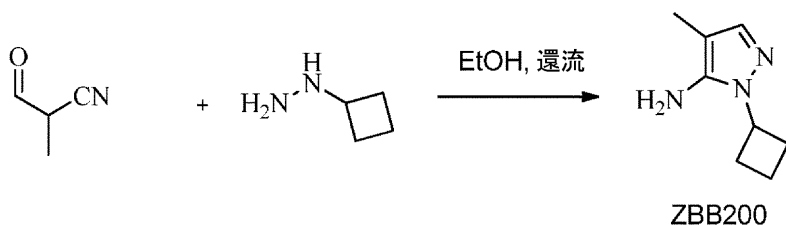
1H), 2.77 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.17 – 0.96 (m, 4H)

20

【 0 4 5 8 】

実施例 151

1-シクロブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB200) の合成



30

2-メチル-3-オキソプロパンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。シクロブチルヒドラジン HCl 塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび NaHCO_3 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を 0.3g で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 152.11$;

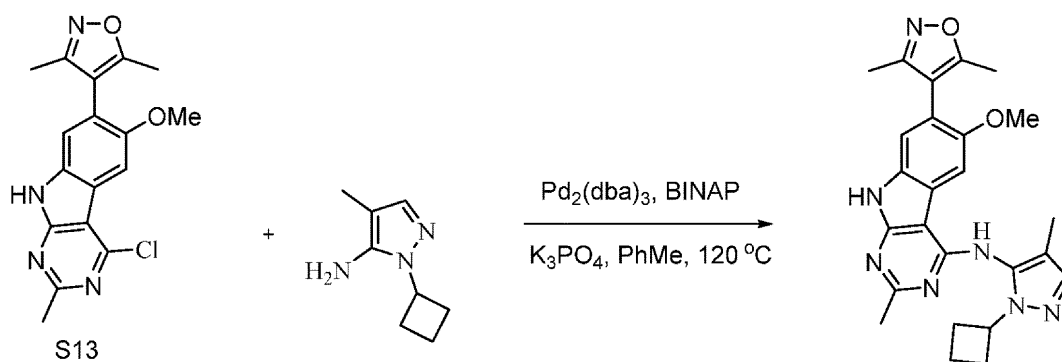
Observed: 152.54. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (s, 1H), 4.72 – 4.52 (m, 1H),

3.23 (brs, 2H), 2.76 – 2.58 (m, 2H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 2.03 – 1.67 (m, 5H)

【 0 4 5 9 】

N-(1-シクロブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-アミン (化合物番号 198) の合成

40



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-シクロブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 198 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 25mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 458.23$; Observed: 458.55. ^1H NMR (300

MHz, MeOD) δ 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.98 – 4.79 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.81 –

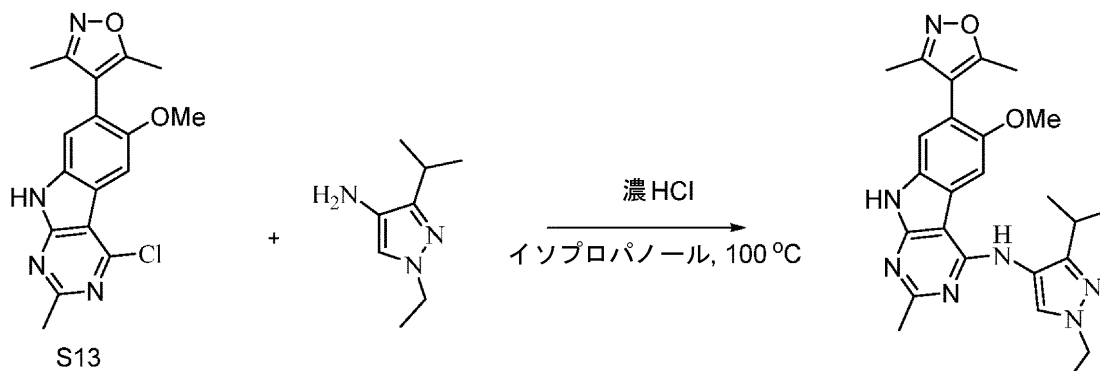
2.57 (m, 5H), 2.40-2.25 (m, 5H), 2.16 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.90 -1.70 (m, 2H)

20

【 0 4 6 0 】

実施例 152

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-アミン (化合物番号 199) の合成



30

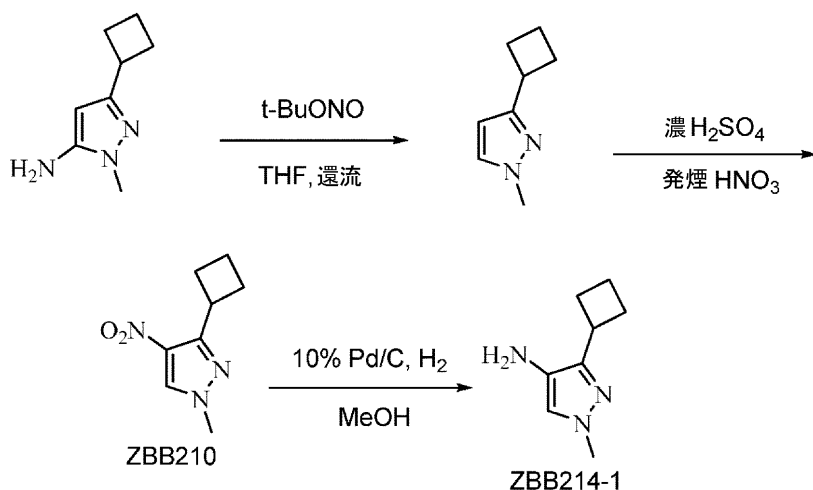
S13 (70mg) および 1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-アミン (68mg) をイソプロパノール (5mL) に溶解させた。濃 HCl 4 滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を HPLC で精製して所望の生成物である化合物番号 199 を 45mg でトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 460.24$; 実測値: 460.55。

40

【 0 4 6 1 】

実施例 153

3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (ZBB214-1) の合成



10

3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(500mg)、t-BuONO(2mL)のTHF(10mL)中混合物を90℃で3時間加熱した。次に混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、濃H₂SO₄(1mL)および発煙HNO₃(1mL)に溶解させた。混合物を60℃で終夜加熱した。次に混合物を冷却NaOH水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してZBB210(250mg)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

δ 8.10 (s, 1H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.48 – 2.22 (m, 4H), 2.16 – 1.81 (m, 2H)

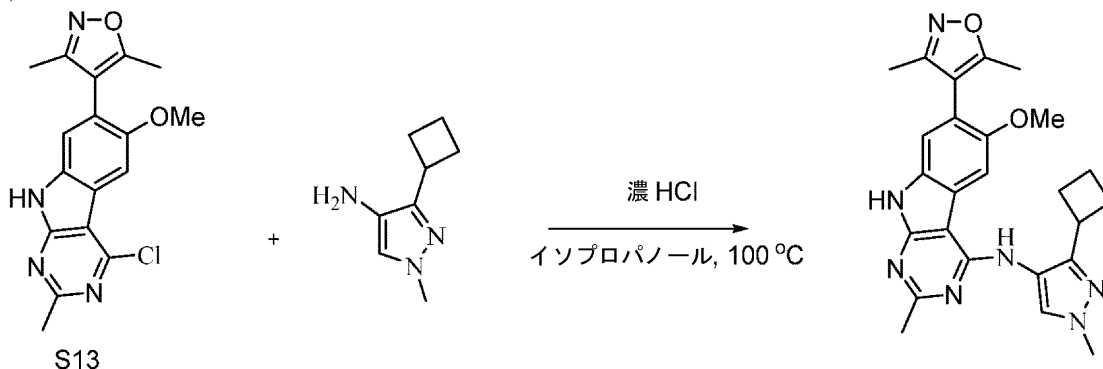
【0462】

ZBB210(200mg)をMeOH(10mL)に溶解させた。10% Pd/C 50mgを加えた。反応混合物を2回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次にH₂下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮してZBB214-1(150mg)を得た。ESI-MS C₈H₁₄N₃の計算値[M+H]⁺ = 152.11; 実測値: 152.34。

【0463】

N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号200)の合成

30



40

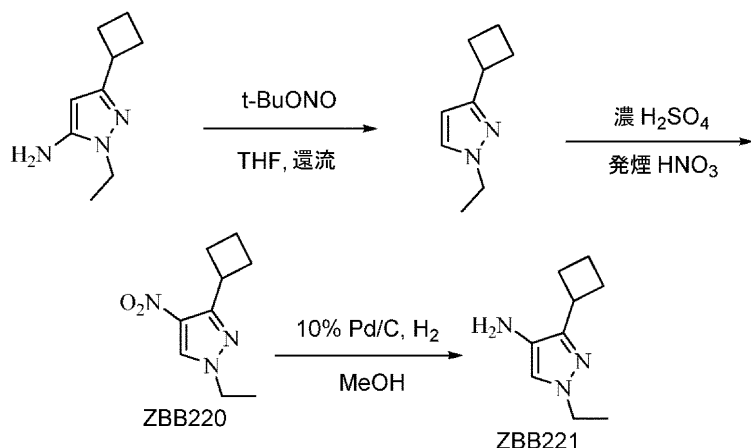
S13(70mg)および3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン(68mg)をイソプロパノール(5mL)に溶解させた。濃HCl 4滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣をHPLCで精製して所望の生成物である化合物番号200を40mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS C₂₅H₂₈N₇O₂の計算値[M+H]⁺ = 458.23; 実測値: 458.66。

【0464】

実施例154

50

3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-アミン (ZBB221) の合成



10

3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン (500mg)、t-BuONO (2mL) の THF (10mL) 中混合物を 90℃ で 3 時間加熱した。次に混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮し、濃 H₂SO₄ (1mL) および発煙 HNO₃ (1mL) に溶解させた。混合物を 60℃ で終夜加熱した。次に混合物を冷却 NaOH 水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して ZBB220 を得た。

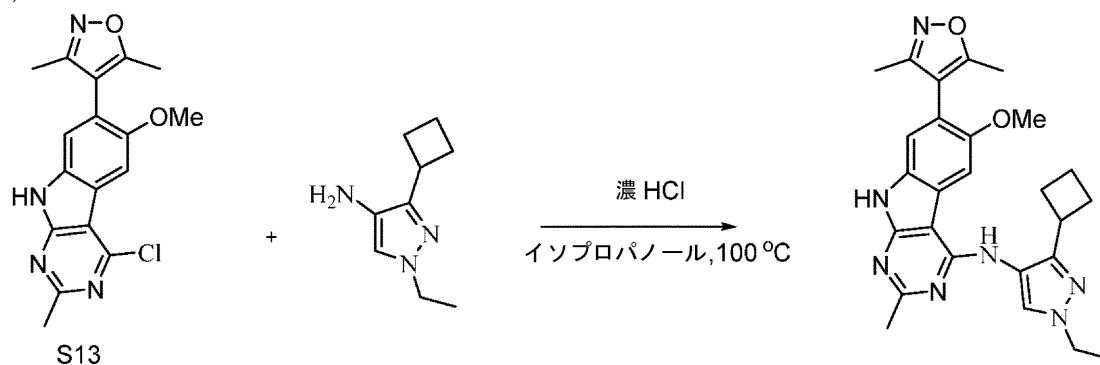
【0465】

ZBB220 (200mg) を MeOH (10mL) に溶解させた。10% Pd/C 50mg を加えた。反応混合物を 2 回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次に H₂ 下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮して ZBB221 (150mg) を得た。ESI-MS C₉H₁₆N₃ の計算値 [M+H]⁺ = 166.13; 実測値: 166.55。

20

【0466】

N-(3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-アミン (化合物番号 201) の合成



30

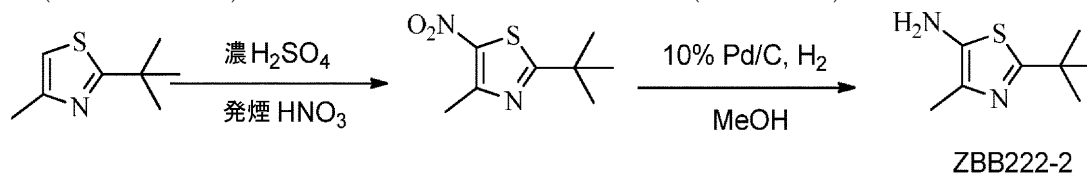
S13 (70mg) および 3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-アミン (68mg) を イソプロパノール (5mL) に溶解させた。濃 HCl 4 滴をガラスピペットを通じて加えた。混合物を還流温度で終夜加熱した。反応液をロータリーエバポレーター上で濃縮し、残渣を HPLC で精製して所望の生成物である化合物番号 201 を 40mg でトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS C₂₆H₃₀N₇O₂ の計算値 [M+H]⁺ = 472.24; 実測値: 472.66。

40

【0467】

実施例 155

2-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-5-アミン (ZBB222-2) の合成

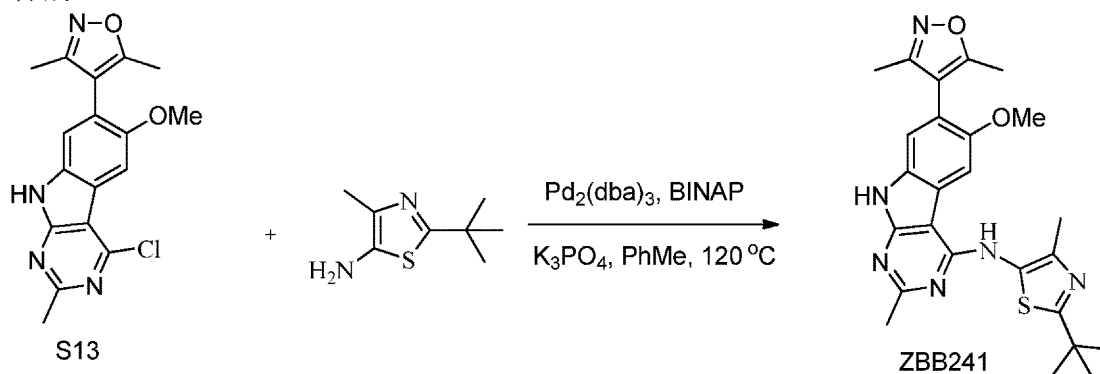


50

2-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール(500mg)、濃H₂SO₄(1mL)、および発煙HNO₃(1mL)の混合物を100℃で終夜加熱した。次に混合物を冷却NaOH水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機相をロータリーエバポレーター上で濃縮し、MeOH(10mL)に溶解させた。10% Pd/C 500mgを加えた。反応混合物を2回脱気し、毎回真空を水素に置き換え、次にH₂下、室温で終夜攪拌した。混合物を濾過し、ロータリーエバポレーター上で濃縮してZBB222-2(300mg)を得た。ESI-MS C₈H₁₅N₂Sの計算値[M+H]⁺ = 171.09; 実測値: 171.44。

【0468】

2-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-5-アミン(化合物番号202)の合成



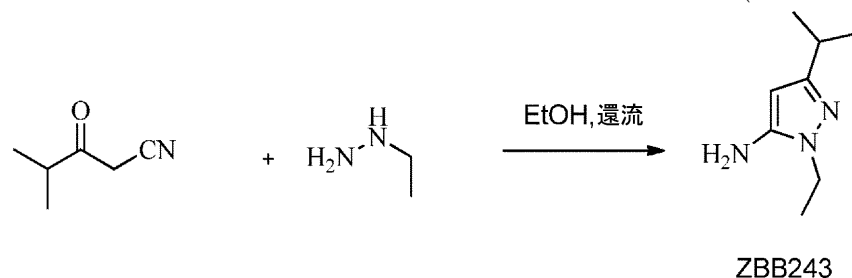
Pd₂(dba)₃(18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13(60mg)、2-(tert-ブチル)-4-メチルチアゾール-5-アミン(84mg)、K₃PO₄(130mg)、およびトルエン(2mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号202をCF₃CO₂H塩として35mgで得た。

ESI-MS calculated for C₂₅H₂₉N₆O₂S [M+H]⁺ = 477.20; Observed: 477.44. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (s, 9H)

【0469】

実施例156

1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(ZBB243)の合成



4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(1g)をエタノール(30mL)に溶解させた。エチルヒドラジンHCl塩(5g)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよびNaHCO₃水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を0.9gで得た。ESI-MS C₈H₁₆N₃の計算値[M+H]⁺ = 154.13; 実測値: 154.44。

【0470】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号203

10

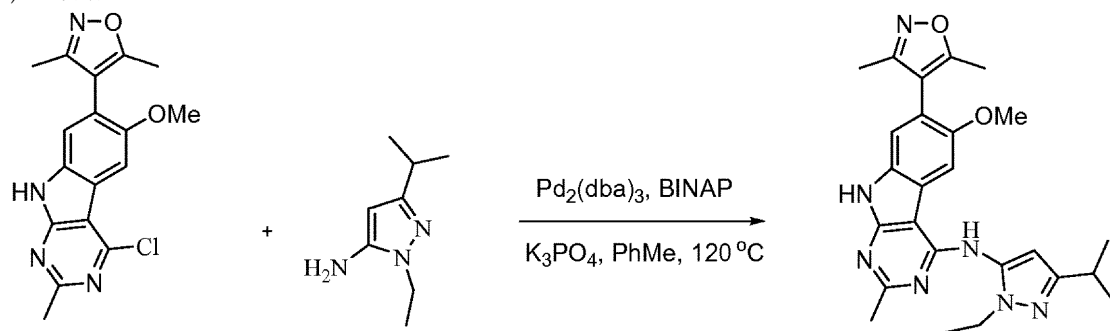
20

30

40

50

) の合成



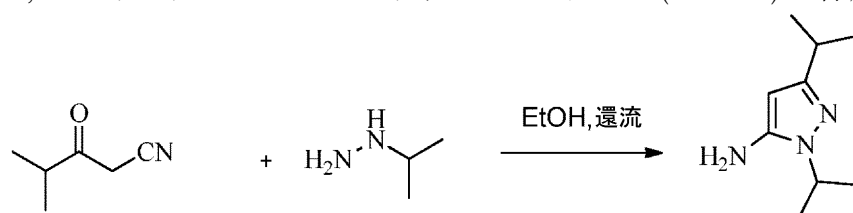
S13

Pd₂(dba)₃ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、K₃PO₄ (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 203 を CF₃CO₂H 塩として 25 mg で得た。ESI-MS C₂₅H₃₀N₇O₂ の計算値 [M+H]⁺ = 460.24; 実測値: 460.66。

【0471】

実施例 157

1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (ZBB246) の合成

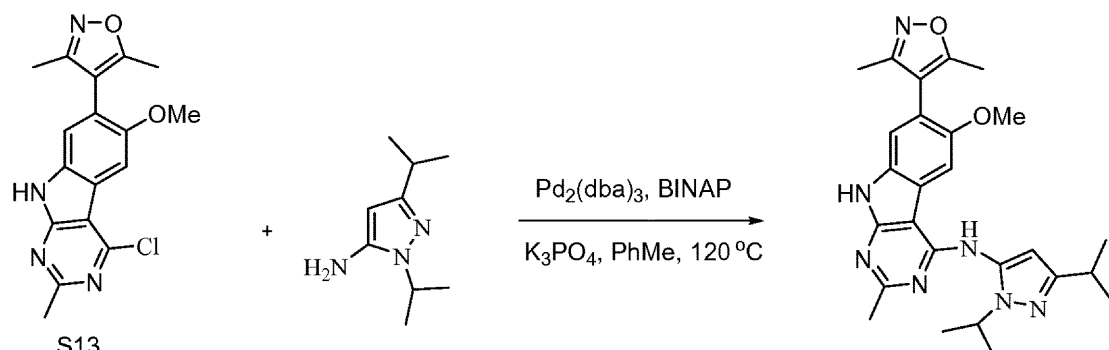


ZBB246

4-メチル-3-オキソペンタンニトリル (1g) をエタノール (30mL) に溶解させた。イソプロピルヒドラジン HCl 塩 (5g) を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび NaHCO₃ 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を 0.9g で得た。ESI-MS C₉H₁₈N₃ の計算値 [M+H]⁺ = 168.15; 実測値: 168.44。

【0472】

N-(1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 83) の合成



S13

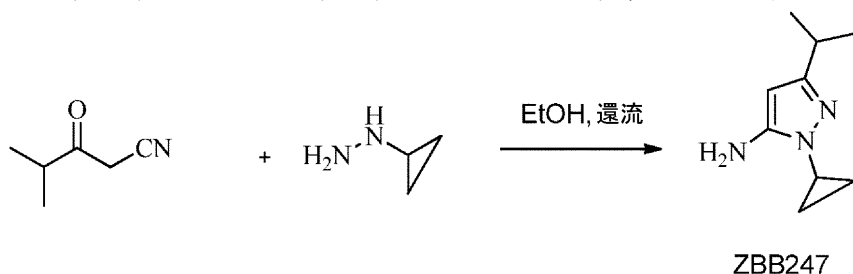
Pd₂(dba)₃ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、S13 (60mg)、1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、K₃PO₄ (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し

、混合物をHPLCで精製して化合物番号83を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として25mgで得た。ESI-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.26$; 実測値: 474.44。

【0473】

実施例158

1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(ZBB247)の合成

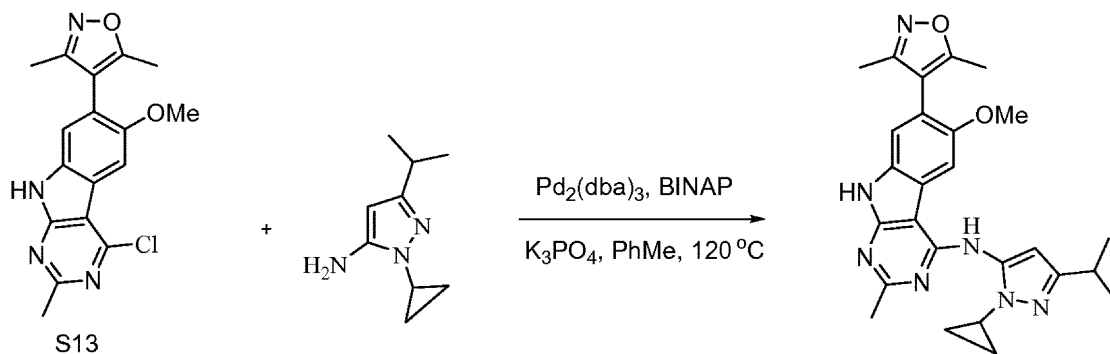


10

4-メチル-3-オキソペンタンニトリル(1g)をエタノール(30mL)に溶解させた。シクロプロピルヒドラジンHCl塩(5g)を加え、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物をロータリーエバポレーター上で濃縮した後、酢酸エチルおよび NaHCO_3 水溶液を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を0.9gで得た。ESI-MS $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166.13$; 実測値: 166.56。

【0474】

N-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号205)の合成



30

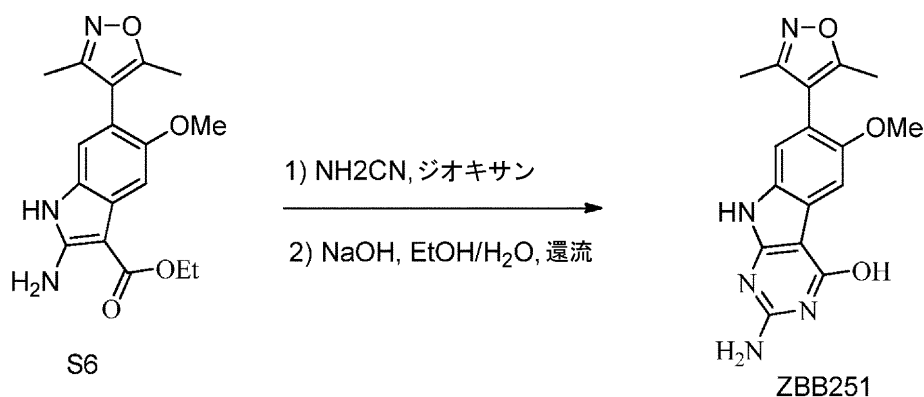
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、S13(60mg)、1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン(2mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号205を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として25mgで得た。ESI-MS $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 472.24$; 実測値: 472.44。

【0475】

実施例159

2-アミノ-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-オール(ZBB251)の合成

40



10

丸底フラスコにS6(1g)、NH₂CN(0.2g)、濃HCl(0.2mL)、およびジオキサン(30mL)を室温で加えた。反応混合物を還流温度(約90℃)に2日間昇温させた。次に反応液を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。この粗混合物に10% NaOH水溶液(20mL)を加え、溶液を還流温度で8時間加熱した。次に揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、水性残渣を2N HCl水溶液で酸性化した。生成物ZBB251を0℃で析出させた。混合物を濾過して純粋なZBB251を0.5gで得た。

ESI-MS calculated for C₁₆H₁₆N₅O₃ [M+H]⁺ = 326.12; Observed: 326.44. ¹H

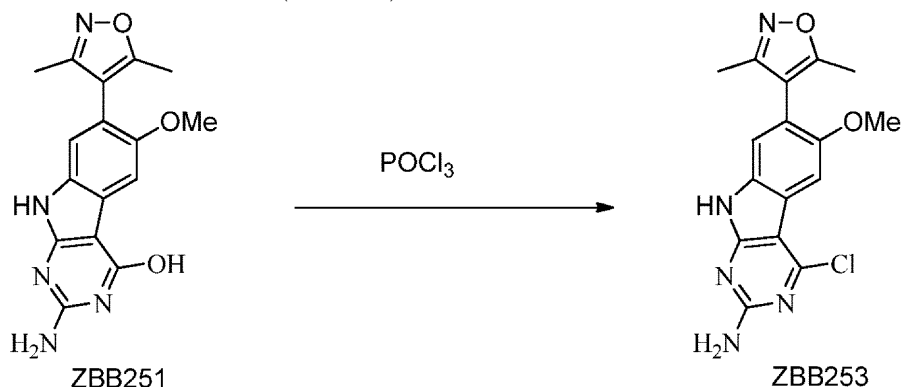
NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.31 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.66 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 3H)

20

【 0 4 7 6 】

実施例160

4-クロロ-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2-アミン(ZBB253)の合成



30

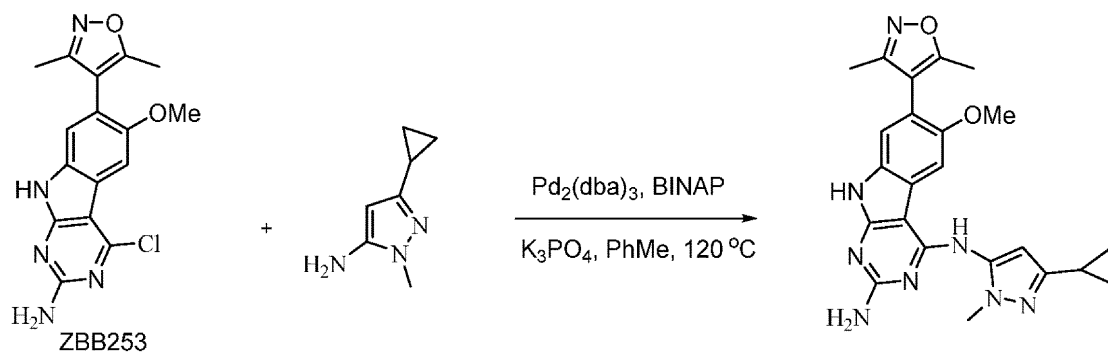
丸底フラスコにZBB251(0.278g、0.8mmol)およびPOCl₃(8mL)を加えた。混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。水(20mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、飽和NaHCO₃水溶液を使用してpHを8に調整した。混合物を濾過してZBB253を褐色固体として0.208gで得た。ESI-MS C₁₆H₁₅ClN₅O₂の計算値[M+H]⁺ = 344.09; 実測値: 344.44。

40

【 0 4 7 7 】

実施例161

N4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン(化合物番号206)の合成



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、ZBB253 (60mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (2mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 206 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 15mg で得た。

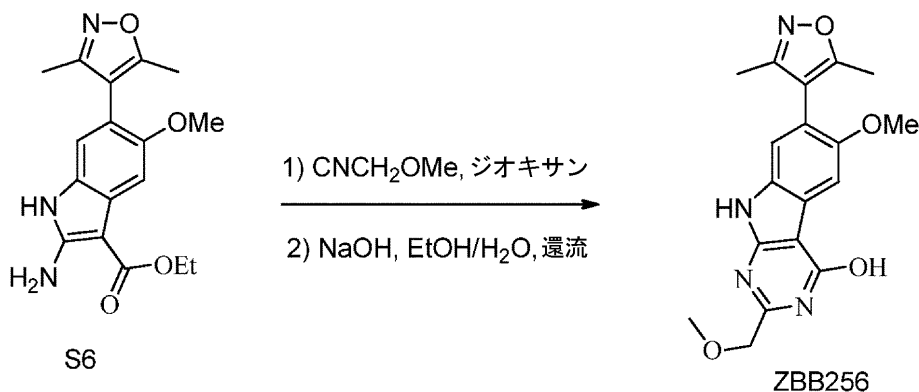
ESI-MS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 445.21$; Observed: 445.54. ^1H

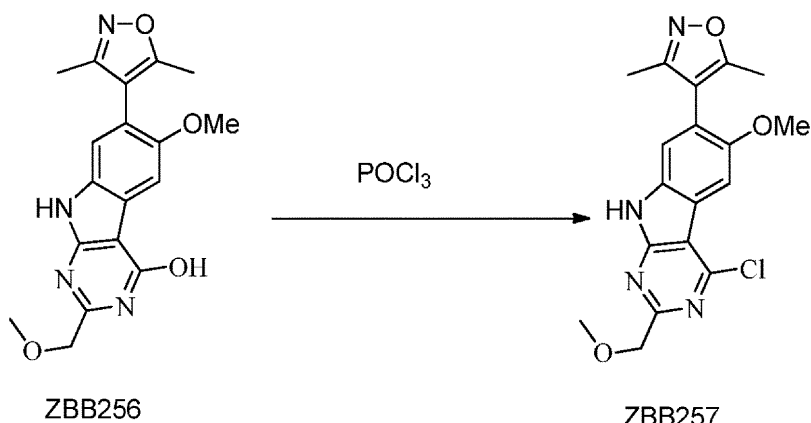
NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 2H), 0.78-0.71 (m, 2H)

【 0 4 7 8 】

実施例 162

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-4-オール (ZBB256) の合成





10

丸底フラスコにZBB256(0.278g、0.8mmol)および POCl_3 (8mL)を加えた。混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。水(20mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液を使用してpHを8に調整した。混合物を濾過してZBB257を褐色固体として0.22gで得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373.10$;

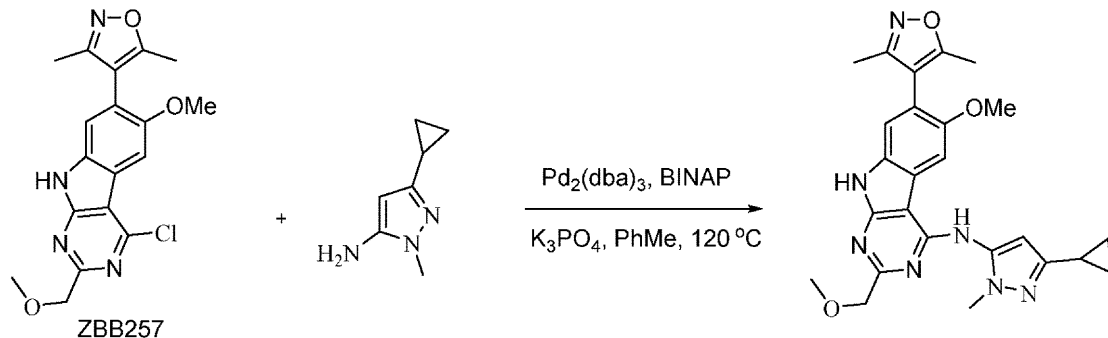
Observed: 373.44. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

20

【0480】

実施例164

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号207)の合成



30

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、ZBB257(60mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン(2mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製してZBB259を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として15mgで得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 474.22$; Observed: 474.67. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.69 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 – 1.86 (m, 1H), 1.04-0.95 (m, 2H), 0.78-0.72 (m, 2H)

40

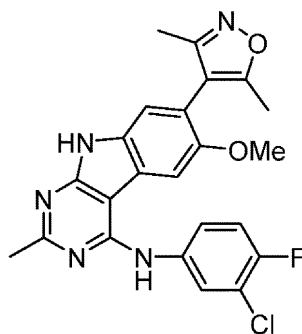
【0481】

実施例165

以下の化合物を、実施例51において化合物番号97について記載のように調製した。

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号107)

50

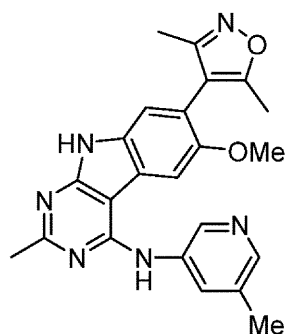


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85-7.77 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 1H),
7.47-7.36 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (d, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号108)



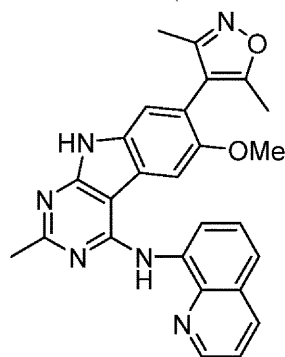
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.47 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H),
8.04 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.18 (s,
3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-8-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号210)

30

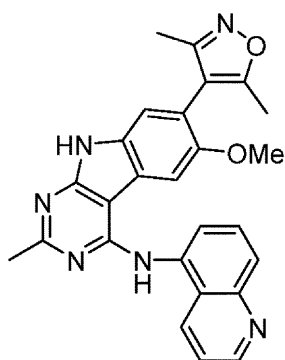


40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 13.36 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.19 (dd, J =
2.25, 6.67 Hz, 1H), 8.93 (dd, J = 1.51, 4.24 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 1.38, 8.22 Hz, 1H),
8.11 (s, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 7.65-7.54 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.39 (s,
3H), 2.25 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号211)

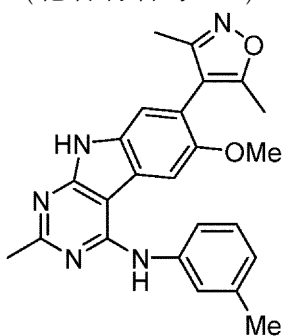


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.14-9.05 (m, 1H), 8.80 (d, $J = 7.79$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.65$ Hz, 1H), 8.06 (t, $J = 7.96$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.15$ Hz, 1H), 7.84-7.73 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-m-トリル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号212)

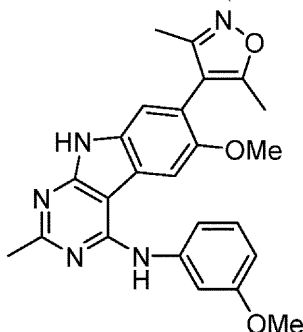


20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.48-7.22 (m, 6H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号213)

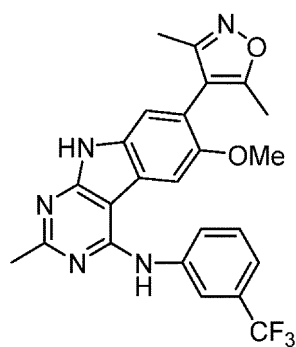


40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.51-7.28 (m, 3H), 7.15-6.98 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号214)



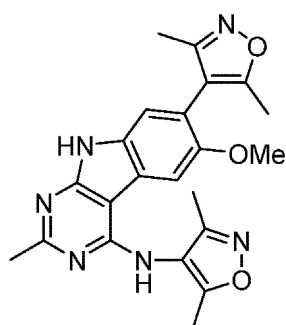
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H),

7.75-7.61 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H)

;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン(化合物番号215)



20

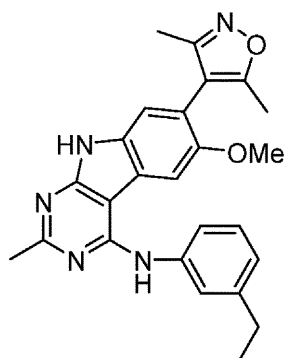
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H),

2.69 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号216)

30



40

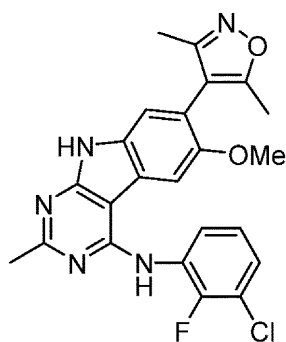
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.52-7.40 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H),

7.16 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.78-2.64 (m, 5H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.21 (t, $J = 7.59$

Hz, 3H)

;

N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号217)

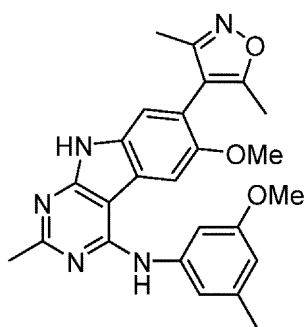


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (s, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.37-7.29 (m, 1H) 3.91 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号218)



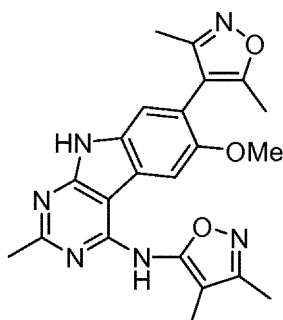
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.92-6.81 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン(化合物番号219)

30

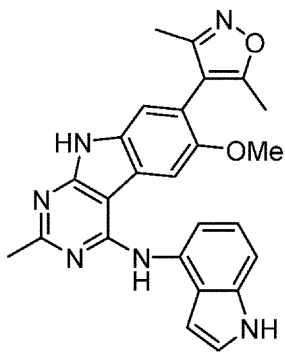


40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号220)

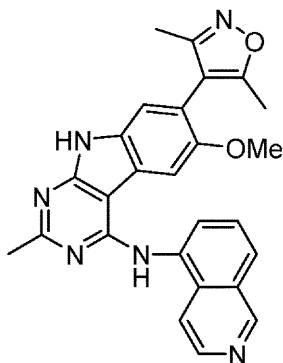


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.57 (d, $J = 8.13$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 3.18$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.82$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 6.85$ Hz, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.40 (dd, $J = 0.78, 3.20$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号221)



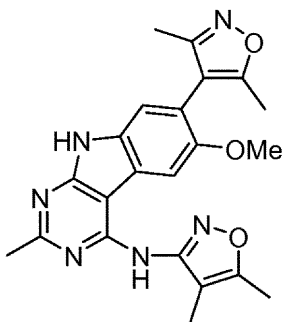
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.66 (s, 1H), 8.60-8.52 (m, 1H), 8.43 (d, $J = 8.60$ Hz, 1H), 8.31-8.13 (m, 2H), 8.02 (t, $J = 7.87$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

30

;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-アミン(化合物番号222)



40

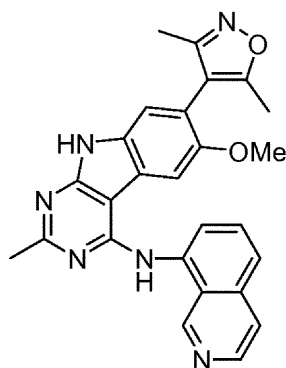
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-8-イル)-6-メトキシ-2-メ

50

チル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号223)

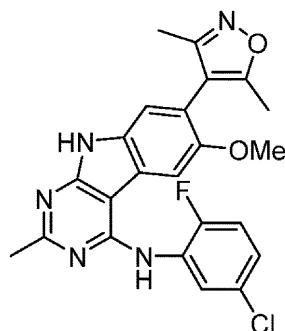


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.75 (s, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 8.40 (d, J = 6.43 Hz, 1H), 8.28-8.14 (m, 2H), 8.01 (d, J = 6.82 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

;

N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号224)



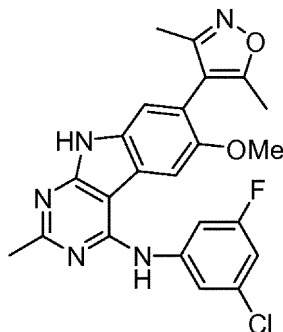
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.88 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 1H), 7.49-7.30 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

30

;

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号225)



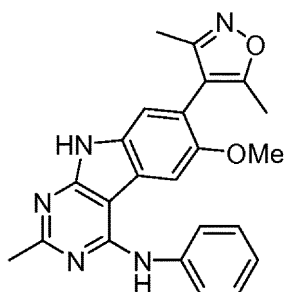
40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 10.68 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.91 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-フェニル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号226)

50

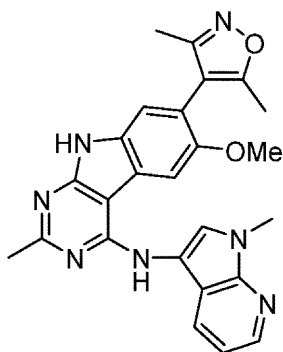


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.60-7.51 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 3H),
3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピロ
ロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号227)



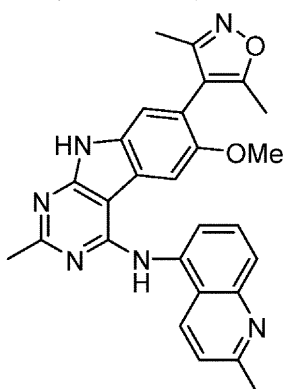
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.43 (dd, $J = 1.42, 4.83$ Hz, 1H), 8.07 (dd,
 $J = 1.44, 7.95$ Hz, 1H), 7.93 (br. s., 1H), 7.79 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (dd, $J = 4.82,$
7.93 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルキノリン-
5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号228)

30

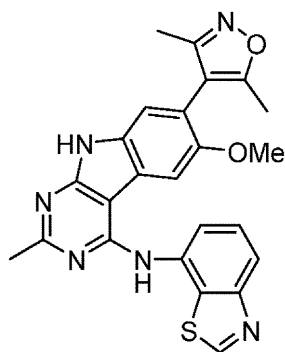


40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.93 (d, $J = 8.71$ Hz, 1H), 8.21-8.11 (m,
2H), 7.95 (dd, $J = 2.17, 6.41$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.81$ Hz, 1H), 7.47 (s,
1H), 3.84 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]
]インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-アミン(化合物番号229)

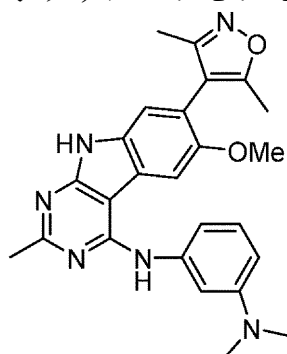


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.31 (s, 1H), 8.19 (dd, $J = 1.11, 8.04$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 7.88$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 7.69$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

;

N1-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-N3,N3-ジメチルベンゼン-1,3-ジアミン(化合物番号230)



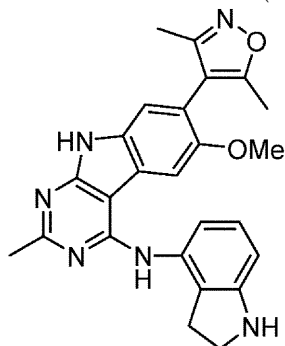
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.44 (m, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.03-6.87 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

30

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(インドリン-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号231)



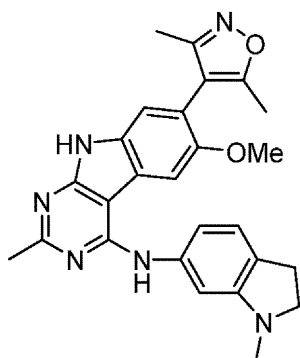
40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.45 (br. s., 1H), 7.43 (s, 1H), 7.38 (t, $J = 7.93$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.56$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 7.72$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 8.04$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 7.89$ Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチルインドリン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号232)

50

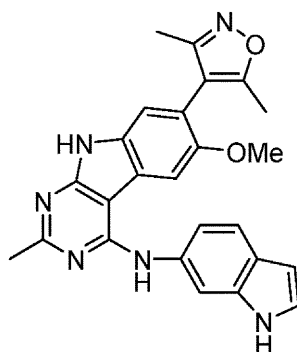


10

ESI-MS m/z 455.83 ($M+H$)⁺

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-6-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号233)



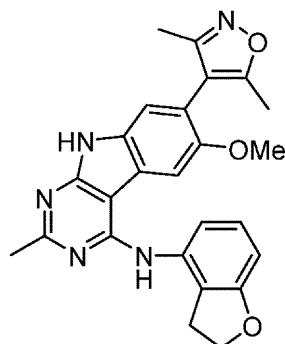
20

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.74 (d, J = 8.40 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.40 (d, J = 3.17 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (dd, J = 1.93, 8.37 Hz, 1H), 6.70 (br. s., 1H), 6.58 (dd, J = 0.85, 3.17 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 3H)

;

N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号234)

30



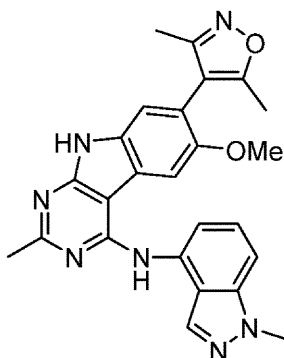
40

¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.96 (dd, J = 0.68, 7.95 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.74 Hz, 1H), 4.60 (t, J = 8.67 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.15 (t, J = 8.66 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号235)

50

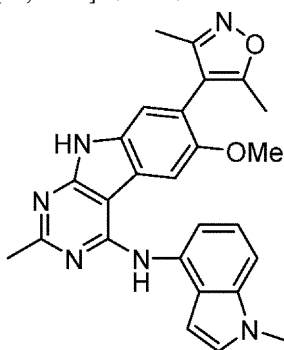


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.02 (d, $J = 0.82$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.53$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.30, 8.48$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (dd, $J = 0.47, 7.17$ Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号236)



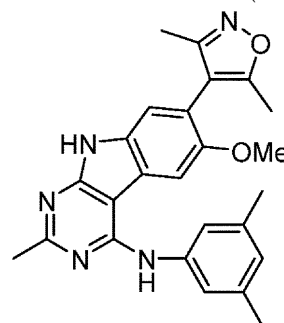
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.58 (d, $J = 8.22$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.40-7.28 (m, 2H), 7.22 (dd, $J = 0.57, 7.48$ Hz, 1H), 7.17 (br. s., 1H), 6.39 (dd, $J = 0.73, 3.19$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

30

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号237)

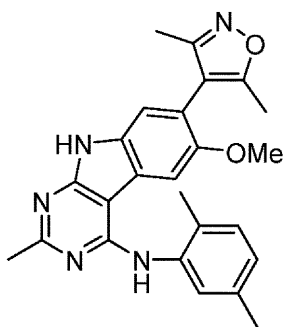


40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.42 (s, 1H), 7.21-7.09 (m, 4H), 3.70 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H)

;

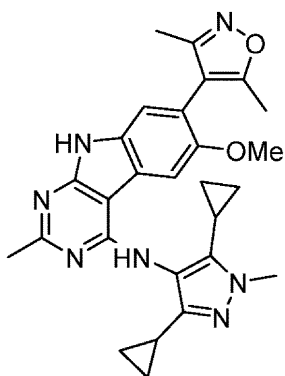
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号238)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 8.12$ Hz, 1H),
7.34-7.23 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)

;

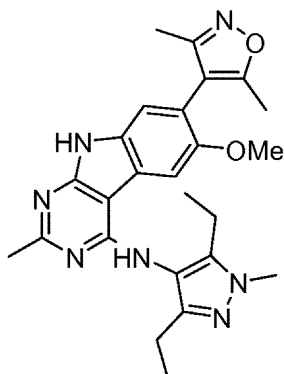
N-(3,5-ジシクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号239)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.18 (br. s., 1H), 7.47 (s, 1H), 3.96 (br. s.,
3H), 3.90 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.01-0.67
(m, 8H)

;

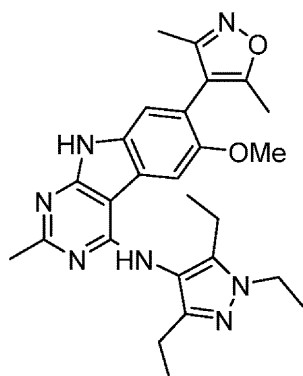
N-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号240)



$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.17 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 3.96 (br. s., 3H),
3.88 (s, 3H), 2.82-2.49 (m, 7H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.36-1.01 (m, 6H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号241)



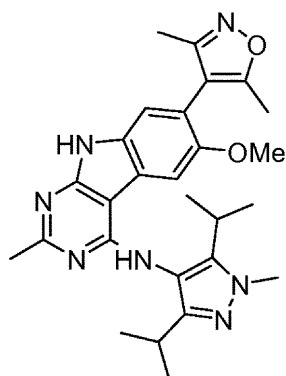
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.16 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.28-4.12 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.85-2.52 (m, 7H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.57-1.38 (m, 3H), 1.34-0.96 (m, 6H)

;

N-(3,5-ジイソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号242)

20



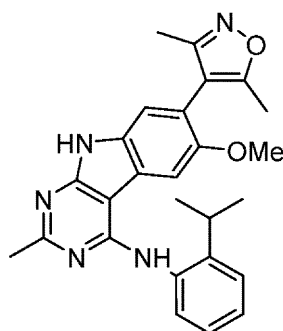
30

ESI-MS m/z 488.67 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

; および

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号243)

40



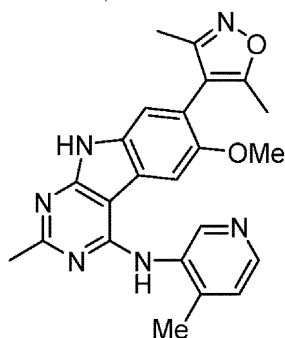
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.63 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 3H), 6.89 (br. s., 1H), 3.64 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.82$ Hz, 6H)

【 0 4 8 2 】

実施例166

50

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号109)の合成



10

予熱した油浴(温度120℃)中で $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18.3mg、0.02mmol)およびBINAP(25mg、0.04mmol)の無水トルエン溶液を5分間還流させた。短時間冷却した後、混合物を、S13(68mg、0.2mmol)、4-メチルピリジン-3-アミン(43mg、0.4mmol)、 K_3PO_4 (127mg、0.6mmol)、およびトルエン(1mL)を収容する丸底フラスコに移し、混合物を還流させた。終夜還流後、反応液を室温に冷却し、メタノールで反応停止させ、濃縮乾固させた。粗固体を3:1のメタノール:水に再溶解させ、酸性化し、濾過し、HPLCで精製して標記化合物をTFA塩として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 9.12 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 4.92$ Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

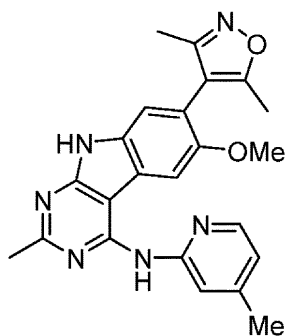
20

【0483】

実施例167

以下の化合物を、実施例166において化合物番号109について記載のように調製した。いくつかの場合では、 NaOt-Bu を K_3PO_4 の代わりに使用した。

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号110)



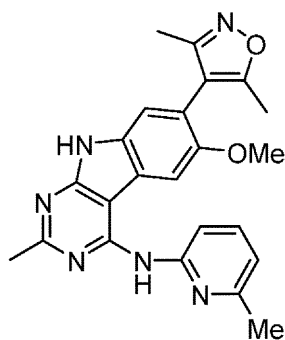
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.42 (d, $J = 5.53$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 5.67$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

40

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号111)

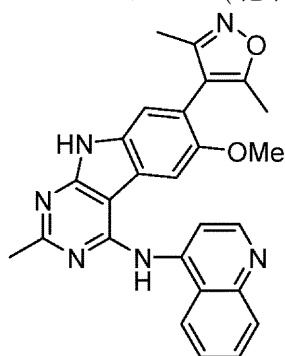


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.25 (s, 1H), 8.02 (t, $J = 8.02$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.28$ Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (d, $J = 7.67$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号247)



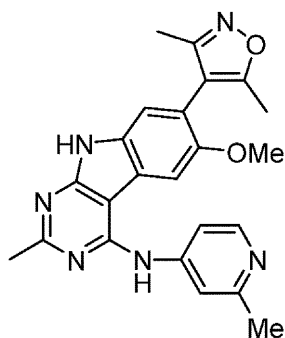
20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.74 (d, $J = 7.83$ Hz, 1H), 8.30-8.23 (m, 1H), 8.03-7.71 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 6.95-6.75 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)

30

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号248)



40

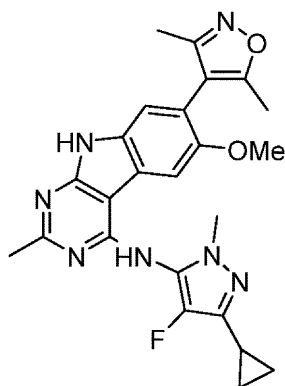
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.39 (d, $J = 7.07$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 2.39, 7.03$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 2.16$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイ

50

ソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
(化合物番号249)



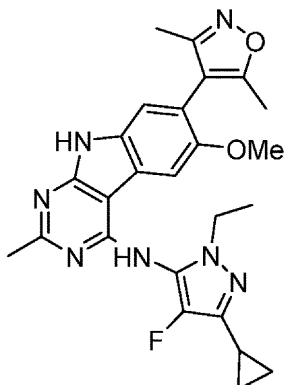
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.94 (s, 6H),
2.71 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.96-1.80 (m, 1H), 1.18-1.03 (m, 2H), 0.99-0.84
(m, 2H)

;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイ
ソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
(化合物番号250)

20



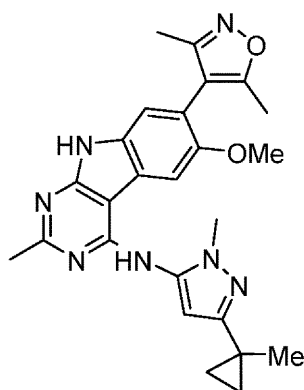
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.66 (br. s., 1H), 7.44 (s, 1H), 4.01 (q, J =
7.07 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H),
1.39 (t, J = 7.19 Hz, 3H), 1.05-0.83 (m, 4H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-メ
チルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(
化合物番号251)

40



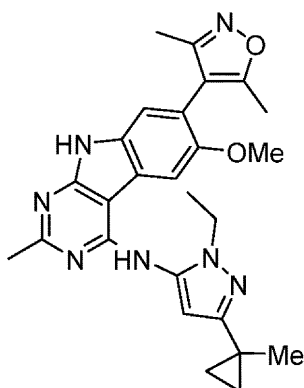
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.44 (s, 1H), 7.38 (br. s., 1H), 6.14 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.99-0.90 (m, 2H), 0.84-0.72 (m, 2H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号252)

20

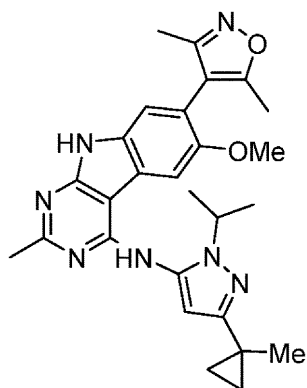


30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.12 (br. s., 1H), 6.10 (s, 1H), 4.12 (q, $J = 7.22$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.50-1.38 (m, 6H), 0.99-0.91 (m, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H)

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号253)



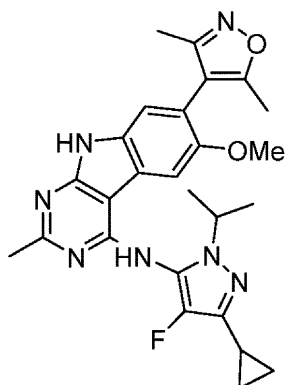
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40 (s, 1H), 7.09 (br. s., 1H), 6.03 (s, 1H), 4.62-4.43 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.47 (d, $J = 6.79$ Hz, 6H), 1.44 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 2H), 0.79-0.68 (m, 2H)

; および

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号254)

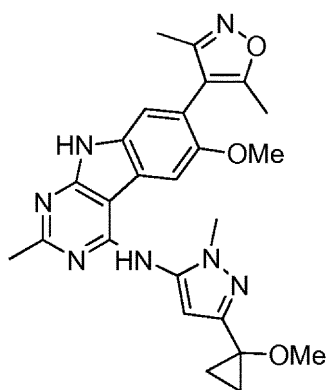
20



30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.60 (br. s., 1H), 7.44 (s, 1H), 4.52-4.38 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.44 (d, $J = 6.57$ Hz, 6H), 1.01-0.85 (m, 4H)

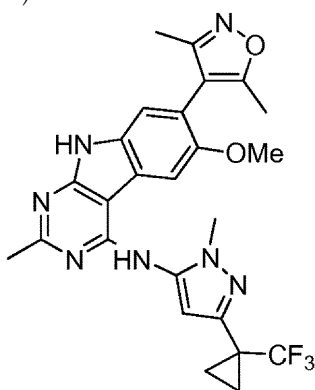
7-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-(1-メトキシシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号260)



10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.60 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.22-1.11 (m, 2H), 1.11-1.01 (m, 2H)

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号261)

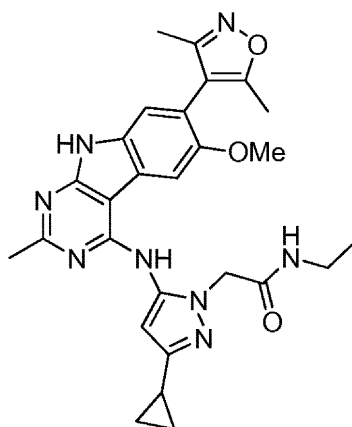


20

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.72 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.41-1.25 (m, 4H)

30

2-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-エチルアセトアミド(化合物番号262)

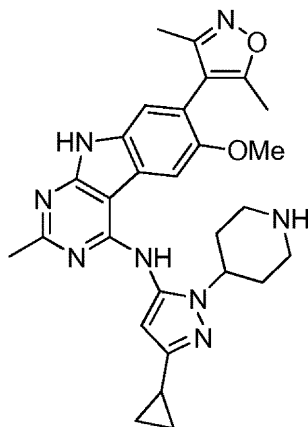


40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.95-4.84 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.30-3.21 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.14 (t, $J = 7.30$ Hz, 3H), 1.02-0.92 (m, 2H), 0.80-0.71 (m, 2H)

50

N-(3-シクロプロピル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号263)

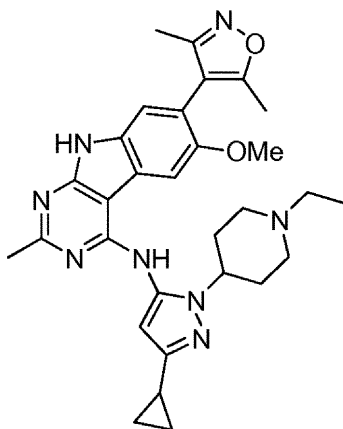


10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.39 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.59-4.41 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.62-3.48 (m, 2H), 3.16-3.00 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.48-2.19 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.88 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 2H), 0.74-0.66 (m, 2H)

20

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号264)

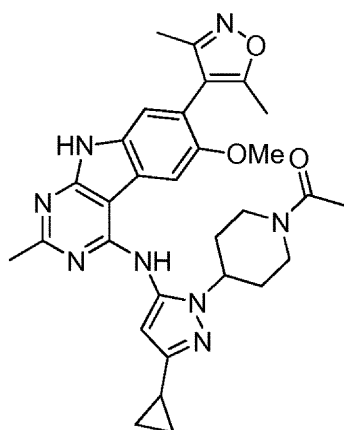


30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.59-4.40 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.76-3.61 (m, 2H), 3.15 (q, $J = 7.34$ Hz, 2H), 3.10-2.94 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.55-2.23 (m, 7H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.87 (m, 1H), 1.33 (t, $J = 7.32$ Hz, 3H), 1.01-0.88 (m, 2H), 0.76-0.64 (m, 2H)

40

1-(4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン(化合物番号265)



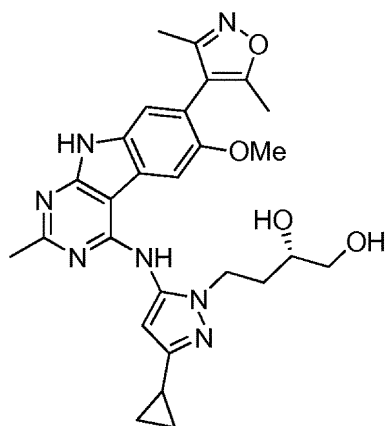
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.39 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.66-4.55 (m, 1H), 4.50-4.33 (m, 1H), 4.10-3.98 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.24-3.01 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.23-1.87 (m, 11H), 0.99-0.86 (m, 2H), 0.73-0.62 (m, 2H); ESI-MS m/z 555.58 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

;

(2S)-4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール(化合物番号280)

20



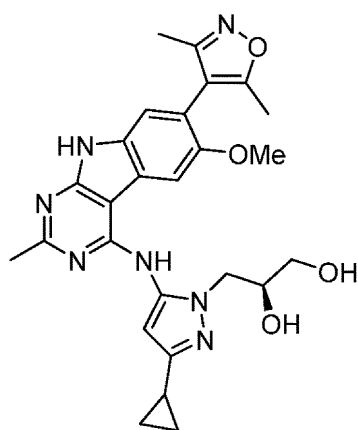
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.53 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.31-4.18 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.57-3.34 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04-1.76 (m, 3H), 1.05-0.91 (m, 2H), 0.80-0.68 (m, 2H)

;

(S)-3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール(化合物番号281)

40



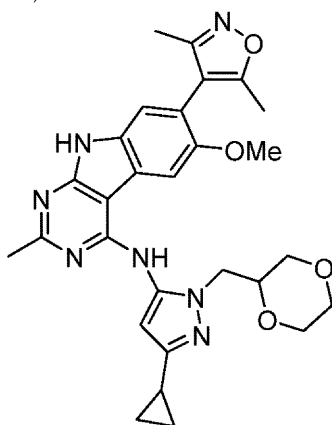
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.19-4.04 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.68-3.52 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.04-0.93 (m, 2H), 0.81-0.68 (m, 2H)

;

N-(1-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号282)

20



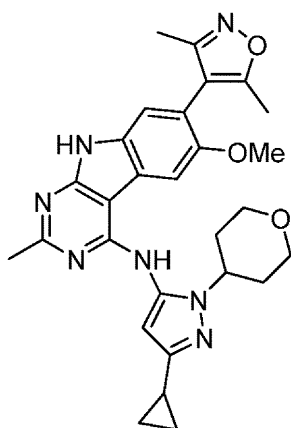
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.25-4.17 (m, 2H), 4.07-3.95 (m, 1H), 3.89-3.79 (m, 4H), 3.71-3.39 (m, 5H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.03-1.89 (m, 1H), 1.02-0.93 (m, 2H), 0.74-0.65 (m, 2H)

;

N-(3-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号283)

40



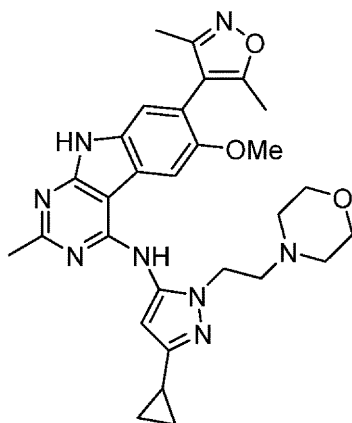
10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.43 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.02 (dd, $J = 3.96, 11.84$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.52-3.38 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.38-2.19 (m, 5H), 2.14 (s, 3H), 2.06-1.83 (m, 3H), 1.01-0.90 (m, 2H), 0.73-0.63 (m, 2H)

;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号284)

20



30

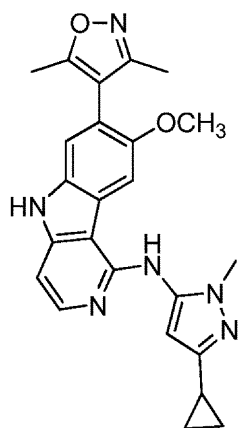
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.56 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.50 (t, $J = 6.03$ Hz, 2H), 4.01-3.87 (m, 7H), 3.70 (t, $J = 6.03$ Hz, 2H), 3.52-3.36 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.04-0.91 (m, 2H), 0.82-0.70 (m, 2H)

【0484】

実施例168

40

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(化合物番号255)の合成



10

丸底フラスコ中で4-(1-クロロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(10mg、0.03mmol)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(9.06mg、0.06mmol)、およびナトリウムtert-ブトキシド(11.5mg、0.12mmol)を乾燥トルエン(10mL)に溶解させた。二つ口容器中でPd₂(dba)₃(10.8mg、0.012mmol)およびDave Phos(9.4mg、0.024mmol)の乾燥トルエン(5mL)溶液を還流温度に5分間加熱した後、それを丸底フラスコ中に針付きシリンジで移した。得られた混合物を減圧し、窒素バルーンで保護し、還流温度に終夜加熱した。反応が完了に達した時点で、系をトリフルオロ酢酸で酸性化し、減圧濃縮した。残渣をMeOH/H₂O(3:1)系に溶解させ、濾過し、分取HPLCで精製した。生成物を凍結乾燥させて標記化合物を無色粉末(2.4mg、収率18.7%)として得た。

20

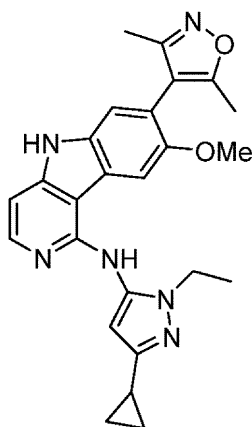
¹HNMR (300 MHz, MeOD-d₄) δ 8.01 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 6.24 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.00 (m, 1H), 1.00 (m, 2H), 0.81 (m, 2H). ESIMS *m/z* [M+H]⁺ calcd. = 429.49; found = 430.17

【0485】

以下の化合物を同様にして調製した。

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(化合物番号285)

30



40

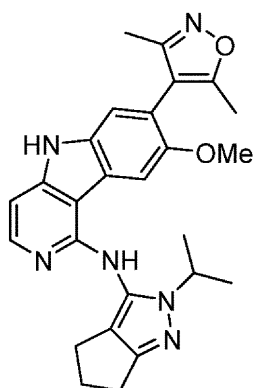
¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.90 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.03 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.05 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.14 (q, *J* = 7.23 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.91 (m, 1H), 1.43 (t, *J* = 7.23 Hz, 3H), 1.04-0.93 (m, 2H), 0.83-0.72 (m, 2H)

; および

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシ

50

クロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(化合物番号286)



10

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 7.03$ Hz, 1H), 4.61 (hept., $J = 6.55$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.81 (t, $J = 7.19$ Hz, 2H), 2.63-2.39 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.65$ Hz, 6H)

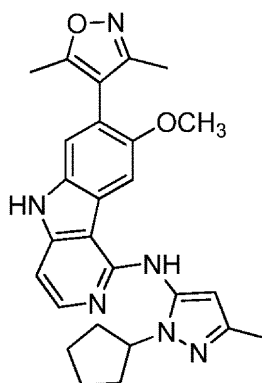
【 0 4 8 6 】

実施例169

20

以下の化合物を、実施例168において化合物番号255について記載のように調製した。

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(化合物番号256)



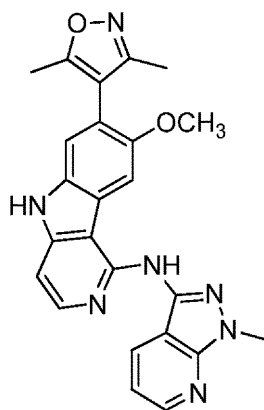
30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, MeOD-d_4) δ 8.08 (s, 1H), 7.78 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.57 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 6.34 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1個のプロトンを欠く. $\text{ESIMS } m/z$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. = 457.55; found = 457.83

;

40

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(化合物番号257)



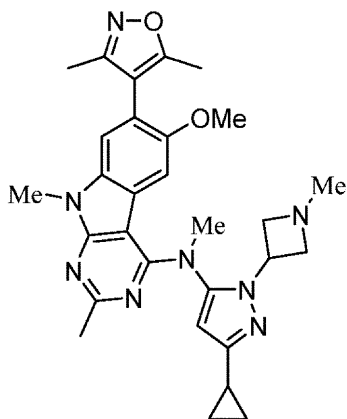
10

^1H NMR (300 MHz, MeOD-d_4) δ 8.73 (d, 1H, $J = 3.9$ Hz), 8.46 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz), 7.39 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). ESIMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. = 440.48; found = 440.50

【 0 4 8 7 】

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2,9-トリメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号258)

20



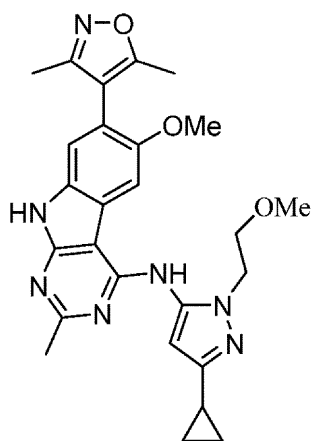
30

丸底フラスコ中に化合物番号163(13mg)を加えた。パラホルムアルデヒド(30mg)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (212mg)、および1,2-ジクロロメタン(5mL)を加えた後、酢酸(0.1mL)をシリンジを通じて加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した後、逆相HPLCを使用して精製して標記化合物の化合物258を2mgでトリフルオロ酢酸塩として得た。ESI-MS $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_2$ の計算値 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527.29$; 実測値: 527.67。

【 0 4 8 8 】

N-(3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号266)

40



10

工程1

3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(1.4g、8mmol)および2-メトキシエチルヒドラジン-HCl(1.0g、8.0mmol)をエタノール(20mL)中で混合し、還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-アミンを0.89g(4.92mmol、収率62%)で得た。

20

 ^1H NMR

(CDCl_3 , 300 MHz): 5.12 (s, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70-3.64 (m, 2H),

3.32 (s, 3H), 1.95-1.70 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.70-0.60 (m, 2H). ESI-MS

calculated for $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 182.13$, Observed: 182.50

【0489】

工程2

S13(444mg)および3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(456mg、2.51mmol)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号266を調製した。化合物番号266を241mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

30

^1H NMR (MeOD-d_4 , 300 MHz): 7.44 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.11 (s,

1H), 4.34 (t, $J = 4.62$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 4.81$ Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.74

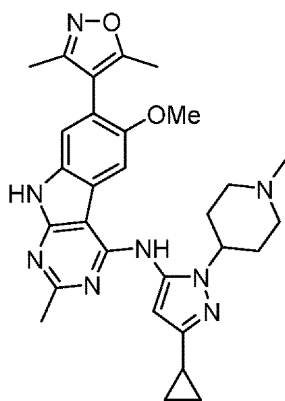
(s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.75-0.65 (m,

2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488.24$; Observed: 488.58

【0490】

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル-イソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号267)

40



10

工程1

3-シクロプロピル-3-オキシプロパンニトリル(900mg、5mmol)および4-ヒドラジニル-1-メチル-ピペリジン-HCl(1.0g、4.9mmol)をエタノール(20mL)中で混合し、還流温度で終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エタノールをロータリーエバポレーター上で除去した。水を加え、水層を酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミンを0.81g(収率74%)で得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 5.11 (s, 1H), 3.90-3.40 (m, 1H), 3.60 (s, 2H), 3.10-2.85 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.95-1.70 (m, 3H), 0.90-0.80 (m, 2H), 0.70-0.50 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221.18$, Observed: 221.50

【0491】

工程2

S13(650mg)および3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-アミン(810mg、3.67mmol)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って化合物番号267を調製した。化合物番号267を414mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

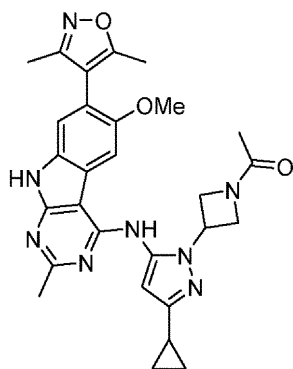
30

^1H NMR (MeOD-d_4 , 300 MHz): 7.44 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.70-5.50 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.20-3.00 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.80-0.60 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 527.29$; Observed: 527.50

【0492】

1-(3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタン-1-オン(化合物番号277)

40



10

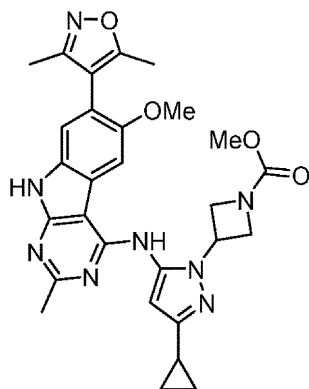
丸底フラスコ中に化合物番号163(40 mg)を加えた。トリエチルアミン(0.3mL)およびTHF(5mL)を加えた後、無水酢酸(0.1mL)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、混合物を逆相HPLCを使用して精製して化合物番号277を19mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR (MeOD-d₄, 300 MHz): 7.50 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.20-5.05 (m, 1H), 4.63 (dd, J = 9.00, 5.36 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 8.69 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 9.98, 5.53 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 9.07 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₈H₃₁N₈O₃ [M+H]⁺ = 527.25; Observed: 527.50

20

【 0 4 9 3 】

メチル 3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド-[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (化合物番号278)



30

丸底フラスコ中に化合物番号163(30mg)を加えた。トリエチルアミン(0.3mL)およびTHF(5mL)を加えた後、カルボノクロリジン酸メチル(0.1mL)を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、混合物を逆相HPLCを使用して精製して化合物番号278を6mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR (MeOD-d₄, 300 MHz): 7.52 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.15-5.05 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H), 4.35-4.20 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for C₂₈H₃₁N₈O₄ [M+H]⁺ = 543.25; Observed: 543.67

40

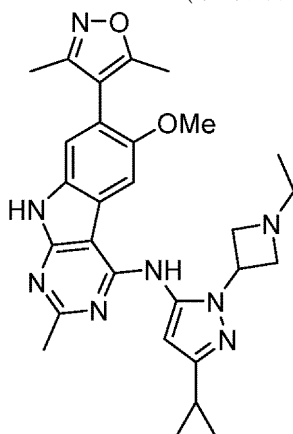
。

【 0 4 9 4 】

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール

50

ル-4-アミン (化合物番号279)



丸底フラスコ中に化合物番号163(40mg)を加えた。アセトアルデヒド(0.1mL)、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (424mg)、および1,2-ジクロロエタン(5mL)を加えた後、酢酸(0.05mL)をシリンジを通じて加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し、混合物を逆相HPLCを使用して精製して化合物番号279を40mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

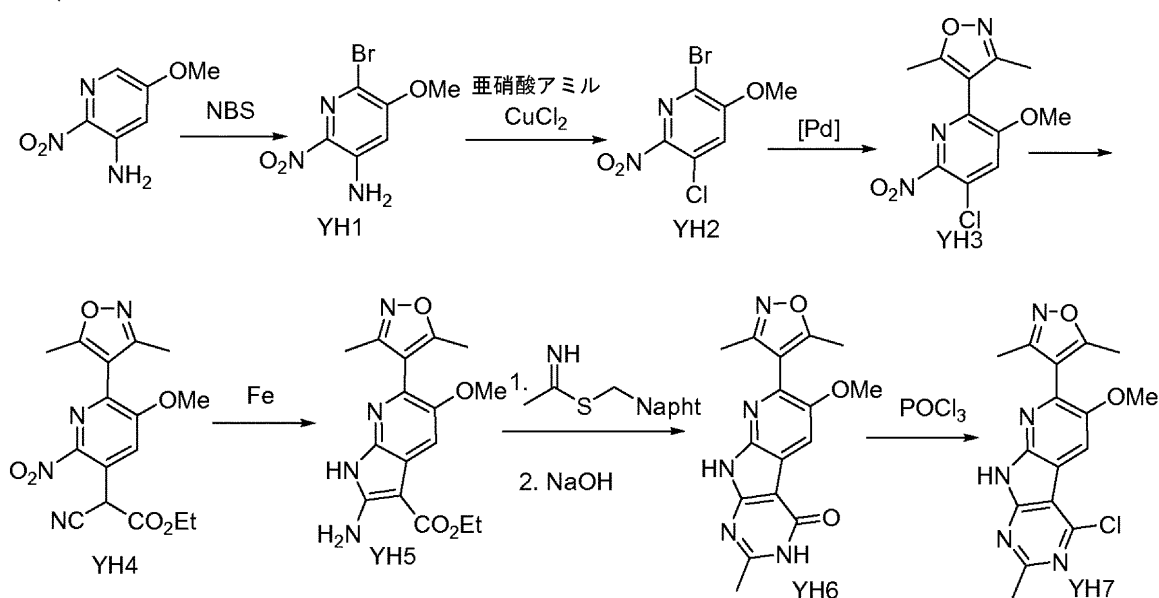
^1H NMR (MeOD- d_4 , 300 MHz):

7.66 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.50-5.30 (m, 1H), 4.80-4.60 (m, 2H), 4.55-4.30 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.54 (q, $J = 7.43$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.28 (t, $J = 7.43$ Hz, 3H), 1.05-0.95 (m, 2H), 0.85-0.75 (m, 2H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513.27$; Observed: 513.58

。【0495】

実施例170
スキーム1



工程1

6-ブromo-5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミンの合成

5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミン(1.32g、7.8mmol)のDMF(15mL)中攪拌溶液に室温でNBS(1.46g、8.2mmol)を数回に分けて加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。水(30mL)を加えた。黄色析出物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させて標記化合物(1.9g、90%)を得た。

¹H NMR

(300 MHz, DMSO): 7.60 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 3.91 (s, 3H); ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 248.0, observed: 248.1

【 0 4 9 6 】

工程2

2-ブロモ-5-クロロ-3-メトキシ-6-ニトロピリジンの合成

亜硝酸アミル(7.5mmol、1mL)およびCuCl₂(0.8g、6mmol)のCH₃CN(20mL)溶液を55℃に昇温させた。固体6-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-アミン(1.35g、5.5mmol)を反応混合物にゆっくりと加えたところ、気体発生が観察された。添加が完了した時点で、反応温度を65℃に上昇させ、さらに1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧除去した。残渣を水およびEtOAcで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 1/1)を通じて精製してYH2を固体(1.2g、79%)として得た。

10

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.30(s, 1H), 4.02(s, 3H)

【 0 4 9 7 】

工程3

4-(5-クロロ-3-メトキシ-6-ニトロピリジン-2-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

丸底フラスコにYH2(1.2g、4.3mmol)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(1.45g、6.5mmol)、Pd(dppf)CH₂Cl₂(175mg、0.2mmol)、ジオキササン(20mL)、およびNa₂CO₃(2M、5mL)を添加した。反応混合物をN₂下、100℃で12時間加熱した。溶液を冷却した後、EtOAc(2x100mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/EtOAc = 15:1)を通じて精製してYH3を固体(610mg、50%)として得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.47 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.30(s, 3H)

30

【 0 4 9 8 】

工程4

エチル 2-シアノ-2-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メトキシ-2-ニトロピリジン-3-イル)アセテートの合成

NaH(ミネラルオイル中60%、176mg、4.4mmol)のDMF(8mL)懸濁液に0℃でシアノ酢酸エチル(452mg、4mmol)を滴下した。溶液を室温に昇温させ、15分間攪拌した。次に反応混合物を冷却して0℃に戻した後、YH3(530mg、1.9mmol)のTHF/DMF(2mL/2mL)溶液を滴下した。反応液を室温で1時間攪拌した後、1M HClで中和した。反応混合物をEtOAc(2x20mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(3x20mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 1/1)を通じて精製してYH4を油状物(648mg、95%)として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.67 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.38 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H)

【 0 4 9 9 】

工程5

エチル 2-アミノ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

50

YH4(648mg、1.8mmol)の酢酸(10mL)溶液に鉄粉(360mg、6.4mmol)を加えた。反応液を室温で6時間攪拌した後、DCM/MeOH(4:1、20mL)を加え、懸濁液を濾過した。濾液を減圧蒸発させ、残渣をEtOAc(100mL)および水(100mL)で処理した。有機層を分離し、NaHCO₃およびブラインで順次洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH = 9/1)を通じて精製してYH5を固体(430mg、72%)として得た。

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃): 12.50 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.72-4.79 (m, 2H), 4.40 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.89

(s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.45 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H)

10

【 0 5 0 0 】

工程6

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-3,9-ジヒドロ-4H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オンの合成

激しく攪拌したK₂CO₃(1.6g、12mmol)の水(10mL)およびDCM(10mL)溶液にエタンイミドチオ酸ナフタレン-2-イルメチル臭化水素酸塩(3.55g、12mmol)を加えた。10分後、有機層を分離し、Mg₂SO₄で乾燥させた。YH5(400mg、1.2mmol)を収容するフラスコに透明溶液をデカントした。この溶液に酢酸(0.34mL、6mmol)を加え、反応混合物を12時間攪拌した。溶液を蒸発させて粗油状物を得た。NaOH溶液(1M、10mL)を粗油状物に加えた後、エタノール(30mL)を加えた。反応混合物を80℃に2時間加熱した。溶液を冷却した後、エタノールを減圧蒸発させ、水溶液を0℃に冷却し、1M HClをpH=4になるまでゆっくりと加えた。混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH = 9/1)を通じて精製してYH6を固体(34mg、8%)として得た。

20

¹H NMR (300

MHz, DMSO): 12.56 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.20

(s, 3H)

30

【 0 5 0 1 】

工程7

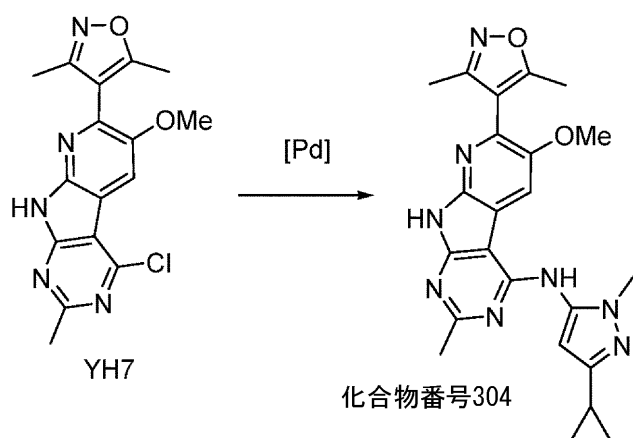
4-(4-クロロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

YH6(34mg、0.1mmol)のPOCl₃(4mL)懸濁液を90℃で1時間加熱した後、揮発物を減圧除去した。残渣を酢酸エチル(4mL)に取り込み、飽和NaHCO₃溶液をpH=9になるまで加えた。析出物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄して標記化合物(30mg、88%)を得た。ESI-MS 計算値[M+H]⁺ = 344.1、実測値: 344.4。

【 0 5 0 2 】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(化合物番号304)の合成

40



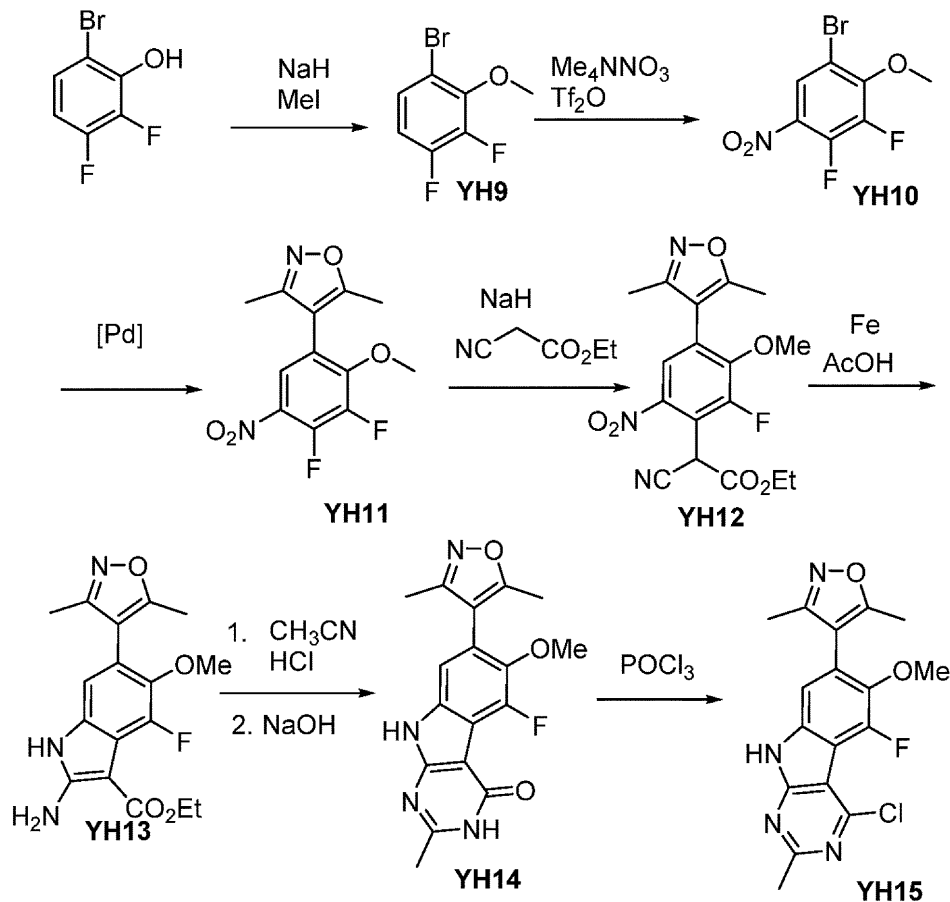
10

YH7(12mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(20mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5 mg)、binap(6mg)、 K_3PO_4 (30mg)、および無水トルエン(2mL)を混合し、反応混合物を還流温度で12時間加熱した。粗混合物をEtOAcで希釈し、有機層を水で洗浄した。溶媒を除去し、残渣を逆相HPLCで精製して標記化合物を3mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.40 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.02-1.90 (m, 1H), 1.08-0.92 (m, 2H), 0.85-0.70 (m, 2H)

20

【 0 5 0 3 】 スキーム2



30

40

工程1

1-ブロモ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシベンゼンの合成

NaH(60%、672mg、16.8mmol)のDMF(14mL)懸濁液に6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェノール(3g、14mmol)を0°Cで加えた。気体発生が停止した後、MeI(3.0g、21mmol)を反応混合物に

50

ゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を室温に昇温させた。反応混合物を12時間攪拌した後、ブラインで反応停止させた。溶液をEtOAc(2x20mL)で抽出した。有機層を一緒にし、分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 16/1)を通じて精製してYH9を油状物(2.4g、77%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.26 (dt, *J* = 7.5, 2.4 Hz, 1H), 6.82 (dt, *J* = 9.2, 7.5

Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H)

【 0 5 0 4 】

工程2

1-ブロモ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼンの合成

10

N₂ガスブランケット下、室温で、硝酸テトラメチルアンモニウム(1.02g、7.5mmol)のDCM 7.5mL中攪拌懸濁液にTf₂O溶液(DCM中1M、7.5mL)を滴下した。室温で1.5時間攪拌後、攪拌懸濁液を-78℃に冷却した。攪拌ニトロニウムトリフレート懸濁液に3のDCM 2mL溶液を滴下した。次に冷却浴を取り外し、室温に昇温させた。反応混合物を飽和NaHCO₃溶液で反応停止させた。溶液をDCM(2x20mL)で抽出した。有機層を一緒にし、分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 32/1)を通じて精製してYH10を油状物(720mg、54%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 8.12 (ddd, *J* = 5.0, 4.0, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H)

【 0 5 0 5 】

工程3

4-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシ-5-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

20

丸底フラスコにYH10(1.4g、5mmol)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(1.4g、6mmol)、Pd(dppf)CH₂Cl₂(408mg、0.5mmol)、KF(696mg、12mmol)、トルエン(10mL)、および水(10mL)を添加した。反応混合物をN₂下、100℃で12時間加熱した。溶液を冷却した後、EtOAc(2x100mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 4/1~2:1)を通じて精製してYH11を赤色固体として得て、これをジエチルエーテルでトリチュレートした後、濾過してYH11を黄色固体(1.0g、70%)として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.80-7.64 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H)

【 0 5 0 6 】

工程4

エチル 2-シアノ-2-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-フルオロ-3-メトキシ-6-ニトロフェニル)アセテートの合成

NaH(ミネラルオイル中60%、88mg、2.2mmol)のDMF(4mL)懸濁液に0℃でシアノ酢酸エチル(226mg、2mmol)を滴下した。溶液を室温に昇温させ、15分間攪拌した。次に反応混合物を冷却して0℃に戻した後、YH11(284mg、1mmol)のDMF(1mL)溶液を滴下した。反応液を0℃で1時間攪拌した後、1M HClで中和した。反応混合物をEtOAc(2x20mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(3x10mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 4/1、次に2/1)を通じて濾過してYH12を油状物(377mg、99%)として得た。

40

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.94 (d, *J* = 1.7 Hz,

1H), 5.62 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.45-4.25 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.21 (s,

3H), 1.39 (q, *J* = 7.2 Hz, 3H)

【 0 5 0 7 】

50

工程5

エチル 2-アミノ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-4-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキシレートの合成

YH12(614mg、1.6mmol)の酢酸(6mL)溶液に鉄粉(537mg、9.6mmol)を加えた。反応混合物を4時間攪拌した後、濾過し、酢酸(2mL)および溶媒(DCM/メタノール 9:1)で洗浄した。揮発物を減圧除去し、残渣を溶媒(DCM/メタノール 9:1)および水(10mL)で処理した。混合物をEtOAcで抽出し、有機層を分離し、NaOH(1M、5mL)、NaHCO₃、およびブラインで順次洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をEtOAc中でトリチュレートし、濾過してYH13を固体(360mg、63%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO): 10.92 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H); (%). ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 348.1, observed: 348.2

10

【0508】

工程6

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-3,9-ジヒドロ-4H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-オンの合成

YH13(35mg、0.1mmol)のCH₃CN(10 mL)溶液にHClガスを5分間バブリングした。反応混合物を80℃に1時間加熱した。溶液を冷却した後、揮発物を減圧蒸発させ、NaOH溶液(1M、3mL)、続いてエタノール(9mL)を加えた。溶液を2時間還流させた後、エタノールを除去した。残渣に1M HClを0℃でpH=4になるまで加えた。析出物を濾過し、水(2mL)、酢酸エチル(2 mL)で洗浄した。固体を減圧乾燥させたところ、粗生成物の重量は30mg(88%)であった。

20

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.06 (s, 1H), 3.61 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 343.1, observed: 343.5

【0509】

工程7

4-(4-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

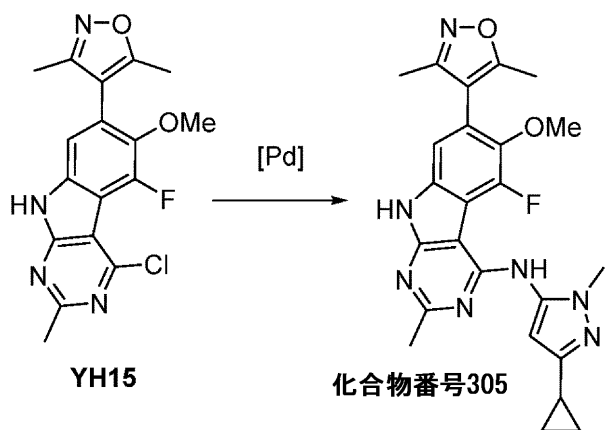
YH14(30mg、0.09mmol)のPOCl₃(2mL)懸濁液を90℃で6時間加熱した後、揮発物を減圧除去した。残渣を酢酸エチル(4mL)に取り込み、飽和NaHCO₃溶液をpH=9になるまで加えた。析出物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄した。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 12.97 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 361.1, observed: 361.3

40

【0510】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号305)



10

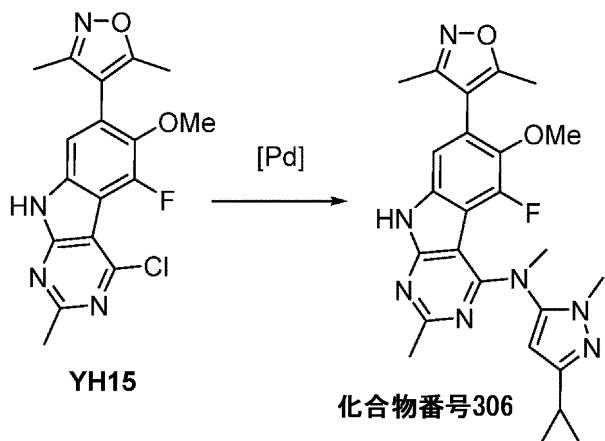
化合物番号304と同じ手順に従って化合物番号305を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.31 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08-1.92 (m, 1H), 1.14-0.97 (m, 2H), 0.92-0.78 (m, 2H); ESI-MS calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462.20$, observed: 462.50

【 0 5 1 1 】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号306) の合成

20



30

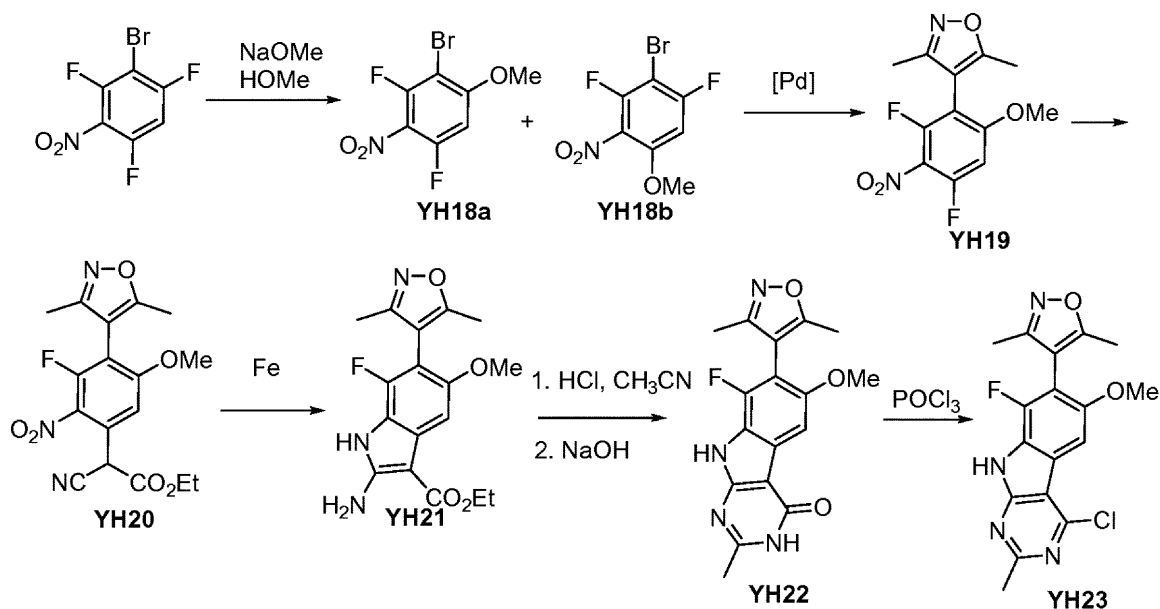
YH15(36mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(30mg)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 mg)、PCy₃(6mg)、 Cs_2CO_3 (130mg)、および無水THF(2mL)を混合し、反応混合物を還流温度で12時間加熱した。粗混合物をEtOAcで希釈し、有機層を水で洗浄した。溶媒を除去し、残渣を逆相HPLCで精製して標記化合物を6mgで得た。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 6.03 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 2H), 0.74-0.54 (m, 2H); ESI-MS calculated for $[\text{M}+\text{H}] = 476.2$, observed: 476.3

40

【 0 5 1 2 】

スキーム3



10

工程1

2-ブromo-3,5-ジフルオロ-1-メトキシ-4-ニトロベンゼンの合成

2-ブromo-1,3,5-トリフルオロ-4-ニトロベンゼン(4.48g、17.6mmol)のメタノール(35mL)溶液を-30℃に冷却した後、NaOMeのメタノール溶液(3.8g、25重量%)を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を同温に1時間維持し、次に室温に昇温させた。溶媒を減圧除去し、残渣をEtOAcおよび水中で希釈した。溶液をEtOAc(2x50mL)で抽出した。有機層を一緒にし、分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 8/1)を通じて精製してYH18aおよびYH18bの混合物(3g、64%、YH18a:YH18b比 = 4:1)を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.69-6.59 (m, 1H), 3.99 (s, 3H)

【0513】

工程2

4-(2,4-ジフルオロ-6-メトキシ-3-ニトロフェニル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

丸底フラスコにYH18aおよびYH18bの混合物(3g、11mmol)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(3g、13mmol)、Pd(dppf)C H₂Cl₂(898mg、1.1mmol)、KF(1.4g、24mmol)、トルエン(22mL)、ならびに水(22mL)を添加した。反応混合物をN₂下、100℃で12時間加熱した。溶液を冷却した後、EtOAc(2x100mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 2:1)を通じて精製してYH19を固体(370mg、12%)として得た。

30

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 6.68 (dd, *J* = 11.7, 1.8

40

Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); ESI-MS calculated for [M+H] =

285.1, observed: 285.1

【0514】

工程3

エチル 2-シアノ-2-(4-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-3-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)アセテートの合成

NaH(ミネラルオイル中60%、114mg、2.9mmol)のDMF(6mL)懸濁液に0℃でシアノ酢酸エチル(294mg、2.6mmol)を滴下した。溶液を室温に昇温させ、15分間攪拌した。次に反応混合物を冷却して0℃に戻した後、YH19(370mg、1.3mmol)のDMF(1mL)溶液を滴下した。反応液

50

を0℃で1時間攪拌した後、1M HClで中和した。反応混合物をEtOAc(2x20mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(3x10mL)で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/EtOAc = 1/1)を通じて精製してYH20を油状物(476mg、97%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.08 (s, 1H), 5.49 (s, 1H),

4.40-4.20 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H);

ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 378.1, observed: 378.2

【 0 5 1 5 】

工程4

エチル 2-アミノ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-7-フルオロ-5-メトキシ-1H-インドール-3-カルボキシレートの合成

YH20(476mg、1.26mmol)の酢酸(4mL)溶液に鉄粉(424mg、7.6mmol)を加えた。反応液を12時間攪拌した後、EtOAc(10mL)で希釈し、懸濁液を濾過した。揮発物を減圧除去し、残渣をEtOAc(50mL)および水(10mL)で処理した。有機層を分離し、NaOH(1M、5mL)、NaHCO₃、およびブラインで順次洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/EtOAc = 4/1)を通じて精製してYH21を固体(240mg、55%)として得た。

¹H NMR (300 MHz,

CDCl₃): 9.81 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.41 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H),

2.27 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.46 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ESI-MS calculated for [M+H]⁺ =

348.1, observed: 348.5

【 0 5 1 6 】

工程5

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-3,9-ジヒドロ-4H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-オンの合成

YH21(240mg、0.7mmol)のCH₃CN(10mL)溶液にHClガスを10分間バブリングした。反応混合物を80℃に1時間加熱した。溶液を冷却した後、揮発物を減圧蒸発させ、NaOH溶液(1M、6mL)、続いてエタノール(18mL)を加えた。溶液を2時間還流させた後、エタノールを除去した。残渣に1M HClを0℃でpH=4になるまで加えた。析出物を濾過し、水(2mL)、酢酸エチル(2mL)で洗浄した。固体を減圧乾燥させたところ、粗生成物の重量は200mg(83%)であった。

¹H NMR (300

MHz, CD₃OD): 12.40 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.07

(s, 3H) ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 343.1, observed: 343.3

【 0 5 1 7 】

工程6

4-(4-クロロ-8-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

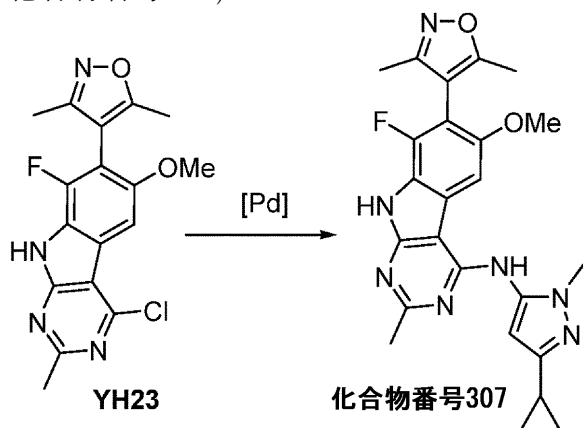
YH22(100mg、0.3mmol)のPOCl₃(4mL)懸濁液を4時間還流させた後、揮発物を減圧除去した。残渣を酢酸エチル(4mL)に取り込み、飽和NaHCO₃溶液をpH=9になるまで加えた。析出物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄してYH23(100mg、95%)を得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): 7.65 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.29 (s,

3H), 2.10 (s, 3H); ESI-MS calculated for [M+H]⁺ = 361.1, observed: 361.2

【 0 5 1 8 】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号307)



10

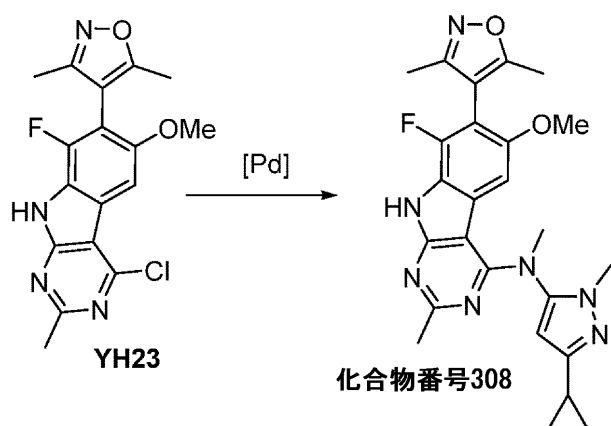
化合物番号304と同じ手順に従って化合物番号307を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 7.20 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.04-1.85 (m, 1H), 1.14-0.83 (m, 2H), 0.85-0.74 (m, 2H); ESI-MS calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+ = 462.2$, observed: 462.4

20

【 0 5 1 9 】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号308)



30

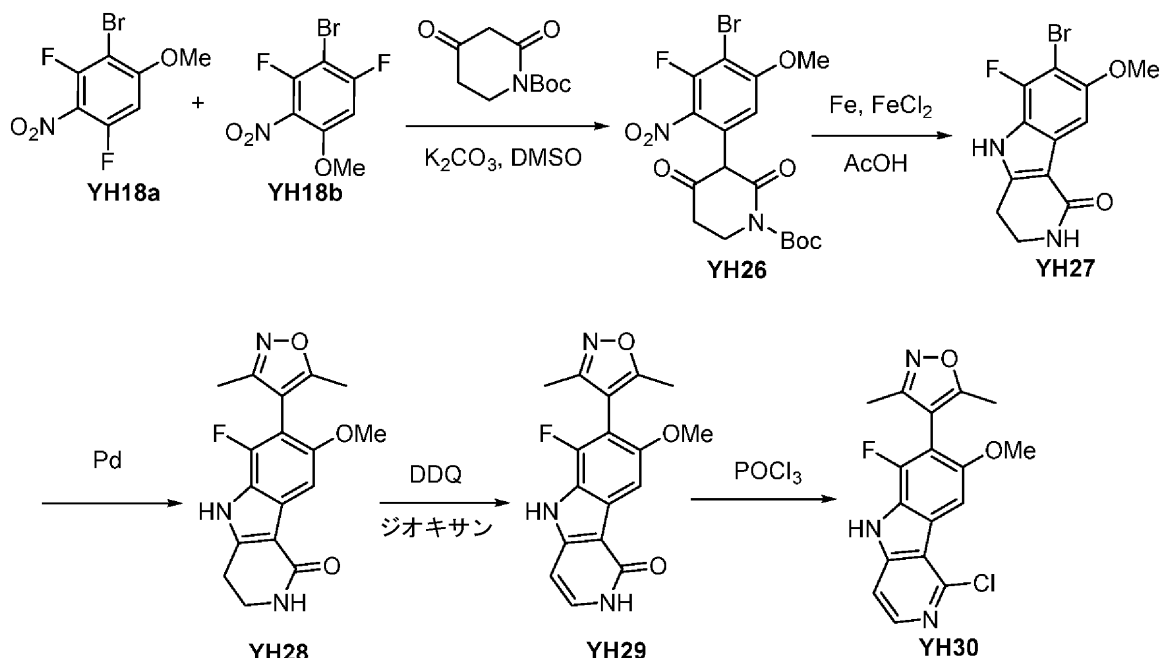
化合物番号306と同じ手順に従って化合物番号308を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): 6.03 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.03-0.84 (m, 2H), 0.74-0.54 (m, 2H); ESI-MS calculated for $[\text{M}+\text{H}]^+ = 476.2$, observed: 476.3

40

【 0 5 2 0 】

スキーム4



10

工程1

tert-ブチル 3-(4-ブromo-3-フルオロ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)-2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート の合成

20

丸底フラスコにtert-ブチル 2,4-ジオキソピペリジン-1-カルボキシレート (2.13g、10mmol)、 K_2CO_3 (2.07g、15mmol)、DMSO (15mL) を添加した。反応混合物を10分間攪拌した後、YH18aおよびYH18bの混合物 (1.4g、5mmol) を加えた。反応混合物を N_2 下、60℃で2時間加熱した。溶液を冷却した後、水およびEtOAc (100mL) で希釈した。有機層を分離し、水およびブライン (50mL) で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/EtOAc = 1:1) を通じて精製してYH26を固体 (820mg、45%) として得た。

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 6.65 (d, $J = 1.2$

Hz, 1H), 4.00-3.92 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.71-2.53 (m, 2H), 1.55 (s, 9H); ESI-

30

MS(M+H): 461.0 calculated, 461.1 observed

【0521】

工程2

7-ブromo-6-フルオロ-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オンの合成

YH26 (820mg、1.7mmol) のエタノール (10mL) 溶液に鉄粉 (952mg、17mmol)、 $FeCl_2$ (324mg、2.6mmol)、および酢酸 (0.48mL、8.5mmol) を加えた。反応混合物を還流温度に12時間昇温させた後、室温に冷却した。反応混合物をEtOAc (10mL) で希釈し、懸濁液を濾過した。揮発物を減圧除去し、残渣をEtOAc (50mL) および水 (10mL) で処理した。有機層を分離し、 $NaHCO_3$ およびブラインで順次洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM/MeOH = 9/1) を通じて精製してYH27を固体 (310mg、59%) として得た。ESI-MS(M+H): 計算値313.0、実測値313.2。

40

【0522】

工程3

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オンの合成

丸底フラスコにYH27 (150mg、0.5mmol)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール (223mg、1mmol)、 $Pd(dppf)CH_2Cl_2$ (20mg、0.025mmol)、ジオキサン (4mL)、および Na_2CO_3 溶液 (2M、1mL) を添加した。反応混合物を N_2 下

50

、100℃で12時間加熱した。溶液を冷却した後、EtOAc(2x10mL)で抽出した。有機層を分離し、減圧濃縮した。残渣をHPLCを通じて精製してYH28を固体(50mg、30%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (s, 1H),

3.84 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.11 (s,

3H); ESI-MS(M+H): 330.12 calculated, 330.33 observed

【 0 5 2 3 】

工程4

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-2,5-ジヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール-1-オンの合成

YH28(50mg、0.15mmol)のジオキササン(4mL)溶液にDDQ(69mg、0.3mmol)を加えた。反応混合物を6時間還流させた。溶液を冷却した後、反応液を水(2mL)および酢酸エチル(10mL)で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/MeOH = 9/1)を通じて精製してYH29を固体(41mg、87%)として得た。

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ ppm 7.67 (s, 1H),

7.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.16 (s,

3H); ESI-MS(M+H): 328.10 calculated, 328.20 observed

【 0 5 2 4 】

工程5

4-(1-クロロ-6-フルオロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

18(41mg、0.13mmol)のPOCl₃(3mL)懸濁液を4時間還流させた後、揮発物を減圧除去した。残渣を酢酸エチル(4mL)に取り込み、飽和NaHCO₃溶液をpH=9になるまで加えた。析出物を濾過し、水および酢酸エチルで洗浄して19(12mg、29%)を得た。

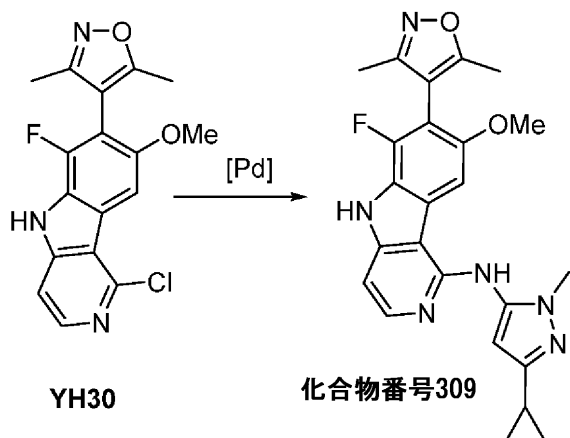
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (s,

1H), 7.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ESI-MS(M+H):

346.1 calculated, 346.2 observed

【 0 5 2 5 】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン(化合物番号309)

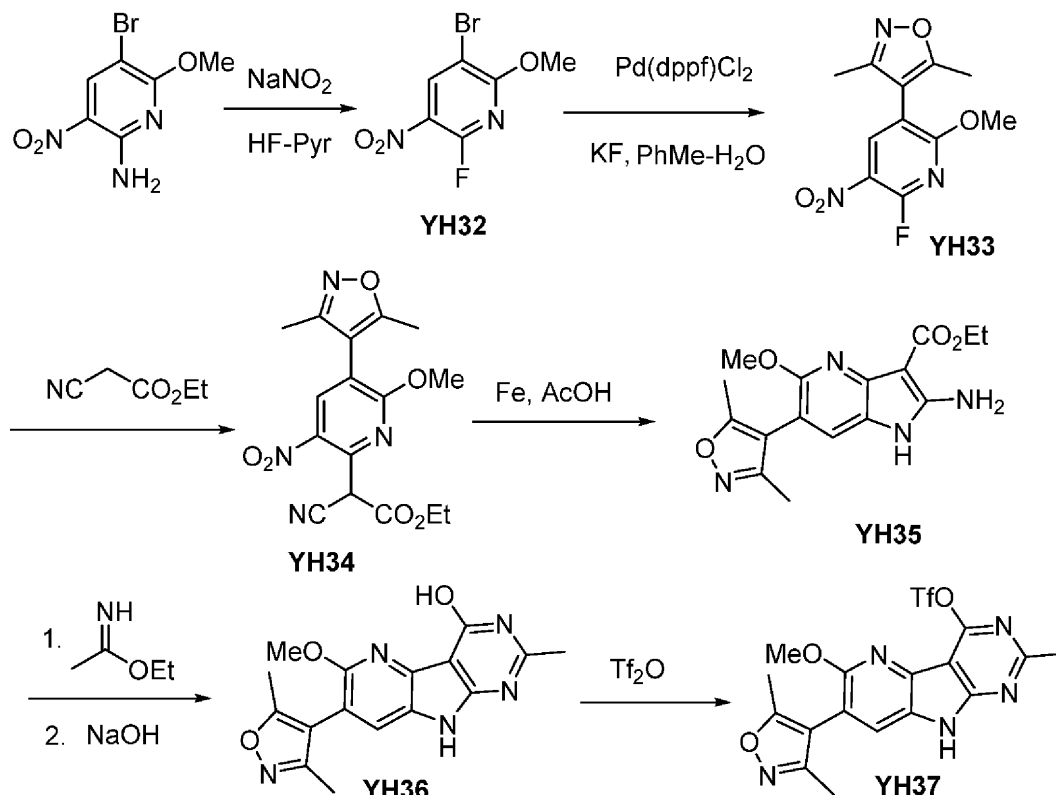


化合物番号304と同じ手順に従って化合物番号309を合成した。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.01-1.91 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.87-0.73 (m, 2H); ESI-MS(M+H): 447.2 calculated, 447.3 observed

【 0 5 2 6 】

スキーム5



工程1

3-ブロモ-6-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロピリジンの合成

5-ブロモ-6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-アミン (19g、80mmol) を HF/ピリジン 溶液 (HF 70%、ピリジン 30%、77mL) に 0℃ でゆっくりと加えた。NaNO₂ (5.8g、84mmol) を反応混合物に数回に分けてゆっくりと加えた。添加完了後、反応混合物を室温に昇温させた。反応が進行するに従って反応混合物が非常に熱くなったことから、冷却を時々適用することで温度の過熱を防止した。反応混合物をさらに1時間攪拌した後、氷に注いだ。溶液を Et₂O (2x 200mL) で抽出した。有機層を一緒にし、NaOH (1M、2x500mL)、飽和 NaHCO₃ (100mL)、およびブライン (100mL) で順次洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/EtOAc = 8/1) を通じて精製して YH32 を白色固体 (16g、82%) として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.12 (s, 3H)

【 0 5 2 7 】

工程2

4-(6-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロピリジン-3-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

丸底フラスコに YH32 (3.8g、15mmol)、3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール (3.7g、16.5mmol)、Pd(dppf)CH₂Cl₂ (612mg、0.75mmol)、KF (1.9g、33mmol)、トルエン (40mL)、および水 (40mL) を添加した。反応混合物を N₂ 下、100℃ で 12 時間加熱した。溶液を冷却した後、EtOAc (2x100mL) で抽出した。有

機層を一緒にし、ブライン(50mL)で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/ EtOAc = 4/1~2:1)を通じて精製してYH33を赤色固体として得て、これをジエチルエーテルでトリチュレートした後、濾過してYH33を黄色固体(2.2g、55%)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ

ppm 8.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

【0528】

工程3

エチル 2-シアノ-2-(5-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-3-ニトロピリジン-2-イル)アセテートの合成

NaH (ミネラルオイル中60%、2.5g、63mmol)のDMF(114mL)懸濁液に0℃でシアノ酢酸エチル(6.4g、57mmol)を滴下した。溶液を室温に昇温させ、15分間攪拌した。次に反応混合物を冷却して0℃に戻した後、YH33(7.6g、28.5mmol)のTHF(8mL)溶液を滴下した。反応液を0℃で1時間攪拌した後、2M HCl で中和した。反応混合物を EtOAc (2x200mL)で抽出した。有機層を一緒にし、ブライン(3x100mL)で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/ EtOAc = 4/1、次にDCM)を通じて精製してYH34を油状物(10g、98%)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.32 (s,

1H), 5.87 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.37

(t, J = 7.1 Hz, 3H)

【0529】

工程4

エチル 2-アミノ-6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-メトキシ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-3-カルボキシレートの合成

YH34(10.1g、28.5mmol)の酢酸(99mL)溶液に鉄粉(9.6g、171mmol)を加えた。反応液を攪拌した。反応が進行するに従って溶液の温度は上昇した。温度が下降して室温に戻った後、反応混合物を EtOAc (100mL)で希釈し、懸濁液を濾過した。揮発物を減圧除去し、残渣を EtOAc (500mL)および水(100mL)で処理した。有機層を分離し、 NaOH (1M、50mL)、 NaHCO_3 、およびブラインで順次洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液: ヘキサン/ EtOAc = 2/1、次に EtOAc)を通じて精製してYH35を固体(7g、76%)として得た。

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.19 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.52 (s,

2H), 4.40 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.44 (t, J = 6.8

Hz, 3H)

【0530】

工程5

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

激しく攪拌した K_2CO_3 (24.8g、180mmol)の水(200mL)およびDCM(200mL)溶液にアセトイミド酸エチル塩酸塩(22.2g、180mmol)を加えた。10分後、有機層を分離し、 Mg_2SO_4 で乾燥させた。YH35(2.0g、6mmol)を収容するフラスコに透明溶液をデカントした。この溶液に酢酸(3.4mL、60mmol)を加え、反応混合物を12時間攪拌し、その間に析出物が生じた。溶液を濾過し、濾液を蒸発させて粗油状物を得た。 NaOH 溶液(2.5M、36mL)を粗油状物に加えた後、エタノール(80mL)を加えた。反応混合物を80℃に4時間加熱した。溶液を冷却した後、エタノールを減圧蒸発させ、水溶液を0℃に冷却し、1M HCl をpH=4になるまでゆっくり

10

20

30

40

50

と加えた。析出物を濾過し、水(50mL)、酢酸エチル(50mL)、およびDCM(50mL)で洗浄した。白色固体を減圧乾燥させたところ、重量は1.0g(50%)であった。

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.67 (s, 1H), 4.08 (s, 3H),

2.53 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); ESI-MS(M+H): 323.2 calculated, 323.4

observed

【0531】

工程6

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル トリフルオロメタンスルホネートの合成

10

YH36(2.2g、6.8mmol)および2-クロロピリジン(2.55mL、27.2mmol)のTHF(200mL)およびDCM(100mL)懸濁液に -78°C で Tf_2O のDCM溶液(1M、13.6mL)を滴下した。反応混合物を10分間攪拌したところ、TLCはいくらかの出発原料が残留していることを示した。2-クロロピリジン(2.55mL、27.2mmol)を加えた後、 Tf_2O のDCM溶液(1M、13.6mL)を滴下した。添加後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 (20mL)で反応停止させた。有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を一緒にし、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧濃縮した。粗固体をDCM中でトリチュレートし、白色固体を濾過してYH37(1.3g)を得た。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー(溶離液: DCM/EtOAc = 3/1、次にEtOAc)を通じて精製してさらなるYH37(0.7g、全収率64%)を得た。

20

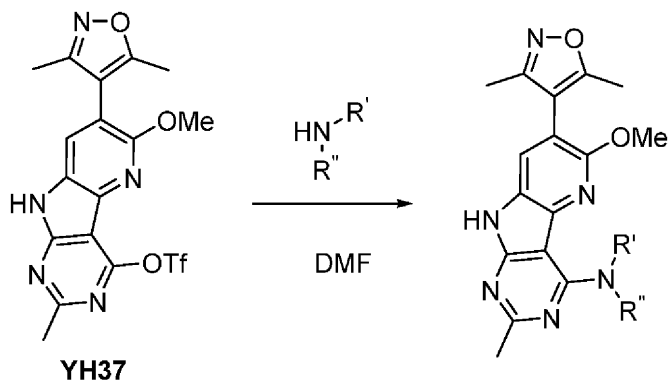
^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 4.09

(s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.22 (s, 3H). ESI-MS(M+H): 458.1 calculated, 458.5

observed

【0532】

化合物番号310および関連類似体の合成



30

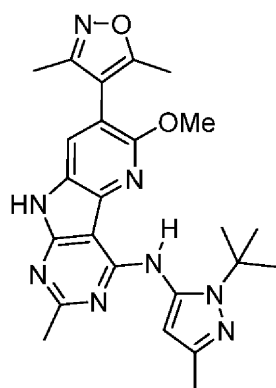
YH37(0.1mmol)、アミン(0.2mmol)、および無水DMF(1mL)を混合し、反応混合物を 80°C で12時間加熱した。溶媒DMFを除去し、残渣を逆相HPLCで精製して以下の化合物:

化合物番号

構造

特性評価

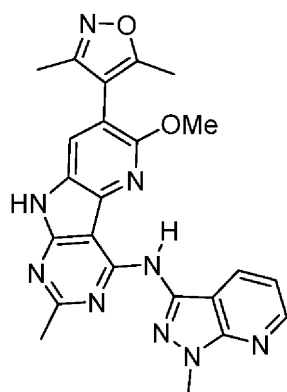
310



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.87 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.75 (s, 9H), ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 461.54; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.15 分

10

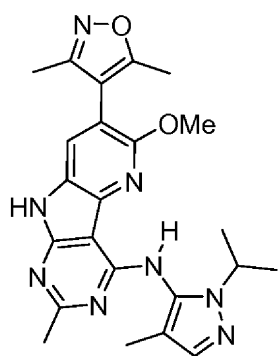
311



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 12.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.70-8.50 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 7.7, 4.8$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 456.80; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.80 分

20

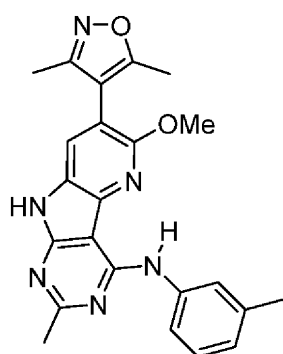
312



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.86 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.70-4.60 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 447.68; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.99 分

10

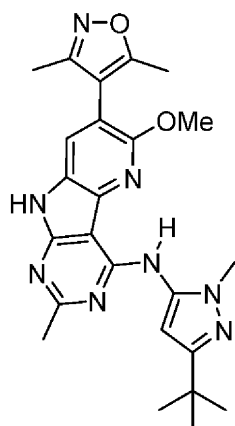
313



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 12.23 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.32 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (s, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 415.52; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.99 分

20

314

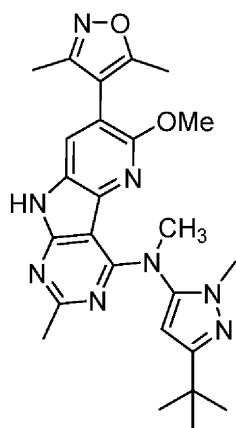


^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 12.02 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.20 (s, 9H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 461.25; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.64 分

30

40

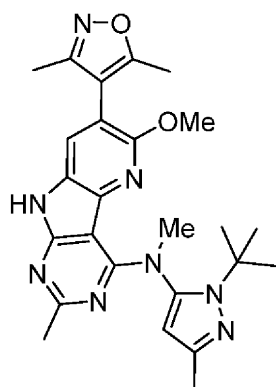
315



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.74 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.24 (s, 9H); ESI-MS (M+H): 475.57; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.77 分

10

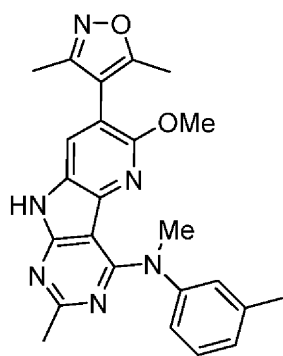
316



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.92 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.38 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.61 (s, 9H); ESI-MS (M+H): 475.50; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.70 分

20

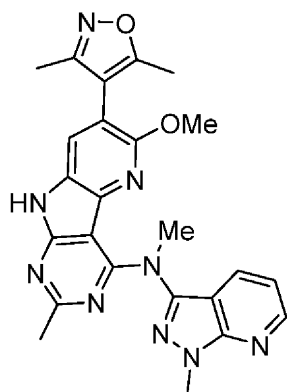
317



^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.19-7.04 (m, 2H), 6.99-6.85 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.05 (s, 3H); ESI-MS (M+H): 429.67;

30

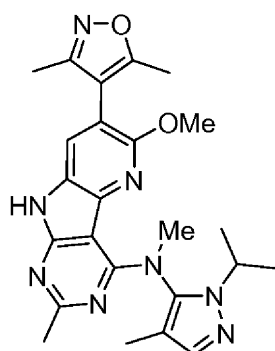
318



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.53 (dd, $J = 4.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 470.42; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.86 分

10

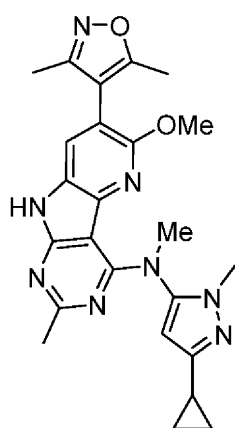
319



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.89 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.26-4.20 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.53 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 461.50; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.31 分

20

320

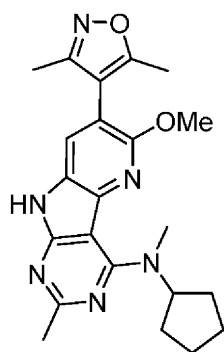


^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.85 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.04-0.84 (m, 2H), 0.79-0.59 (m, 2H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 459.68; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.24 分

30

40

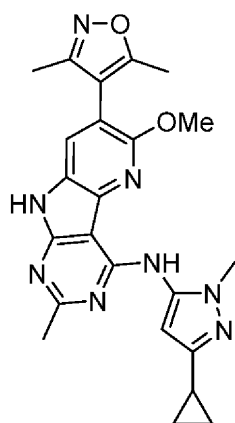
321



^1H NMR (300 MHz, *DMSO*) δ ppm 7.67 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.05-1.86 (m, 2H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.68-1.44 (m, 2H);); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 407.50; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.84分

10

322



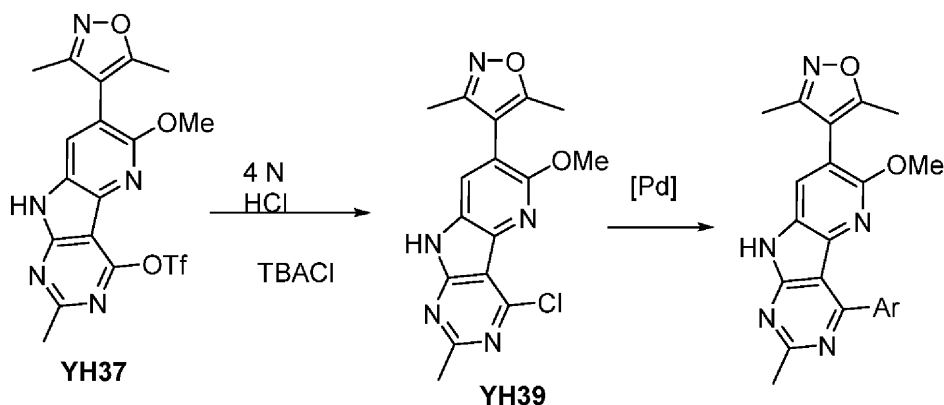
^1H NMR (300 MHz, *DMSO*) δ ppm 12.2 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.94-1.77 (m, 1H), 0.99-0.79 (m, 2H), 0.79-0.53 (m, 2H), ; ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 445.4; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.09 分, 97%純度

20

を得た。

【0533】

化合物番号325および関連類似体の合成



30

工程1

4-(4-クロロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成

YH37(635mg、1.38mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム(772mg、2.8mmol)の無水THF(10mL)溶液に4N HClジオキサン溶液(0.1mL)を加えた。反応混合物を12時間攪拌した後、溶媒を減圧除去した。残渣をDCMで希釈し、濾過し、水で洗浄してYH39を白色固体(398mg、収率84%)として得た。

【0534】

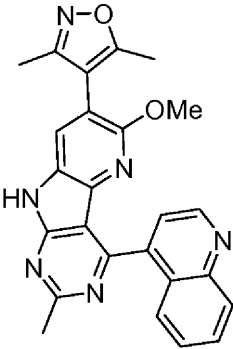
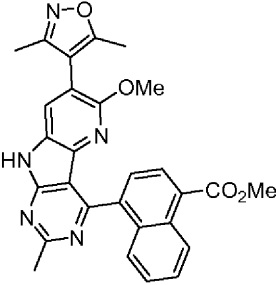
工程2

YH39(0.1mmol)、ホウ酸エステル(0.1mmol)、Pd(dppf)Cl₂(8mg)、KF(19mg)、およびジオキサン/ H_2O (1mL/0.5mL)を混合し、反応混合物を還流温度で12時間加熱した。粗混合物をE

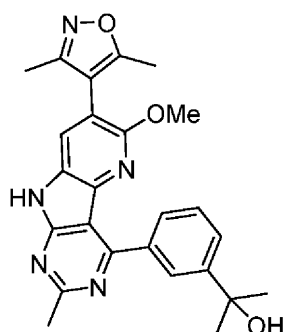
40

50

tOAcで希釈し、有機層を水で洗浄した。溶媒を除去し、残渣を逆相HPLCで精製して以下の化合物:

化合物番号	構造	特性評価	
325		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.26 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (s, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 437.57; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 2.88 分	10
326		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 9.90 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.58 (s, 2H), 7.49-7.38 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 494.50; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 4.29 分	20

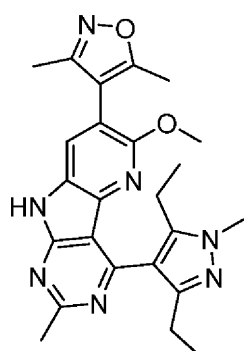
327



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.74-8.52 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76-7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); ESI-MS (M+H): 444.42; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.61 分

10

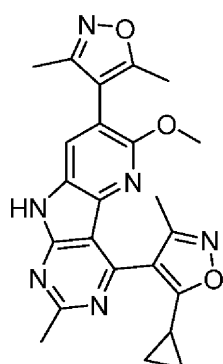
328



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.99 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.93-2.80 (m, 2H), 2.80-2.70 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 1.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H); ESI-MS (M+H): 446.83; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.2 分, 98%純度

20

329

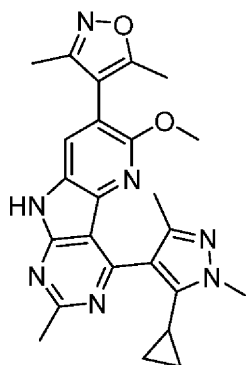


^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.96 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.14-1.04 (m, 4H); ESI-MS (M+H): 431.58; UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.8 分, 99%純度

30

40

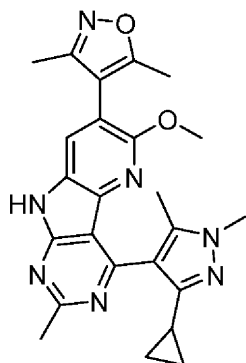
330



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm
 7.93 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 (s, 3H),
 2.97 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (s, 3H),
 2.19 (s, 3H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.03-0.72
 (m, 4H); ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 444.42;
 UPLC(10 ~ 100% CH_3CN : H_2O 10 分):
 3.2 分, 95%純度

10

331



^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 7.98
 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s,
 3H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.19 (s,
 3H), 2.05-1.84 (m, 1H), 0.93-0.75 (m,
 4H),
 ESI-MS ($\text{M}+\text{H}$): 444.42; UPLC(10 ~
 100% CH_3CN : H_2O 10 分): 3.3 分 ,
 99%純度

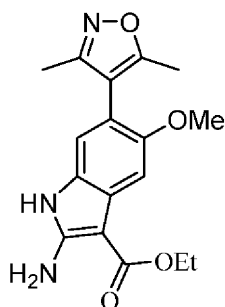
20

を得た。

【 0 5 3 5 】

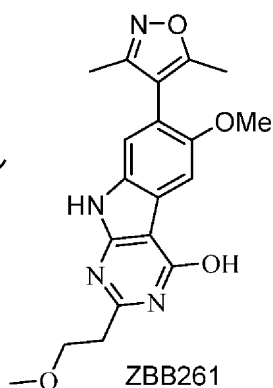
実施例171

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリ
 ミド[4,5-b]インドール-4-オール(ZBB261)の合成



S6

1) $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, ジオキサン
 2) NaOH , $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$, 還流



ZBB261

30

丸底フラスコにS6(1g)、 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ (4mL)、および4M塩化水素ジオキサン溶液(4mL)を
 室温で加えた。反応混合物を終夜攪拌した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で
 除去した。この粗混合物に10% NaOH 水溶液(10mL)および EtOH (20mL)を加え、溶液を還流温
 度で8時間加熱した。次に揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、水性残渣
 を2N HCl 水溶液で酸性化した。生成物ZBB261を0℃で析出させた。混合物を濾過して粗ZBB
 261を得て、これをHPLCで精製して所望の生成物を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として0.15gで得た。

40

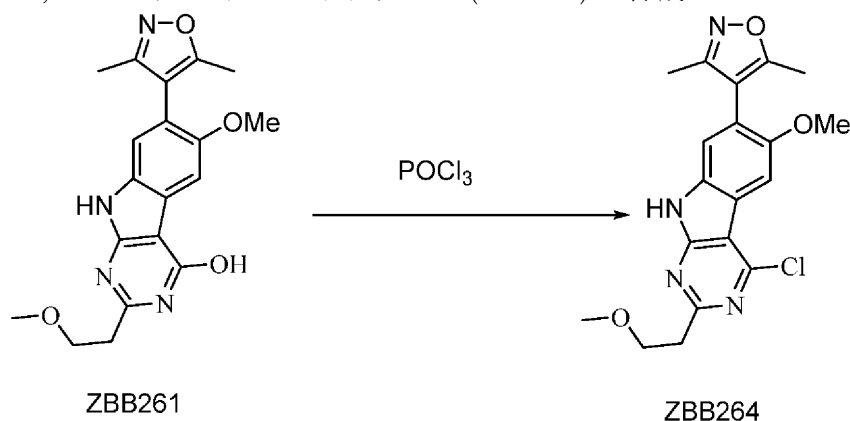
ESI-MS calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4$

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 369.15$; Observed: 369.74. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.80 (s, 1H), 7.30
 (s, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 5H), 3.40 (s, 3H), 3.03 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s,
 3H)

50

【0536】

4-(4-クロロ-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(ZBB264)の合成



10

丸底フラスコにZBB261(0.278g、0.8mmol)およびPOCl₃(8mL)を加えた。混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。水(20mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、飽和NaHCO₃水溶液を使用してpHを8に調整した。混合物を濾過してZBB264を褐色固体として0.24gで得た。

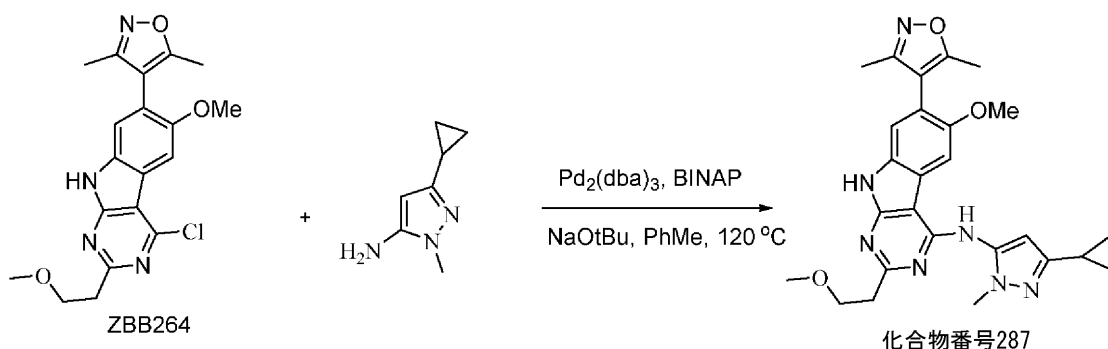
ESI-MS calculated for C₁₉H₂₀ClN₄O₃ [M+H]⁺ = 387.12;

20

Observed: 387.44. ¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.94-3.84 (m, 5H), 3.27 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.12 (s, 3H)

【0537】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号287)の合成



30

Pd₂(dba)₃(18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、ZBB264(60mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、NaOtBu(100mg)、およびトルエン(4mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号287をCF₃CO₂H塩として25mgで得た。

40

ESI-MS calculated for C₂₅H₂₈N₇O₃ [M+H]⁺ = 488.24; Observed: 488.76. ¹H

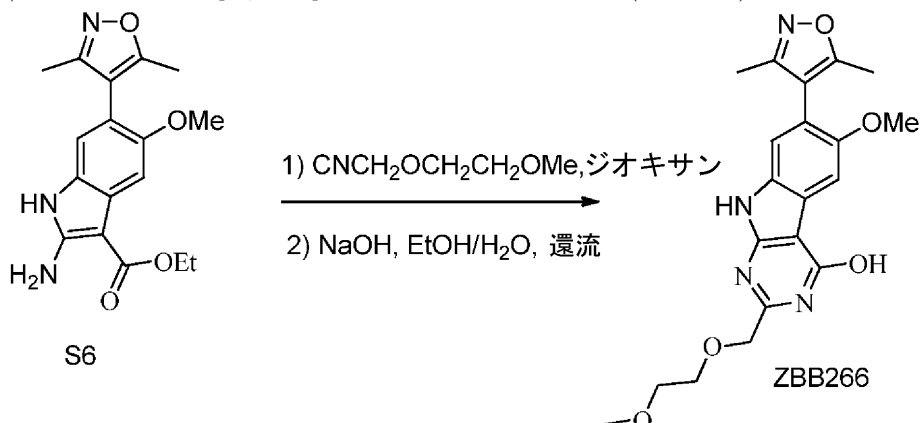
NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.49 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.87 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 3.22 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.02 – 1.89 (m, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.81 – 0.69 (m, 2H)

【0538】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)

50

) -9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-オール(ZBB266)の合成



10

丸底フラスコにS6(1g)、 $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CN}$ (4mL)、および4M塩化水素ジオキサン溶液(4mL)を室温で加えた。反応混合物を終夜攪拌した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。この粗混合物に10% NaOH 水溶液(10mL)および EtOH (20mL)を加え、溶液を還流温度で8時間加熱した。次に揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、水性残渣を2N HCl 水溶液で酸性化した。生成物ZBB266を0℃で析出させた。混合物を濾過して粗ZBB266を0.7gで得た。

ESI-MS calculated for

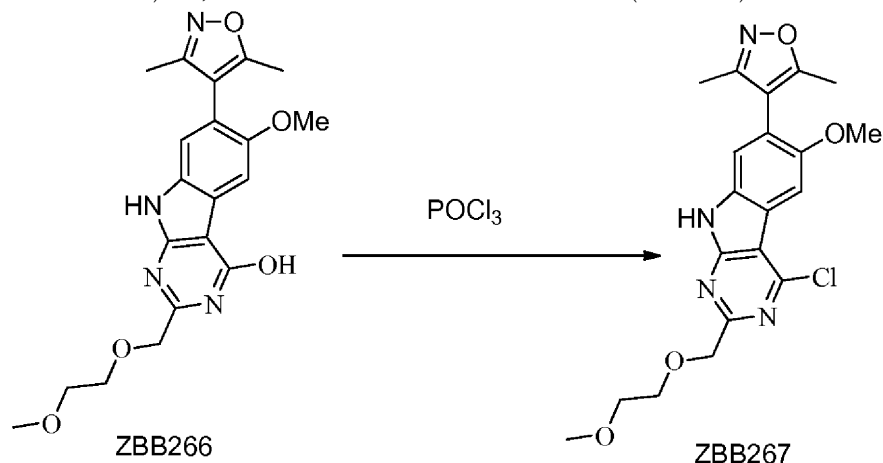
$\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 399.16$; Observed: 399.44. ^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 12.12

20

(s, 1H), 12.04 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 – 3.65 (m, 2H), 3.53 (dd, $J = 5.6, 3.7$ Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H)

【0539】

4-(4-クロロ-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(ZBB267)の合成



30

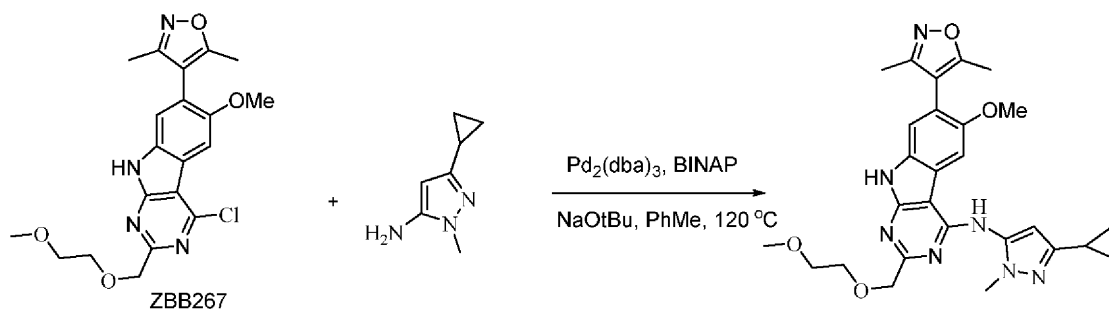
丸底フラスコにZBB266(0.278g、0.8mmol)および POCl_3 (8mL)を加えた。混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。水(20mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液を使用してpHを8に調整した。混合物を濾過してZBB267を褐色固体として0.25gで得た。

40

ESI-MS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClN}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 417.13$; Observed: 417.65

【0540】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号288)の合成



化合物番号288

Pd₂(dba)₃ (18mg) およびBINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、ZBB267 (60mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、NaOtBu (100mg)、およびトルエン (4mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号288をCF₃CO₂H塩として23mgで得た。

10

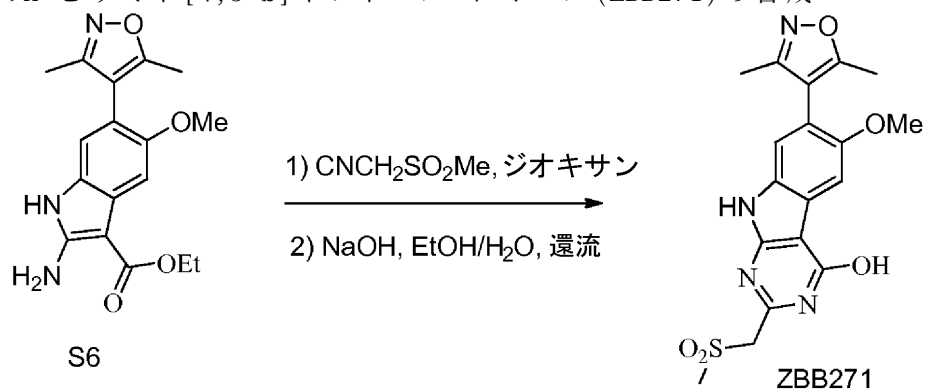
ESI-MS calculated for C₂₇H₃₂N₇O₄ [M+H]⁺ = 518.25; Observed: 518.44. ¹H

NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (dd, *J* = 4.1, 2.0 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (tt, *J* = 8.4, 5.1 Hz, 1H), 1.04 – 0.94 (m, 2H), 0.79 – 0.71 (m, 2H)

20

【 0 5 4 1 】

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-*b*]インドール-4-オール (ZBB271) の合成



30

丸底フラスコにS6 (1g)、MeSO₂CH₂CN (4mL)、および4M塩化水素ジオキサン溶液 (4mL) を室温で加えた。反応混合物を終夜攪拌した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。この粗混合物に10% NaOH水溶液 (10mL) およびEtOH (20mL) を加え、溶液を還流温度で8時間加熱した。次に揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、水性残渣を26dN HCl水溶液で酸性化した。生成物ZBB271を0℃で析出させた。混合物を濾過して粗ZBB271を0.8gで得た。

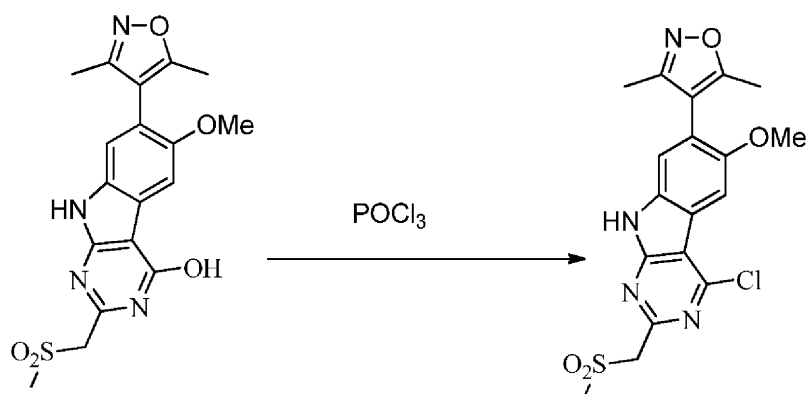
40

ESI-MS calculated for

C₁₈H₁₉N₄O₅S [M+H]⁺ = 403.10; Observed: 403.55. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.82 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.25 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.17 (s, 3H)

【 0 5 4 2 】

4-(4-クロロ-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-*b*]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール (ZBB273) の合成



10

ZBB271

ZBB273

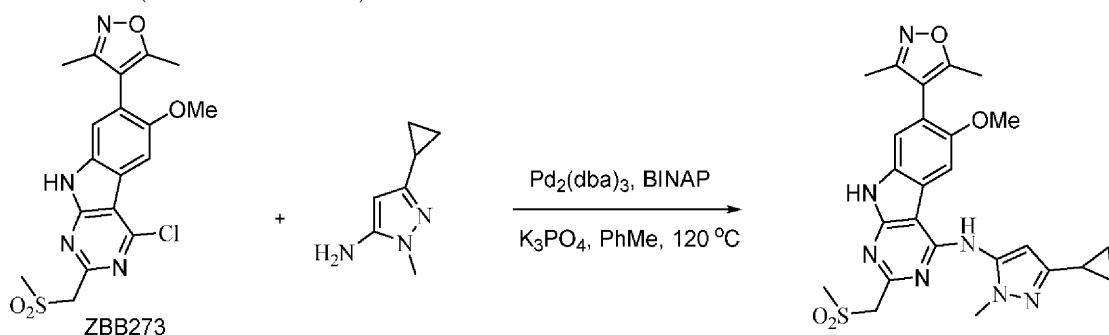
丸底フラスコにZBB271(0.278g、0.8mmol)および POCl_3 (8mL)を加えた。混合物を90℃で6時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。水(20mL)および酢酸エチル(20mL)を加え、飽和 NaHCO_3 水溶液を使用してpHを8に調整した。混合物を濾過してZBB273を褐色固体として0.21gで得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.07$; Observed: 421.44

【0543】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号289)の合成

20



30

化合物番号289

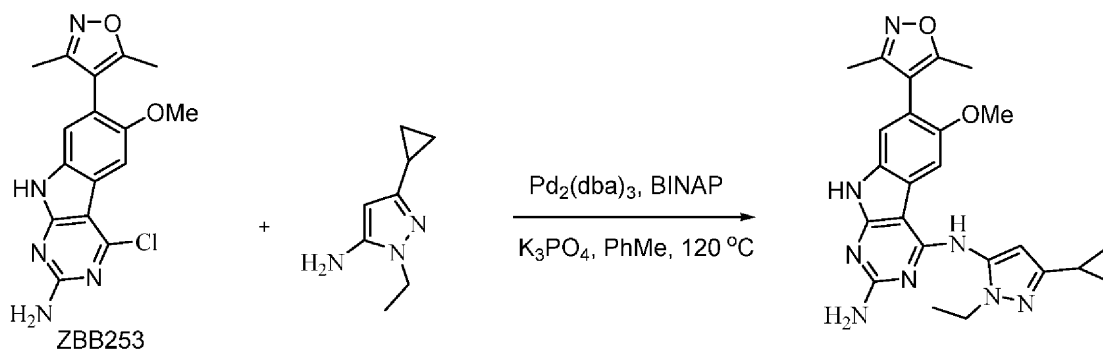
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg)およびBINAP(26mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で3~4分間加熱した。この混合物を、ZBB273(60mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン(4mL)を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物をHPLCで精製して化合物番号289を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として27mgで得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_7\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522.19$; Observed: 522.44

【0544】

N4-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン(化合物番号290)の合成

40

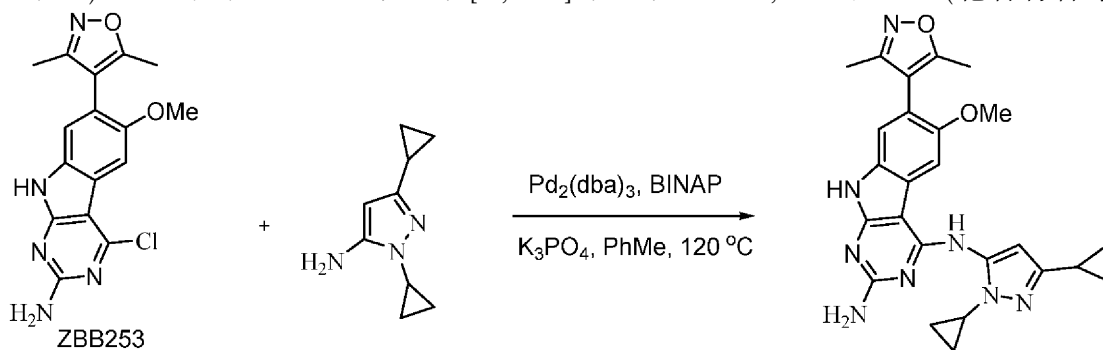


$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、ZBB253 (60mg)、3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-アミン (84mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (4mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 290 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 20mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 459.22$; Observed: 459.67. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.07 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (ddd, $J = 13.3, 8.4, 5.0$ Hz, 1H), 1.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.03 – 0.91 (m, 2H), 0.79 – 0.65 (m, 2H)

【 0 5 4 5 】

N4-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン (化合物番号 291) の合成



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、ZBB253 (60mg)、1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-アミン (88mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (4mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 291 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 24mg で得た。

ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 471.22$; Observed: 471.33. ^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 7.59 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.44 – 3.34 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (td, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.16-1.08 (m, 2H), 1.00-0.92 (m, 4H), 0.77-0.71 (m, 2H)

【 0 5 4 6 】

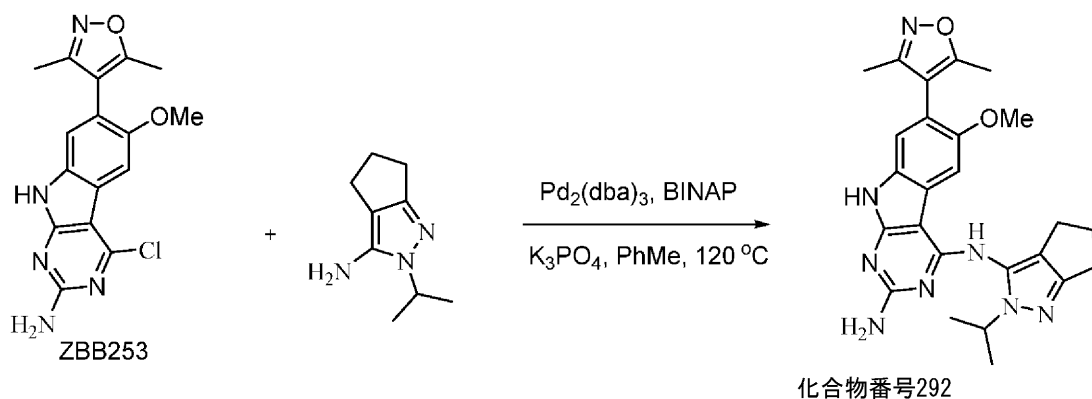
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N4-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン (化合物番号 292) の合成

10

20

30

40



10

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18mg) および BINAP (26mg) を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で 3~4 分間加熱した。この混合物を、ZBB253 (60mg)、2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-アミン (88mg)、 K_3PO_4 (130mg)、およびトルエン (4mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濾過し、混合物を HPLC で精製して化合物番号 292 を $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として 24mg で得た。

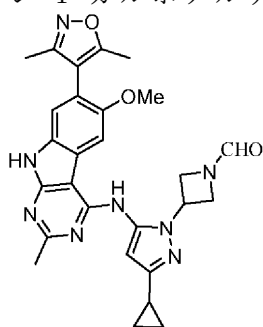
ESI-MS calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ =$

473.24; Observed: 473.56. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.47 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.65 – 4.45 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.77 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.58 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.49 – 2.36 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.51 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H)

20

【 0 5 4 7 】

3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]-インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボアルデヒド (化合物番号 293) の合成



30

化合物番号 163 (50mg)、ギ酸 (13.8mg)、EDCI-HCl (76mg)、および HOBt (54mg) を無水 DMF (3 mL) に溶解させた。EtN(i-Pr) $_2$ (0.1mL) をシリンジを通じて加え、反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を逆相 HPLC で精製して標記化合物を 24mg で $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

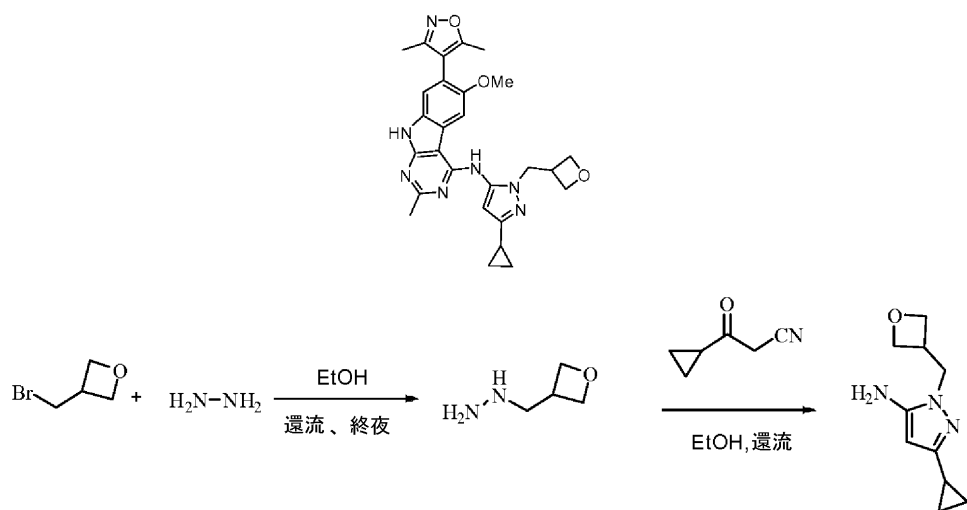
^1H NMR (300 MHz, MeOD): 8.01 (s, 1H), 7.47 (s, 1H),

40

6.07 (s, 1H), 5.30-5.15 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 4.40-4.20 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.10-0.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_8\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 513.24$, observed: 513.67

【 0 5 4 8 】

N-(3-シクロプロピル-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン (化合物番号 294) の合成



10

工程1

3-シクロプロピル-1-(オキシタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

3-(ブロモメチル)オキシタン(0.5g、3.3mmol)およびヒドラジン(250mg、5.0mmol)をエタノール(20mL)に溶解させ、混合物を還流温度で終夜加熱した。反応混合物に3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(540mg)を加え、反応液を還流温度で12時間加熱した。混合物を逆相HPLCで精製して標記化合物を198mgで得た。

20

ESI-MS calculated for $C_{10}H_{16}N_3O$ $[M+H]^+ = 194.13$, Observed: 194.58

【0549】

工程2

S13(180mg)および3-シクロプロピル-1-(オキシタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(198mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って標記化合物を調製した。標記化合物を15mgで CF_3CO_2H 塩として得た。

 ^1H NMR (300 MHz, MeOD): 8.00 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.80-

30

4.70 (m, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 4.45-4.30 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 2H),

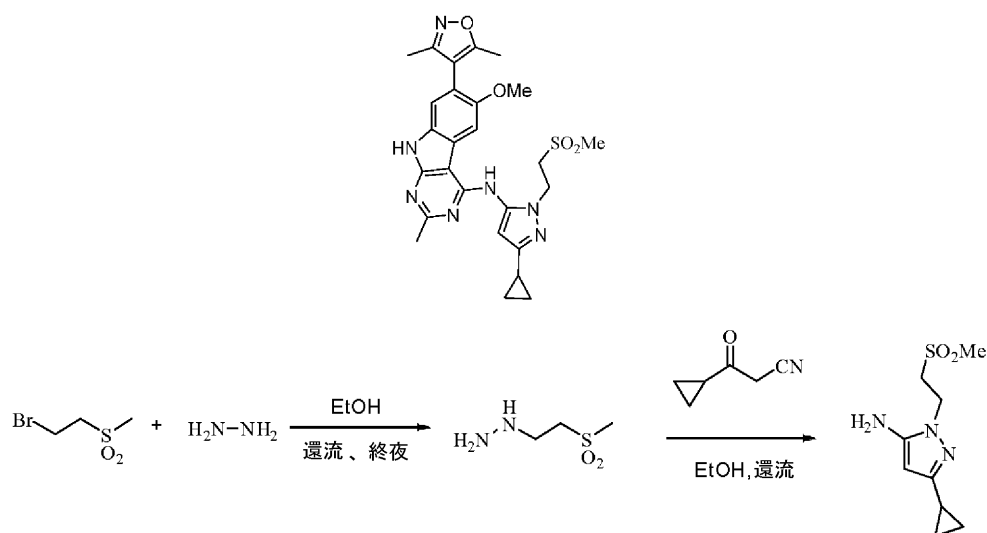
3.65-3.50 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). 2.20-2.05 (m, 1H), 1.40-1.25

(m, 2H), 1.10-0.90 (m, 2H). ESI-MS calculated for $C_{27}H_{30}N_7O_3$ $[M+H]^+ = 500.24$,

observed: 500.50

【0550】

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン(化合物番号295)の合成



10

工程1

3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-アミン

1-ブロモ-2-(メチルスルホニル)エタン(1.87g、10mmol)およびヒドラジン(4.8mL、10mmol)をエタノール(50mL)に溶解させ、混合物を還流温度で終夜加熱した。混合物に3-シクロプロピル-3-オキソプロパンニトリル(810mg)を加え、反応液を還流温度で12時間加熱した。次にエタノールを除去し、混合物を2N NaOH水溶液で中和した。水相を酢酸エチルで希釈し、生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物を733mgで得た。

20

ESI-MS calculated for $C_9H_{16}N_3O_2S$ $[M+H]^+ = 230.10$, Observed: 230.67

【0551】

工程2

S13(547mg)および3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-アミン(773mg)から化合物番号135の調製と同様の手順に従って標記化合物を調製した。標記化合物を90mgで CF_3CO_2H 塩として得た。

30

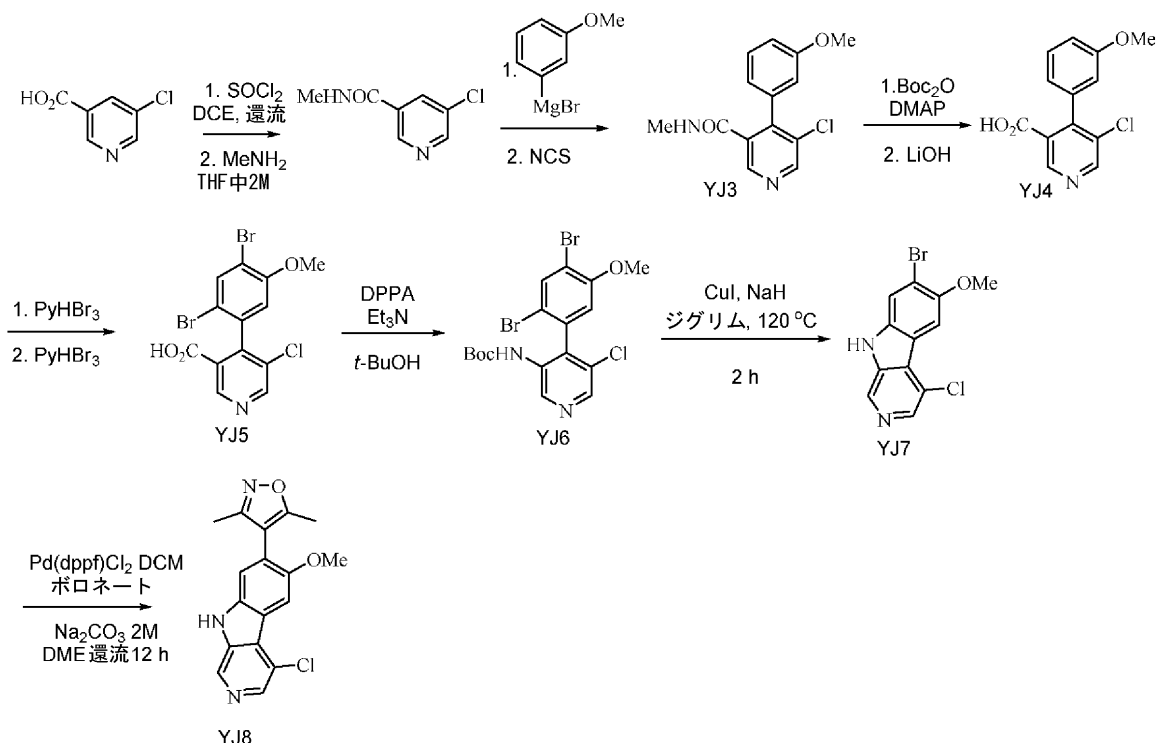
 ^1H NMR (300 MHz, MeOD): 7.63 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.17 (s, 1H),

4.54 (t, $J = 6.14$ Hz, 2H), 3.75 (t, $J = 5.98$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.80-0.70 (m,

2H). ESI-MS calculated for $C_{26}H_{30}N_7O_4S$ $[M+H]^+ = 536.21$, observed: 535.83

【0552】

4-(4-クロロ-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾールの合成



10

20

工程1

5-クロロ-N-メチルニコチンアミドの合成

5-クロロニコチン酸 (25g) および無水DMF (0.1mL) を無水1,2-ジクロロエタン (250mL) に溶解させた。 SOCl_2 (34.8mL) をシリンジを通じて加え、反応混合物を還流温度で5時間加熱した。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。ジクロロメタン (200mL) を加え、揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去した。このプロセスを2回繰り返し、残りの固体を無水THF (250mL) に溶解させた。 Me-NH_2 のTHF溶液 (2M、240mL) を 0°C で滴下漏斗を通じて加え、反応混合物を周囲温度で終夜攪拌した。水を加え、水相を酢酸エチルで抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。固体を終夜減圧乾燥させて5-クロロ-N-メチルニコチンアミドを乾燥粉末として25.73gで得た。

30

ESI-MS calculated for $\text{C}_7\text{H}_8^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 171.0$, Observed: 171.1

【0553】

工程2

5-クロロ-4-(3-メトキシフェニル)-N-メチルニコチンアミド (YJ3) の合成

乾燥5-クロロ-N-メチルニコチンアミド (6.8g、40mmol) を無水THF (100mL) に溶解させた。反応フラスコを水浴で冷却している間に、臭化(3-メトキシフェニル)マグネシウム (THF中1.0M、200mL) を滴下漏斗を通じて加えた。反応液を周囲温度で8時間攪拌した。メタノール (11.4mL、280mmol) をシリンジを通じて 0°C で加えた後、NCS (6.91g、52mmol) を少しずつ加えた。反応液を周囲温度で終夜攪拌した。次に反応液を NH_3 水溶液 (15%) で反応停止させた。水相を酢酸エチルで抽出し、有機層を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製した。標記化合物 (YJ3) を8.0gで単離した。

40

ESI-MS calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}^{37}\text{ClN}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 279.07$, Observed: 279.42

【0554】

工程3

5-クロロ-4-(3-メトキシフェニル)ニコチン酸 (YJ4) の合成

YJ3 (8.0g)、 Boc_2O (9.8g)、および Et_3N (10mL) を無水THF (40mL) に溶解させた。DMAP (366mg) を少しずつ加え、混合物を周囲温度で6時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレー

50

ター上で濃縮し、残渣をTHF(40mL)および水(40mL)に溶解させた。LiOH-H₂O(7.14g、170mmol)を加え、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。t-BuOMe(150mL)を加え、有機層をNaOH(0.5M、3x40mL)で抽出した。水層を一緒にし、10%クエン酸で酸性化した。次に水層を酢酸エチル/THF(2:1、7x40mL)で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮して標記化合物(YJ4)を7.03gで得た。粗生成物をさらに精製せずに使用した。

ESI-MS calculated for C₁₃H₁₁³⁵ClNO₃ [M+H]⁺ = 264.04, Observed: 263.83

【 0 5 5 5 】

工程4

5-クロロ-4-(2,4-ジブromo-5-メトキシフェニル)ニコチン酸(YJ5)の合成

YJ4(7.03g)をAcOH/H₂O(30mL:20mL)に溶解させた。PyHBr₃(15.5g、1.8当量)を少しずつ加えた。反応混合物を周囲温度で4時間攪拌した。反応混合物をNaHSO₃で反応停止させ(ガスが発生)、セライト(登録商標)パッドを通じて濾過した。セライト(登録商標)をメタノールで洗浄し、すべての溶媒をロータリーエバポレーター上で除去した。水(100mL)を加え、混合物を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去して4-(2-ブromo-5-メトキシフェニル)-5-クロロニコチン酸を得た。粗材料をAcOH/水(50mL/33mL)に溶解させた。PyHBr₃(12.8g、40mmol)を少しずつ加えた。混合物を周囲温度で終夜攪拌した。次に反応液を酢酸エチル(3x100mL)で抽出した。有機層を一緒にし、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。残渣を逆相HPLCで精製して標記化合物(YJ5)を1.03gで得た。

¹H NMR (300 MHz, MeOD-d₄): 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.66

(s, 1H), 3.82 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₁₃H₉⁷⁹Br₂³⁵ClNO₃ [M+H]⁺ = 421.86,

Observed: 422.33

【 0 5 5 6 】

工程5

tert-ブチル (5-クロロ-4-(2,4-ジブromo-5-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)カルバメート(YJ6)の合成

YJ5(1.03g、2.5mmol)およびEt₃N(1mL、7.17mmol)をt-BuOH(20mL)に溶解させた。DPPAをシリンジを通じて周囲温度で加え、混合物を周囲温度で4時間攪拌した後、還流温度で終夜加熱した。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物(YJ6)を673mgで得た。

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 9.28 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H),

6.68 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS calculated for C₁₇H₁₈⁷⁹Br₂³⁵ClN₂O₃

[M+H]⁺ = 492.94; Observed: 493.25

【 0 5 5 7 】

工程6

7-ブromo-4-クロロ-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(YJ7)の合成

YJ6(673mg)、NaH(ミネラルオイル中60%、109mg)、およびCuI(400mg)を乾燥丸底フラスコ中に秤量した。無水ジグリム(5mL)を加え、系を脱気し、系に窒素を再充填した。反応液を120℃で2時間加熱した。次に反応混合物を5% NH₃水溶液に注いだ後、水層を酢酸エチルで抽出した。溶媒をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物(YJ7)を347mgで得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 11.92 (s,

1H), 8.89 (s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 3.95 (s, 3H)

【0558】

工程7

4-(4-クロロ-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール(YJ8)の合成

YJ7(135mg、0.44mmol)および3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール(196mg、0.88mmol)をDME(6mL)と混合した後、 Na_2CO_3 (2M水溶液、3mL)を加えた。系を脱気し、系に窒素を再充填した。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (33mg)を加え、系を脱気し、系に窒素を再充填した。次に反応混合物を還流温度で終夜加熱した。次に水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層を乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して標記化合物(YJ8)を40mgで得た。

10

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): 9.83 (s, 1H), 8.83 (s,

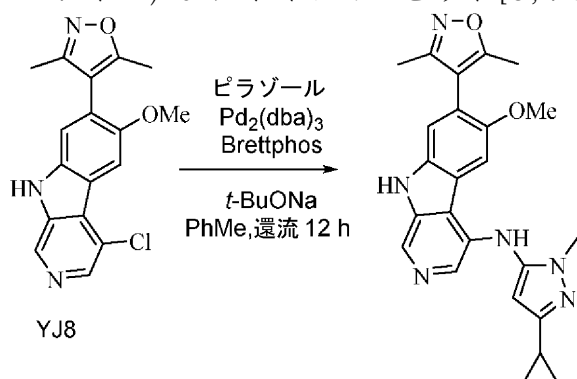
1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H).

ESI-MS calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{15}^{35}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 328.09$, observed: 328.42

【0559】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-4-アミン(化合物番号323)の合成

20



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (45mg)およびBrettPhos(sigma-aldrich、107mg)を無水トルエン中で混合した。混合物を還流温度で10分間加熱した。予備形成触媒溶液を冷却し、YJ8(80mg)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(83mg)、t-BuONa(100mg)、および無水トルエン(10mL)を収容する脱気および窒素充填フラスコ中に移した。反応混合物を還流温度で終夜加熱した。粗混合物をメタノールで反応停止させ、酸性化し、逆相HPLCで精製して標記化合物を3mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

30

^1H NMR (300 MHz, MeOD): 8.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.58

(s, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.00-1.80 (m,

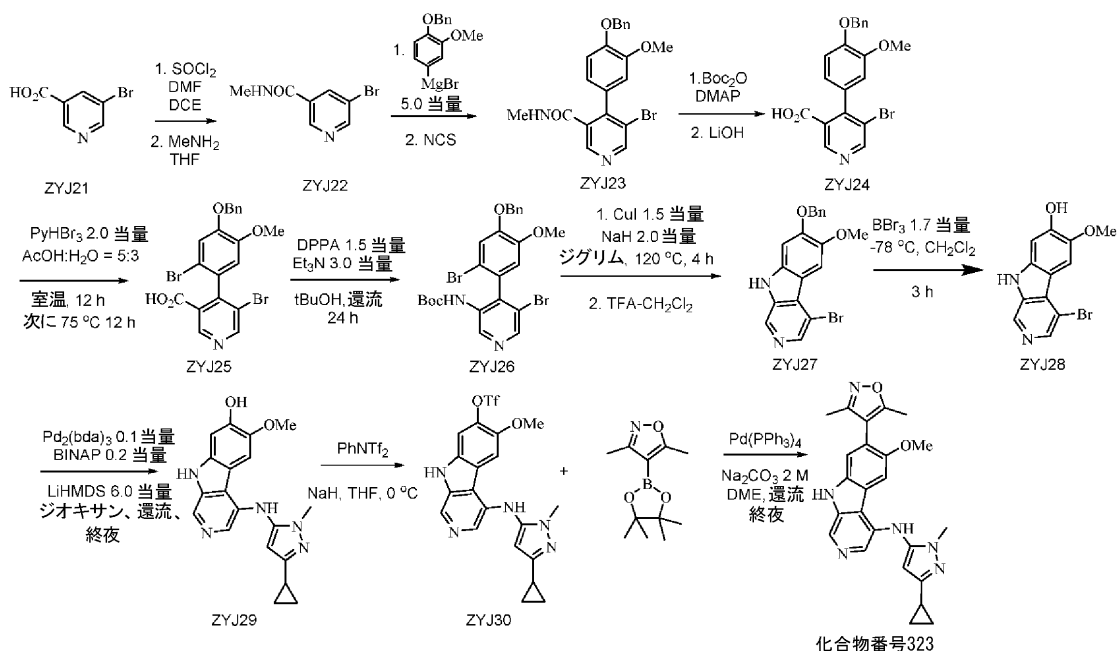
1H), 1.00-0.80 (m, 2H), 0.70-0.50 (m, 2H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$

= 429.20, observed: 429.75

40

【0560】

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-4-アミン(化合物番号323)を調製するための代替経路



10

工程1

5-プロモニコチン酸 (25g、124mmol) を1,2-ジクロロエタン (200mL) に溶解させた。SOCl₂ (27mL、371mmol) を0℃で加えた後、無水DMF (0.2mL) を加えて反応を開始させた。反応混合物を還流温度で5時間加熱した後、ロータリーエバポレーター上で濃縮した。CH₂Cl₂ (100mL) を加え、ロータリーエバポレーター上で除去し、このプロセスを1回繰り返した。残渣をTHF (100mL) に溶解させ、メチルアミン (124mL、THF中2M) を加えた。揮発性成分をロータリーエバポレーター上で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解させた後、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥させた。酢酸エチルをロータリーエバポレーター上で除去してZYJ22を固体として25.3gで得た。

20

¹H NMR (300 MHz,

DMSO-d₆): 8.94 (d, J = 1.73 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.17 Hz, 1H), 8.72 (br, 1H), 8.37 (t,

30

J = 1.93 Hz, 1H), 2.79 (s, 1.5 H), 2.78 (s, 1.5 H). ESI-MS calculated for C₉H₈⁷⁹BrN₂O

[M+H]⁺ = 214.98; Observed: 215.0

【0 5 6 1】

工程2

1-(ベンジルオキシ)-4-プロモ-2-メトキシベンゼン (30.5g、104mmol) の無水THF (100mL) 溶液と削り状マグネシウム (3.0g、125mmol) とを触媒量のヨウ素の存在下で反応させて、対応するグリニャール試薬を得た。グリニャール試薬をZYJ22 (5.09g、49mmol) のTHF溶液に移し、反応液を周囲温度で終夜攪拌した。次に反応液をメタノール (5.9mL、146mmol) によって0℃で反応停止させた。20分後、NCS (6.5g、49mmol) を少しずつ加えた。反応液を周囲温度で終夜攪拌した後、7%アンモニア溶液で反応停止させた。酢酸エチルを水溶液に加え、固体を収集して所望のZYJ23 (2.06g) を得た。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥させた。酢酸エチルをロータリーエバポレーター上で除去し、残りの固体をジエチルエーテルと混合した。濾過によりZYJ23をさらに4.57g得た。

40

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): 8.85 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34-8.22 (m, 1H), 7.54-7.30 (m, 5H), 7.12-7.08 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.82-6.72 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.52 (d, $J = 4.50$ 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 427.07$; Observed: 427.17

【 0 5 6 2 】

工程3

ZYJ23(6.63g、15.5mmol)および Boc_2O (7.0g、32mmol)を無水THF(40mL)に溶解させた。DMAP(1.95g、16mmol)を少しずつ加えた。反応液を周囲温度で終夜攪拌した。LiOH- H_2O (6.72 g、160mmol)および水(40mL)を反応混合物に加え、それを終夜攪拌した。水(100mL)を加え、水層をジエチルエーテル(100mL $\times$ 2)で抽出した。水層をクエン酸で酸性化し、THF/酢酸エチル(4:1、5 $\times$ 50mL)で抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロータリーエバポレーター上で濃縮してZYJ24を6.60gで得た。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.30$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 1.83$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.22, 1.86$ Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.09 (br, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 (br, 1H)

20

【 0 5 6 3 】

工程4

ZYJ24(6.60g、16mmol)をAcOH-水(200mL、6:4)と混合した。PyHBr₃(5.12g、16mmol)を少しずつ加え、混合物を周囲温度で終夜攪拌した。PyHBr₃ 5gをさらに加え、反応液を75℃で、変換が完了するまで(6時間超)加熱した。反応混合物を水(400mL)で希釈し、氷水浴で15分間冷却した。固体を濾取し、冷エーテル(40mL)で洗浄して所望の生成物ZYJ25を5.90gで得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): 9.04 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.54-7.48 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}^{79}\text{Br}_2\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491.94$; Observed: 492.0

30

【 0 5 6 4 】

工程5

ZYJ25(5.90g、12mmol)をt-BuOH(30mL)と混合した。Et₃N(4.3mL、30mmol)をシリンジを通じて加えた後、ジフェニルホスホリルアジド(4.13mL、19.2mmol)をシリンジを通じて加えた。混合物を周囲温度で3時間攪拌した後、還流温度で24時間加熱した。反応液を周囲温度に6時間冷却し、MeOH(200mL)で希釈した。固体を濾取してZYJ26を5.60gで得た。母液を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーで精製してZYJ26を0.33gで得た。

40

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4): 8.56 (s, 1H), 7.56-7.34 (m, 5H), 7.28 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}^{79}\text{Br}^{81}\text{BrN}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 565.02$; Observed: 565.42

【 0 5 6 5 】

工程6

ZYJ26(5.93g、10.5mmol)を無水ジグリム(40mL)と混合した。NaH(840mg、21mmol、ミネラルオイル中60%)を少しずつ加えた後、CuI(3.04g、16mmol)を加えた。系を脱気し、系に

50

窒素を再充填した後、還流温度で4時間加熱した。反応液を濃アンモニア50mLおよび水150 mLで反応停止させた。固体を濾取し、CH₂Cl₂ (40mL) およびCF₃CO₂H (15mL) に溶解させた後、周囲温度で2時間攪拌した。終夜高真空乾燥させた後に、所望の生成物ZYJ27を4.23gの緑色固体として濾取した。

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d₆): 12.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.40-

7.36 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.92 (s, 3H). ESI-MS calculated for

C₁₉H₁₆⁷⁹BrN₂O₂ [M+H]⁺ = 383.04; Observed: 383.50

10

【 0 5 6 6 】

工程7

ZYJ27 (2.0g、4.5mmol) を無水CH₂Cl₂ と混合し、混合物を-78℃に冷却した。BBr₃ (7.65mL、CH₂Cl₂ 中1.0M) をシリンジを通じて加え、反応をHPLCでモニタリングしたところ、反応は約3時間で完了した。反応液をMeOH (20mL) によって-78℃で反応停止させた後、水を室温で加えた。固体を収集し、ジエチルエーテルで洗浄してZYJ28を固体として1.41gで得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.47 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.68 (s,

1H), 8.02 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 3.94 (s, 3H). ESI-MS calculated for C₂H₁₀⁷⁹BrN₂O₂

[M+H]⁺ = 292.99; Observed: 292.25

20

【 0 5 6 7 】

工程8

Pd₂(dba)₃ (184mg、0.2mmol) およびBINAP (248mg、0.4mmol) を無水1,4-ジオキサン (10mL) 中で混合した。混合物を還流温度で5分間加熱した。この透明橙赤色溶液を、ZYJ28 (620mg、2.2mmol)、3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (602mg、4.4mmol)、Li HMDS (13.2mL、トルエン中1.0M)、および無水1,4-ジオキサン (20mL) を収容する丸底フラスコ中に移した。混合物を還流温度で終夜加熱した後、メタノールで反応停止させた。反応混合物を濃縮し、濾過し、HPLCで精製してZYJ29を340mgでCF₃CO₂H塩として得た。

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): 8.65 (s,

30

1H), 7.84 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.87 (s, 3H),

1.95-1.83 (m, 1H), 1.00-0.90 (m, 2H), 0.70-0.62 (m, 2H). ESI-MS calculated for

C₁₉H₂₀N₃O₂ [M+H]⁺ = 350.16; Observed: 350.25

【 0 5 6 8 】

工程9

ZYJ29 (287mg、0.62mmol) を無水THF (10mL) に溶解させた。NaH (180mg、3.0mmol、ミネラルオイル中60%) を0℃で少しずつ加えた後、PhN(Tf)₂ (428mg、1.2mmol) を1回で加えた。反応液を周囲温度に4時間かけて昇温させた後、水で反応停止させた。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥させた。酢酸エチルをロータリーエバポレーター上で除去し、ZYJ30を含有する残渣をさらに精製せずに鈴木カップリングに使用した。

40

【 0 5 6 9 】

工程10

粗ZYJ30および3,5-ジメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソオキサゾール (401mg、1.8mmol) をDME (9mL) に溶解させた後、Na₂CO₃ (2M水溶液、6mL) を加えた。系を脱気した後、Pd(PPh₃)₄ (80mg、0.06mmol) を加え、反応液を還流温度で終夜加熱した。水層を酢酸エチルで抽出し、一緒にした有機層をブラインで洗浄した後、無水Na₂SO₄で乾燥させた。酢酸エチルをロータリーエバポレーター上で除去し、残渣を逆

50

相HPLCで精製して化合物番号323を60mgで $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩として得た。

【0570】

実施例172

競合蛍光偏光(FP)アッセイ

FAM標識蛍光プローブ(ZBA248またはBRD-1F)を使用して蛍光偏光(FP)競合結合試験を行うことで、組換えBRD4 BD1およびBRD4 BD2タンパク質に対する本開示の代表的化合物の結合親和性を確定した。例えば、これら6つのタンパク質に対するZBA248の平衡解離定数(K_d)値を、固定濃度の蛍光プローブと完全飽和まで増加する濃度のタンパク質とで構成される混合物の全蛍光偏光をモニタリングすることによるタンパク質飽和実験によって確定した。試験タンパク質の段階希釈液をアッセイ緩衝液中でZBA248と混合して最終量を200 μl とした。特にBD1プロモドメインに関して大きなダイナミックレンジを実現するために、100mMリン酸緩衝液(pH = 6.5、0.01% Triton X-100(Sigma、282103))をアッセイの直前に添加)をアッセイ緩衝液として使用した。すべてのタンパク質について最終ZBA248濃度を1.5 nMとした。プレートを室温で30分間、緩やかに振盪しながらインキュベートすることで平衡を確保した。ミリ偏光単位(mP)のFP値を、Microfluor 196ウェル黒色丸底プレート(マサチューセッツ州ウォルサム、Thermo Scientific)中でInfinite M-1000プレートリーダー(ノースカロライナ州リサーチ・トライアングル・パーク、Tecan U.S.)を使用して励起波長485nmおよび発光波長530nmで測定した。タンパク質濃度の関数としてのFPの用量依存的増加のシグモイド曲線をGraphpad Prism 6.0ソフトウェア(カリフォルニア州サンジエゴ、Graphpad Software)を使用してフィッティングすることで、ZBA248の K_d 値を計算した。

10

20

【0571】

本開示の代表的化合物の IC_{50} 値および K_i 値を上記の競合結合実験において確定した。40%エチレングリコール含有アッセイ緩衝液中の試験化合物の溶液10 μl とアッセイ緩衝液(100mMリン酸カリウム、pH 6.5、0.01% Triton X-100)中のプレインキュベートタンパク質/プローブ複合体の溶液190 μl との混合物をアッセイプレート中に加え、プレートを緩やかに振盪しながら室温で30分間インキュベートした。タンパク質の最終濃度はBRD4のBD1およびBD2のアッセイでそれぞれ10nMおよび6nMとした。最終プローブ濃度はすべてのアッセイで1.5nMとする。タンパク質/プローブ複合体のみを含有する陰性対照(0%阻害に等しい)、および遊離プローブのみを含有する陽性対照(100%阻害に等しい)を各アッセイプレートに含めた。FP値を上記のように測定した。 IC_{50} 値を競合曲線の非線形回帰フィッティングによって確定した。競合アッセイでは、競合阻害剤の K_i 値を、上記の IC_{50} 値から計算する代わりに、やはり非線形回帰フィッティングによって、異なるタンパク質に対するプローブの K_d 値ならびにタンパク質およびプローブの濃度に基づいて直接得た(Wang, FEBS Lett. 360; 111 (1995); Zhang et al., Analytical Biochemistry, 331;138 (2004))。

30

【0572】

競合蛍光偏光アッセイにおけるBRD4 BD1およびBRD4 BD2タンパク質に対する本開示の代表的化合物の結合親和性を表2に示す。

【0573】

(表2)

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
1	na	21.8
2	na	41.9
3	540	183
4	52.9	21.7
5	340	381
7	365	198
8	9.7	8.0
9	6.1	6.3

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
10	21.5	43.3
11	240	235
12	na	28.2
13	>1000	>1000
14	14.6	22.6
15	10.1	18.8
16	248	194
17	16.7	82.3
18	211	1159
19	200	613
21	13.3	34.6
22	49.1	40.6
23	>1000	>1000
24	>1000	>1000
25	>1000	>1000
26	>1000	>1000
27	>1000	>1000
29	>1000	>1000
32	26.5	39.4
33	24.5	21.5
34	30.2	28.7
35	20.4	42.9
36	68.5	92.6
37	12.1	6.5
58	11	22.6
59	90.5	174
63	15.7	8.6
65	6.1	4.1

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
76	29.4	23.7
77	64.4	168
78	16	63.5
79	9.3	1.8
80	6.5	18.5
81	5.1	19.6
82	4.6	3.3
95	>1000	>1000
96	864	379
97	34	8
98	76	13
99	47	87
100	99	89
101	978	786
102	18	17
103	29	38
104	>1000	810
105	>1000	868
106	1414	619
107	92	33
108	58	21
109	284	253
110	73	33
111	312	218
112	460	395
113	582	564
115	23.2	136
116	14	9.6

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
117	62.4	na
118	4.2	3.4
119	11.4	10.6
120	9.6	5.8
121	1.6	3.2
122	4.3	2.3
123	257	483
124	5	29.5
125	4.4	2
126	11	32.8
127	24.5, 55	133, >1000
129	105	202
131	9.6	51.4
132	68.6	718
133	> 1000	> 1000
134	40.2	30.5
135	5.6	1.3
136	10.5	6.9
137	4.5	1.2
138	4.2	1.2
139	16.3	16.5
140	39.3	95
141	4.6	1.1
142	4.5	0.5
143	27.9	57.7
144	2.1	0.7
145	18.9	56.9
146	13.7	7.7

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
147	59.9	93.7
148	7.9	5
149	6.8	5.4
150	9.6	7.2
152	10.6	5.6
160	14.1	na
163	8.8	na
166	119	161
169	14.3	23
170	44.9	56.5
171	153	79.5
172	57.2	49.5
173	31.7	25.1
174	142	117
175	28.7	6.9
176	13.7	10.3
177	7.9	13.2
178	9	0.6
179	166	116
181	4.4	10.2
182	15.6	23.6
183	9.6	6.1
185	4.9	12.3
186	33.9	55.1
187	10.5	10.9
188	2.1	3.7
192	30.1	114
193	3.6	2.7

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
194	10.1	14.2
195	16.6	14.4
196	10	7.5
197	70.1	69.9
198	6.9	3.6
199	13.3	14.5
200	10.9	5.9
206	5.6	na
207	2.9	1.3
210	> 1000.0	> 1000.0
211	16	17
212	18	8
213	54	28
214	855	348
215	128	57
216	19	35
217	165	68
218	17	15
219	219	365
220	17	9
221	49	57
222	183	276
223	47	55
224	105	33
225	213	108
226	21	20
227	14	22
228	25	26

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	BRD4 BD1	BRD4 BD2
229	24	22
230	13	8
231	35	44
232	29	52
233	69	38
234	25	25
235	41	52
236	14	59
237	10	5
238	5	3
239	19	28
240	13	20
241	16	29
242	9	12
243	15	14
247	165	121
248	70	79
249	29	99
250	12	14
251	9	5.5
255	10.5	8.5
258	8.1	2.8
266	10.3	3.1
269	21.9	35.1

10

20

30

40

【 0 5 7 4 】

BRD2 BD1およびBD2、BRD3 BD1およびBD2、ならびにBRD4 BD1およびBD2に対する結合親和性も、OctetREDラベルフリーバイオレイヤー干渉法(BLI)結合アッセイを使用するラベルフリー結合アッセイによって確定することができる。

【 0 5 7 5 】

実施例173

細胞増殖阻害

本開示の代表的化合物の細胞増殖阻害活性を、CellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存率アッセイを使用して確定した。白血病細胞株MV-4-11(バージニア州マナサス、ATCC)およびMOLM-13(ドイツ、DSMZ)では、細胞を96ウェル乳白色細胞培養プレート中に細胞10,000

50

0個/ウェルの密度で段階希釈化合物と共に播種し、空気95%およびCO₂ 5%の雰囲気中、37℃で4日間インキュベートした。CellTiter-Glo(登録商標)発光細胞生存率アッセイキット(ウィスコンシン州マジソン、Promega)を製造者の説明書に従って使用して、細胞生存率を確定した。簡潔に言うと、細胞培地の量に等しい量のCellTiter-Glo(登録商標)試薬を各ウェルに加えた後、プレートを室温で10～20分間インキュベートした。発光シグナルをTecan Infinite M1000マルチモードマイクロプレートリーダー(ノースカロライナ州モリスビル、Tecan)を使用して測定した。最大の半量阻害濃度(IC₅₀)をGraphPad Prism 5ソフトウェア(カリフォルニア州ラホヤ、GraphPad Software)を使用して計算した。

【0576】

乳がん細胞株の場合は、細胞を96ウェル細胞培養プレート中に細胞5,000～10,000個/ウェルの密度で段階希釈化合物と共に播種し、空気95%およびCO₂ 5%の雰囲気中、37℃で4日間インキュベートした。すべての乳がん細胞株をATCCから得た。WST-8(2-(2-メトキシ-4-ニトロフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-(2,4-ジスルホフェニル)-2H-テトラゾリウムモノナトリウム塩)ベースのCell Counting-8 Kit(メリーランド州ロックビル、Dojindo Molecular Technologies, Inc.)を製造者の説明書に従って使用して、細胞生存率を確定した。簡潔に言うと、WST-8を各ウェルに最終濃度10%(v/v)で加えた後、プレートを発色のために37℃で1～2時間インキュベートした。吸光度を、SPECTRAmax PLUSプレートリーダー(カリフォルニア州サニーベール、Molecular Devices)を使用して450nmで測定した。IC₅₀をGraphPad Prism 5ソフトウェアを使用して計算した。

【0577】

前立腺がん細胞株では、VCaP前立腺がん細胞を、5% CO₂細胞培養インキュベーターにおいて、10% FBS(Invitrogen)を補充したDMEM-Glutamax(Gibco)中で増殖させた。すべての細胞株を試験したところ、マイコプラズマの混入がないことがわかった。細胞を96ウェルプレート中で、10% FBSを含有する総量100mlの培地中にてウェル当たり細胞2,000～10,000個(増殖に最適な密度)で播種した。12時間後、培地100ml中で段階希釈した化合物の溶液を細胞に加えた。96時間のインキュベーション後、細胞生存率をCell-Titer GL0(Promega)によって評価した。値を正規化し、IC₅₀をGraphPad Prismソフトウェアを使用して計算した。

【0578】

本開示の代表的化合物のMOLM13白血病細胞株およびMDA-MB-436乳がん細胞株における細胞増殖阻害を表3に示し、VCaP前立腺がん細胞株における細胞増殖阻害を表4に示す。

【0579】

(表3)

10

20

30

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	MOLM-13 細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WST アッセイ)
1	29.8	148.0
2	68.0	246.0
3	38.4	386
4	69.3	249
5	475	719
6	52.6	1522.0
7	56.3	142.0
8	10.3	55.1
9	5.0	29.6
10	45.6	138
11	23.9	398.0
12	15.2	59.6
13	107.8	1077.0
14	23.7	83.3
15	5.1	33.7
16	14.6	529.0
17	28.4	51.0
18	86.2	140.6
19	108.6	323.3
21	21.9	52.7
22	77.5	84.8

10

20

30

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	MOLM-13 細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WST アッセイ)
29	82.1	1106.0
32	40.9	155.2
33	2419.0	302.7
34	32.7	97.6
35	38.9	88.9
36	103.3	236.2
37	54.1	56.2
58	32.0	54.6
59	401.0	535.0
63	22.8	46.1
65	11.7	26.0
76	117.1	155.9
77	242.1	350.6
78	97.4	271.0
79	43.9	121.3
80	26.1	55.2
81	22.9	67.0
82	10.5	13.8
97	43.0	180.0
98	171.0	380.0
99	206.0	307.0
100	147.0	235.0
101	266.0	811.0
102	510.0	363.0
103	39.0	120.0
104	603	3.4
105	371	885

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	MOLM-13 細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WSTアッセイ)
106	56.0	618.0
107	8.0	229.0
108	19.0	181.0
109	12.0	679.0
110	16.0	354.0
111	7.0	1100.0
112	15050.0	2429.0
113	853.0	1100.0
115	30.7	81.1
116	15.4	26.3
117	90.9	177.0
118	17.7	25.0
119	38.8	26.0
120	23.0	23.5
121	11.7	11.2
122	6.0	7.8
123	759.0	1420.0
124	41.9	58.3
125	11.3	17.5
126	65.3	140.0
127	178.0	508.0
129	144.0	201.0
131	32.7	97.6
132	97.5	224.0
133	433.0	47870.0
134	32.0	128.0
135	30.2	57.6

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	MOLM-13 細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WSTアッセイ)
136	26.6	63.2
137	4.3	11.3
138	5.7	30.3
139	49.2	110.2
140	120.0	210.0
141	1.6	13.6
142	1.1	7.3
143	98.0	175.0
144	3.0	14.5
145	69.5	170.0
146	26.0	39.2
147	201.0	319.0
148	3.4	20.4
149	7.2	14.2
150	7.2	29.8
152	19.0	34.0
166	503.5	1425.0
169	63.3	93.9
170	131.2	222.0
171	609.0	1533.0
172	453.2	634.0
173	121.3	197.6
174	108.2	118.0
175	40.5	71.0
176	52.9	83.3
177	78.6	109.6
178	22.5	52.9

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	MOLM-13 細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WSTアッセイ)
179	2083.0	329.5
181	22.2	22.9
182	34.8	98.0
183	29.7	83.7
185	17.0	71.0
186	27.1	132.3
187	38.8	121.4
188	3.2	12.8
192	114.0	422.0
193	8.1	47.5
194	13.2	59.6
195	29.1	75.1
196	32.7	52.5
197	357.0	511.0
198	25.7	58.7
199	30.5	67.9
200	25.4	40.0
210	1130.0	na
211	76.0	57.0
212	103.0	112.0
213	103.0	211.0
214	208.0	249.0
215	318.0	360.0
216	220.0	292.0
217	498.0	1930.0
218	9340.0	na
219	912.0	849.0

10

20

30

40

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	
	MOLM-13 細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WST アッセイ)
220	37.0	72.0
221	189.0	209.0
222	629.0	731.0
223	115.0	152.0
224	192.0	740.0
225	189.0	315.0
226	94.0	91.0
227	31.0	62.0
228	87.0	129.0
229	69.0	88.0
230	71.0	123.0
231	28.0	79.0
232	62.0	238.0
233	101.0	222.0
234	34.0	139.0
235	74.0	146.0
236	49.0	117.0
237	41.0	72.0
238	39.0	61.0
239	22.0	43.0
240	20.0	46.0
241	33.0	76.0
242	24.0	47.0
243	61.0	162.0
247	113.0	115.0
249	159.0	302.0
250	21.0	67.0

10

20

30

40

	IC ₅₀ (nM)	
化合物番号	MOLM-13 細胞系 (CellTiter-Gloアッセイ)	MDA-MB-436 細胞株 (WST アッセイ)
251	11.0	23.0
255	12.0	26.0
269	97.4	154.4

【 0 5 8 0 】

(表 4)

10

	IC ₅₀ (nM)
化合物番号	VCaP細胞株 (CellTiter-Gloアッセイ)
137	23.4
141	19.3
144	53.8
185	64.7

20

【 0 5 8 1 】

上記のアッセイからのさらなる生物学的データを表5に示す。

【 0 5 8 2 】

(表 5)

30

化合物番号	結合親和性 (FP)				細胞データ (nM)	
	BRD4BD1		BRD4BD2		MDA- MB- 436	LNCaP
	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM)	K _i (nM)	IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (nM)
281	6.1	2.0	3.6	5.7	351	116
282	6.1	1.3	0.5	1.0	33	22
283	4.5	0.6	5.0	0.9	19	12
284	10	3.0	10.6	2.6	268	105
285	18.9	3.7	9.8	2.1		

40

286	28.7	5.1	18.5	4.6		
287	3.1	< 1	1.4	< 1	58	81
288	4.9	< 1	1.6	< 1	13	37
289	2.4	< 1	2.2	< 1	57	130
290	4.8	< 1	4.5	< 1	19	12
291	5.2	1.5	4.9	1.0	37	20
292	2.0	< 1	2.3	< 1	12	7
304	63	15	318	94	N/A	N/A
305	>5000	N/A	850	342	1193	1165
306	129	30	43	10	67	534
307	16	3.8	18	4.3	130	59
308	23	5.0	25	5.3	181	106
309	18	4.1	40	13	141	136
310	378	143	313	113	1280	N/A
311	1087	602	>1000	N/A	1100	N/A
312	378	140	346	101	1055	N/A
313	4067	1198	4073	1144	>2000	N/A
314	457	146	986	209	>2000	N/A
315	28	7.8	16	4.7	164	N/A
316	317	106	311	106	1018	N/A
317	74	27	139	44	1138	N/A
318	35	12	108	34	299	N/A

10

20

30

40

319	102	38	92	27	646	N/A
320	10.2	1.8	7	1.3	85	N/A
321	482	171	796	239	4428	N/A
322	199	68	214	67	646	674
323	11.8	1.6	5.9	1.2	15	21

10

【0583】

実施例174

ARシグナル伝達はBETプロモドメイン阻害剤によって遮断される

5つの前立腺がん細胞株および1つの良性前立腺細胞株のパネルをJQ1で処理した。6種すべての細胞株はその標的タンパク質を高レベル発現するが、3種のARシグナル伝達陽性細胞はJQ1に感受性があることがわかった(図1)。次に、BRD2/3/4のノックダウン(データは示さず)は、有意な細胞増殖/浸潤の阻害を示し、JQ1処理の結果を模写した(データは示さず)。さらに、JQ1処理は、AR陽性細胞において、G0～G1期停止、アポトーシス、および抗アポトーシスBCL-x1タンパク質の関連する転写の下方制御を誘導した(図2)(Filippakopoulos, P. et al., Nature 468:1067-1073 (2010); Mertz, J.A. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 108:16669-16674 (2011))。白血病におけるBET阻害剤I-BET151によるBCL2下方制御(Dawson, M.A. et al., Nature 478:529-533 (2011))と同様に、JQ1によるBCL-x1の減少も、BRD2/3/4のそのプロモーター領域への動員の減少が観察されたこと(データは示さず)によって部分的に説明することができた。100nMであっても、AR陽性細胞の長期コロニー形成はJQ1によって強く阻害され(図3)、JQ1標的タンパク質に対する明らかな影響はなかった(データは示さず)。AR陽性細胞がJQ1に対して優先的に感受性であったことから、JQ1がAR標的遺伝子に対する効果を有するか否かを調査した。VCaP細胞は、TMPRSS2-ERG遺伝子融合およびAR増幅を内包しており(Tomlins, S.A. et al., Science 310:644-648 (2005))、mRNAレベルおよびタンパク質レベルの両方でPSAおよびERGの用量依存的減少を示した(図4および図5)。JQ1処理の同様の効果はLNCaP細胞および22RV1細胞においても見られた(データは示さず)。さらに、ボルテゾミブは、JQ1が媒介するPSAおよびERGタンパク質の減少を逆転させなかった。このことは、これらの遺伝子が転写レベルで制御されることを示している(データは示さず)。JQ1処理時の全般的遺伝子発現の変化を調査するために、マイクロアレイ解析を行った。AR遺伝子シグネチャーを使用する遺伝子セットエンリッチメント解析(GSEA)(表6)は、これらの遺伝子がAR陽性細胞において有意に抑制されることを明らかにした(図6)。このことはAR媒介性転写のBETタンパク質制御を示唆している。さらに、MYC関連遺伝子シグネチャーの減少が、JQ1処理時のAR陽性細胞株において観察された(表7)。MYCは、血液がんにおけるBET阻害の公知の転写標的である(Delmore, J.E. et al., Cell 146:904-917 (2011); Mertz, J.A. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 108:16669-16674 (2011))。JQ1によるMYCレベルの減弱は、AR陽性でかつJQ1阻害に感受性がある細胞中では生じたが、AR陰性細胞中では生じなかった(データは示さず)。したがって、MYCの高発現それ自体(データは示さず)が、前立腺がん細胞においてJQ1に対する感受性をもたらすことはない。JQ1による経時変化実験はMYCの減少を示し(データは示さず)、シクロヘキサミドはMYCタンパク質に対するさらなる効果を示さなかった(データは示さず)。これにより、MYCタンパク質に対する翻訳後モードのJQ1作用が除外される。表現型的には、MYCのノックダウンが細胞浸潤に影響しなかった(データは示さず)一方で、JQ1処理は浸潤を阻害した(データは示さず)。さらに、MYCの外因性発現は、細胞増殖のJQ1媒介性阻害をレスキューしなかった(データは示さず)。したがって、MYCレベルは、AR陽性細胞においてJQ1によって抑制可能であり、かつ増殖において役割を果たしうるが、MYCは、JQ1

20

30

40

50

の抗悪性腫瘍作用のための一次標的ではないようである。

【0584】

JQ1遮断またはAR標的遺伝子転写(図4～図6)は、ARが、配列特異的DNA結合タンパク質に会合することが知られているBRD4と相互作用しうること示唆した(Wu, S.Y. et al., Mol Cell 49:843-857 (2013))。ゲル濾過クロマトグラフィーを行ったところ、主にARおよびBRD4が高分子量複合体中で一緒に溶出されたことがわかった(図7)。さらに、BRD4によるリン酸化の標的として報告された(Devaiah, B.N. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 109:6927-6932 (2012))RNA PolIIIも同じ複合体中で共に溶出された。このことは、AR、BRD4、およびRNA PolIIIからなる大きな多タンパク質複合体の存在を示唆している。さらに、免疫沈降実験によりARとBRD4との間の内因性会合が確認された(図8)。さらに、ARとBRD2/3との間の相互作用(図8)が観察された。これは、AR相互作用の原因となるBRD2/3/4タンパク質に共通の領域を示唆している。この相互作用を媒介する領域をマッピングするために、293T細胞においてARをプルダウンするBRD4の異なる欠失体の能力(図9)を試験した。BD1～BD2ドメインを含むBRD4の切断型が、高い塩濃度であってもARをプルダウンする能力を維持することがわかった(図10および図11)。BD1～BD2ドメインがARと直接相互作用するか否かを確定するために、Octet-REDシステムを使用する結合親和性の定量的評価を行った。様々な濃度のBD1～BD2タンパク質を固定化ARと共にバイオセンサーに適用したところ、BRD4がARと濃度依存的に相互作用し、推定Kdが70nMであることがわかった。これは高親和性相互作用を裏づけるものである(図12)。この相互作用を詳細にマッピングすることで、インビトロプルダウン試験用の一連のHalo-ARおよびGST-BRD4構築物を作り出した。試験は、BRD4のBD1およびそれよりも少ない程度でBD2がARのNTDドメインに直接結合することを示し、NTDドメインはARの38アミノ酸領域NTD1bにさらにマッピングされた(図13～図15)。続いて、JQ1によるBD1-ARおよびBD1-NTD1b相互作用の妨害(図16)が観察された。同様に、JQ1で処理されたVCaPは内因性BRD4-AR相互作用の減少を示した(データは示さず)。まとめると、これらのデータは、AR陽性前立腺がん細胞において、BETタンパク質阻害がAR-BRD4相互作用を妨害し、かつJQ1の優先的活性の原因となりうることを示唆している。

【0585】

遍在的に発現するBRD2/3/4タンパク質が、重複する機能を有することが示唆されている(Dawson, M.A. et al., Nature 478:529-533 (2011); Filippakopoulos, P. et al., Nature 468:1067-1073 (2010); Belkina, A.C. and Denis, G.V., Nat Rev Cancer 12:465-477 (2012))。これと一致して、ARとBRD2/3/4との相互作用が観察された。JQ1およびI-BET762などのBET阻害剤は、BRD2/3/4タンパク質のBD1/BD2ドメインに対する結合親和性が高いことが知られている(Dawson, M.A. et al., Nature 478:529-533 (2011); Delmore, J. E. et al., Cell 146:904-917 (2011); Filippakopoulos, P. et al., Nature 468:1067-1073 (2010))。このことは、BET阻害剤が3種すべてのBETタンパク質のゲノムワイドな動員に影響しうること示唆している。これに関して、JQ1またはI-BET762で処理されたVCaP細胞での、BRD2/3/4に対する抗体を用いるChIP-seq(表8)を行った。BRD2/3/4間の高度でゲノムワイドな重複(62～86%ピーク重複)が観察された(データは示さず)。JQ1またはI-BET762処理は、クロマチンへの、3種すべてのタンパク質の動員を減少させた(データは示さず)。さらに、この減少したBRD2/3/4動員は、ARを有する領域または有さない領域に均等に分布した(データは示さず)。

【0586】

アンドロゲン(DHT)はARに結合することで活性化され/細胞質から核に移行し、核内でDHTは、AREを含むDNA領域に結合し、続いて、転写活性化または転写抑制に関与するタンパク質を遺伝子特異的に動員する。BRD4がアセチル化ヒストンおよびDNA結合転写因子と相互作用することで、標的遺伝子の状況依存的な転写活性化または転写阻害が生じる(Jang, M.K. et al., Mol Cell 19:523-534 (2005); Wu, S.Y. et al., Mol Cell 49:843-857 (2013); Belkina, A.C. and Denis, G.V., Nat Rev Cancer 12:465-477 (2012))。AR-BRD4相互作用がJQ1によって妨害されることから(図7～図16)、これがゲノムワイドな状況でのARの局在化に影響するか否かを調査した。飢餓状態の細胞、DHTで処理された細胞、また

はDHTに加えてJQ1で処理された細胞でのAR、BRD4、およびRNA PolIIIに対する抗体を用いるChIP-seq(表8)を行った。2つの抗アンドロゲン薬ビカルタミドおよびMDV3100を比較用に使用した。ARの平均ChIP-seqシグナルは、DHT処理細胞において高度に濃縮された(図17)。標的遺伝子座へのARの動員は著しくMDV3100によって減弱され、それよりも少なくビカルタミドによって減弱された。JQ1は、AR動員をMDV3100とほぼ同等のレベルまで遮断することができた(図17)。さらに、2031個の部位でのARおよびBRD4の同時動員が観察された。最も強い会合が、AR制御遺伝子のプロモーター(502個のプロモーター、 $p=4e^{-49}$)内で観察され、最も強いARピーク(1112個の部位、 $p=1e^{-38}$)において観察される(図18)。ARおよびBRD4同時ピークに評価を限定すると、DHTがこれらの遺伝子座へのARの動員を媒介することができることが観察され、この動員はMDV3100、およびそれよりも少ない程度でJQ1により阻害された(図19)。対照的に、JQ1は、DHTが誘導するBRD4のAR-BRD4共通遺伝子座への動員をほぼ完全に抑制した(図20)。エンハンサーおよびスーパーエンハンサーなどのARおよびBRD4関連ゲノム領域(Loven, J. et al., Cell 153:320-334 (2013))の遺伝子トラックの例、ならびにそれらのレベルに対する異なる処理の効果を図21に示す。VCaP細胞およびLNCaP細胞での遺伝子発現解析は、ChIP-seqデータを裏づけるものとして、MDV3100またはビカルタミドによるものとは異なる、JQ1による効率的なDHT誘導AR標的遺伝子の抑制を示した(データは示さず)。

【0587】

JQ1処理がERG発現に対して著しい効果を示したことから、次に、VCaP細胞における発がん性ERG発現を調査した(図4および図5)。JQ1によるDHT誘導ERG発現の減弱は、ERG遺伝子本体からのRNA PolIIIの脱動員、ならびにTMPRSS2プロモーター/エンハンサー上でのARおよびBRD4の結合の減少が理由であった(データは示さず)。TMPRSS2-ERG遺伝子融合産物が前立腺がんの50%における重要な発がんドライバーである(Tomlins, S.A. et al., Science 310:644-648 (2005); Chen, Y. et al., Nat Med 19:1023-1029 (2013))ことを考慮すれば、JQ1によるこの効率的なERG下方制御は納得できるものである。次に、ERG媒介転写に対するJQ1の効果を調査した。この目的で、JQ1で12時間処理された細胞にてERG ChIP-seqを行った。12時間は、ERGタンパク質レベルが依然としてJQ1に影響されていない時間ウィンドウである(データは示さず)。上位4%のERG濃縮ピークの有意な減少が観察された(データは示さず)。次に、JQ1処理後のERGのいくつかの標的遺伝子の発現を試験することで、ERG脱動員の機能的帰結を確定した(データは示さず)。JQ1によってERG活性化遺伝子が下方制御され、ERG抑制遺伝子が脱抑制された(データは示さず)。同質遺伝子設定においてERG媒介発がん機能を遮断する上でのBET阻害剤の役割を確認するために、ERGを過剰発現するRWPE細胞およびPC3細胞を試験した(データは示さず)。JQ1またはI-BET762での処理はERG媒介性浸潤を減弱させ(データは示さず)、GSEAはBET阻害剤処理時にこれらの細胞においてERG標的遺伝子の高度に有意な陰性の濃縮を示した(データは示さず)。次に、ERGがMYCの転写制御に関与しているか否かを調査した。ERGは、MYCの公知の遠位エンハンサー上で高度に濃縮されていることがわかったが、JQ1処理時に減少した(データは示さず)。同様に、ETV1はETV1融合陽性LNCaP中の同じ遠位エンハンサー領域を占める(Chen, Y. et al., Nat Med 19:1023-1029 (2013))。ERGおよびETV1をARと共にノックダウンすることでMYCが下方制御された。これは、融合陽性前立腺がん細胞でのMYCの制御におけるETS転写因子を示唆している(データは示さず)。MYC遺伝子座におけるARおよびRNA PolIII濃縮のChIP-seq解析は興味深いパターンを示した。このパターンでは、DHT処理によってMYC遠位エンハンサー上のARが増加し、遺伝子本体上のRNA PolIII結合が減少し、これらはMDV3100またはビカルタミドの存在下では元に戻ったがJQ1では元に戻らなかった(データは示さず)。この結果は、DHT処理時にMYC発現が同時に減少したことが観察され、MYC発現がMDV3100の存在下では脱抑制されたがJQ1では脱抑制されなかったことにより裏づけられた(データは示さず)。この設定におけるJQ1によるMYCの脱抑制の欠如は、ARおよびERGがいずれもMYC遠位エンハンサーに存在しないことでMYC発現の純減が生じるという事実により説明することができた。また、このデータは、MYCがん遺伝子の発現を維持することでCRPCが抗アンドロゲン治療に対する抵抗性を得ることができる機構を示唆している。

【0588】

進行性CRPCに対して臨床的に使用される直接ARアンタゴニストであるMDV3100と比べての、JQ1の有効性を試験した(Scher, H.I. et al., N Engl J Med 367:1187-1197 (2012))。インビボ実験に着手する前に、JQ1およびMDV3100をVCaP細胞にてインビトロで8日間試験した。MDV3100での細胞死がわずかであったのに対して、JQ1によってマイクロモル以下の濃度で細胞増殖が抑制されたことが観察された(図22)。アンドロゲンが制御する生理学的プロセスに対する効果は見出されなかった。このことは、JQ1が一般的抗アンドロゲン薬として作用しないことを示唆している。しかし、既報のように(Lin, T.H. et al., Cell Death Dis 4:e764 (2013))、JQ1はマウスの精巣のサイズを減少させた(データは示さず)。VCaP腫瘍担持マウスをJQ1で処置することで腫瘍体積/腫瘍重量が有意に減少した(図23~図25)。しかし、MDV3100が示した効果はそこまで顕著ではなかった。最近、いくつかの研究に前臨床モデルでのMDV3100の転移促進作用が記載された(Lin, T.H. et al., Cell Death Dis 4:e764 (2013))。MDV3100処置がVCaP異種移植モデルにおいて自然転移を生じさせるか否かを試験した。この目的で、MDV3100処置マウスから大腿、肝臓、および脾臓を単離し、大腿および肝臓中での転移の証拠が観察された(データは示さず)。対照的に、JQ1処置マウスは転移の証拠を示さなかった(データは示さず)。まとめると、これらの前臨床試験は、臨床的に局在化された前立腺がんにおけるMDV3100の使用が微小転移の形成を増強しうるが、このことはBET阻害剤には当てはまらないということを示唆している。既報と一致して、マウスはJQ1およびMDV3100に対する耐容性を十分に示した(データは示さず)。VCaP細胞は、元々はCRPC患者に由来したが、VCaP腫瘍異種移植片はマウスモデルにおける去勢に応答する。JQ1が去勢抵抗性VCaP腫瘍異種移植片中で増殖阻害作用をなお有するか否かを試験したところ、JQ1処置によるこれら去勢抵抗性腫瘍の50%減少が観察された(図26)。

【0589】

ARシグナル伝達の維持が、従来のホルモン処置後に進行性前立腺がん患者が発生させる最も一般的な抵抗性機構であると同定された(Harris, W.P. et al., Nat Clin Pract Urol 6:76-85 (2009))。ARの増幅、変異、および選択的スプライシングはいずれも、抗アンドロゲン処置に対する潜在的な抵抗性機構であると示唆された(Chen, C.D. et al., Nat Med 10:33-39 (2004); Taplin, M.E. et al., Cancer Res 59:2511-2515 (1999); Sun, S. et al., J Clin Invest 120:2715-2730 (2010))。CRPC患者の半数超がAR経路におけるこれらの異常のうち少なくとも1つを有する(Grasso, C.S. et al., Nature 487:239-243 (2012))。BET阻害剤がARそれ自体の「下流で」機能することから(図27)、これらのデータは、これらの化合物が、やはりBETプロモドメイン機能を必要とする可能性が高い関連ステロイドホルモン受容体が関係する代償機構を含むAR特異的抵抗性機構において有効でありうることを示唆している。BET阻害は、ARの下流で機能することで、最近同定されたARのF876L変異(Balbas, M.D. et al., Elife 2:e00499 (2013))を含む、ARアンタゴニストに関連する抵抗性の獲得に影響される可能性がより低くなる。MDV3100およびJQ1はいずれも、ゲノムワイド規模での標的遺伝子座へのARの動員を遮断するが(「ARシストローム」)、JQ1が、転写機構の可動化に必要なBRD4の同時動員を完全に抑制することで、いっそう高い効果をおそらく示すことがわかった(Jang, M.K. et al., Mol Cell 19:523-534 (2005); Yang, Z. et al., Mol Cell 19:535-545 (2005))。最近の研究は、BET阻害が「スーパーエンハンサー」におけるBRD4の優先的減少、および結果的な転写伸長欠損を生じさせることを示した(Loven, J. et al. Cell 153:320-334 (2013))。多くの場合、これらのスーパーエンハンサーは種々のがんにおける重要な発がんドライバーに関連していた。腫瘍細胞は、選択されたがん遺伝子に高度に依存するようになり、かつそれらの高発現に著しく依存するようになると考えられ、このことは、がんが正常組織に比べて優先的にBET阻害感受性を示すことを説明しうる。MYCおよびその多発性骨髄腫との関連がスーパーエンハンサー依存性がんとして強調されたが(Loven, J. et al. Cell 153:320-334 (2013))、この枠組みはおそらく、AR、ETS、およびMYCを含むCRPCの発症に関与する重要な転写因子に当てはまる(図27)。まとめると、これらのデータは、単剤療法としてのまたは第二世代

10

20

30

40

50

抗アンドロゲン薬との組み合わせでのBET阻害剤の臨床的評価がCRPCにおいて保証されることを強く示唆している。

【0590】

方法

細胞培養

5% CO₂細胞培養インキュベーターにおいて、VCaP前立腺がん細胞をDMEM-Glutamax(Gibco)中で増殖させ、LNCaP、22RV1、DU145、およびPC3前立腺がん細胞株をRPMI 1640中で増殖させ、いずれにも10% FBS(Invitrogen)を補充した。不死化良性前立腺細胞株RWPE-1を補充物入りケラチノサイト培地(Lonza)中で増殖させた。すべての細胞株を試験したところ、マイコプラズマの混入がないことがわかった。

10

【0591】

細胞生存率アッセイ

細胞を96ウェルプレート中で、10% FBSを含有する総量100 μ lの培地中にて、細胞2000~10,000個/ウェル(増殖に最適な密度)で播種した。12時間後、培地100 μ l中の段階的に希釈した化合物の溶液を細胞に加えた。96時間のインキュベーション後、細胞生存率をCell-Titer GLO(Promega)によって評価した。値を正規化し、IC50をGraphPad Prismソフトウェアを使用して計算した。長期コロニー形成アッセイでは、6ウェルプレートに細胞10,000~50,000個/ウェルを播種し、100nMもしくは500nMのJQ1またはDMSOで処理した。12日後、細胞をメタノールで固定し、クリスタルバイオレットで染色し、撮影した。比色アッセイでは、染色ウェルを10%酢酸500 μ lで処理し、吸光度を、分光光度計を使用して560nmで測定した。

20

【0592】

細胞周期解析

細胞を6ウェルプレート中で増殖させ、様々な濃度のJQ1で処理した。細胞周期解析では、細胞を処理の48時間後にPBSで洗浄し、70%エタノール中で終夜固定した。細胞をPBSで再度洗浄し、ヨウ化プロピジウムで染色し、フローサイトメトリーで解析した。

【0593】

RNA干渉

ノックダウン実験では、細胞を6ウェルプレート中に播種し、細胞にBRD2、BRD3、BRD4、MYCを標的とする100nM ON-TARGETplus SMARTpool siRNA(ThermoScientific)または非標的化対照を、oligofectamine(Invitrogen)を製造者の説明書に従って使用して遺伝子導入した。細胞を遺伝子導入の24時間後にトリプシン処理し、細胞増殖アッセイおよびマトリゲル浸潤アッセイで使用し、かつノックダウン効率を確定するためのRNA抽出に使用した。100nMの特異的ON-TARGETplus SMARTpool siRNAを、oligofectamineを使用して遺伝子導入することでAR、ERG、およびETV1ノックダウンを実現した。

30

【0594】

細胞増殖アッセイ

siRNAノックダウン後の細胞増殖アッセイでは、細胞20,000個/ウェルを24ウェルプレート中に播種し(n=3)、細胞を収集し、指示された時点でCoulterカウンター(カリフォルニア州フラトン、Beckman Coulter)でカウントした。

40

【0595】

VCaP細胞、LNCaP細胞、および22RV1細胞に、Ad-c-MYC(Vector Biolabs、カタログ番号1285)またはLacZ対照アデノウイルス粒子を形質導入した。感染の24時間後、同数の細胞を24ウェルプレート中に播種し、媒体、濃度500nMのJQ1またはI-BET762で処理した。表示した時点で、Coulterカウンターで細胞をカウントした。

【0596】

マトリゲル浸潤アッセイ

siRNA感染または500nM JQ1処理の24時間後、0.2X10⁶個のVCaP細胞または0.1X10⁶個のLNCaP細胞を、マトリゲル(BD Biosciences)で予備コーティングされたトランスウェルチャンバー中に播種した。チャンバー下室中の10% FBSを含有する培地を化学誘引物質として

50

使用した。JQ1の場合、500nM化合物をチャンバーの上室および下室の両方に加えた。48時間後、非浸潤細胞およびECマトリックスを綿棒でやさしく除去し、チャンバーの下側にある浸潤細胞をクリスタルバイオレットで染色し、風乾させ、撮影し、カウントした。

【0597】

PC3細胞およびRWPE細胞を濃度500nMのJQ1またはI-BET762、およびDMSO対照で24時間処理した後、処理に使用した対応する薬物と共に、細胞50,000個/ウェルをマトリゲルで予備コーティングされたトランスウェルチャンバー中に播種した。チャンバー下室中の10% FBSを含有する培地を化学誘引物質として使用した。48時間後、非浸潤細胞およびECマトリックスを綿棒でやさしく除去し、チャンバーの下側にある浸潤細胞をクリスタルバイオレットで染色し、風乾させ、撮影した。比色アッセイでは、インサートを10%酢酸150 μ lで処理し、吸光度を、分光光度計(GE Healthcare)を使用して560nmで測定した。

10

【0598】

RNA単離および定量的リアルタイムPCR

全RNAを細胞からRNeasy Mini Kit(Qiagen)を使用して単離し、cDNAを全RNA 1,000ngからSuperScript III First-Strand Synthesis SuperMix(Invitrogen)を使用して合成した。QPCRを、Taqmanアッセイ(Applied Biosystems)またはStepOnePlusリアルタイムPCRシステム上の標準的SYBR green試薬およびプロトコール(Applied Biosystems)を使用して二つ組または三つ組で行った。 $\Delta \Delta$ Ct法を使用して標的mRNA発現を定量化し、GAPDH発現に対して正規化した。すべてのプライマーをPrimer 3(<http://frodo.wi.mit.edu/primer3/>)を使用して設計し、Integrated DNA Technologies(アイオワ州コーラルビル)が合成した。使用したSYBR greenのプライマー配列およびTaqManアッセイのカタログ番号を表9に示す。

20

【0599】

抗体および免疫ブロット解析

試験において使用した抗体を表10に列挙する。すべての抗体は、製造者が提案した希釈率で使用した。ウェスタンブロット解析では、全タンパク質抽出物200ugを試料緩衝液中で煮沸し、アリコート10~20 μ gをSDS-PAGEで分離し、フッ化ポリビニリデン膜(GE Healthcare)上に移した。膜をブロッキング緩衝液[Tris緩衝食塩水、0.1% Tween(TBS-T)、5%脱脂粉乳]中で1時間インキュベートした後、一次抗体と共に4°Cで終夜インキュベートした。TBS-Tによる洗浄後、ブロットを西洋ワサビペルオキシダーゼ結合二次抗体と共にインキュベートし、増感化学発光システム(GE Healthcare)を製造者のプロトコールに従って使用してシグナルを可視化した。

30

【0600】

免疫沈降

内因性免疫沈降実験では、核抽出物をVCaP細胞およびLNCaP細胞からNE-PER核抽出キット(Thermo Scientific)を使用して得た。次に核ペレットをIP緩衝液(20mM Tris pH7.5、150mM NaCl、1% Triton-X 100、プロテアーゼ阻害剤)中で超音波処理によって溶解させた。核溶解液(0.5~1.0mg)を、回転子上でプロテインG Dynabeads(Life Technologies)と共に4°Cで1時間インキュベートすることで予備洗浄した。抗体5 μ gを予備洗浄溶解液に加え、回転子上にて4°Cで終夜インキュベートした後、プロテインG Dynabeadsを1時間かけて加えた。ビーズをIP緩衝液中で3回洗浄し、2倍ローディング緩衝液40 μ lに再懸濁させ、タンパク質およびビーズを分離するために90°Cで10分間煮沸した。次に試料を上記のようにSDS-PAGEおよびウェスタンブロッティングによって解析した。内因性競合アッセイでは、VCaP細胞を5 μ Mまたは25 μ MのJQ1と共に6時間インキュベートした後、核タンパク質抽出を行った。

40

【0601】

293T細胞での免疫共沈降実験では、pCDNA4c(Addgene)にBRD4の異なる欠失体をコードするプラスミド、およびpFN21プラスミド(Promega)に完全長ARをコードするプラスミドを、Fugene 6.0 HD(Roche)を製造者の説明書に従って使用して遺伝子導入した。遺伝子導入の24時間後、全タンパク質を、プロテアーゼ阻害剤カクテルミックス(Sigma)を補充したIP

50

緩衝液を使用して抽出し、対応するタンパク質の発現に関して免疫ブロッティングによって確認した。Haloビーズを使用する免疫沈降、続いて抗His抗体を用いる免疫ブロッティングを上記のように行った。

【0602】

無細胞タンパク質-タンパク質相互作用試験

Halo-tagまたはGST-tagの下流に所望の発現カセットをクローニングして融合タンパク質を作り出すことで、インビトロタンパク質発現を行った。簡潔に言うと、ARおよびそのサブドメインを、N末端GST配列を含むpFN2Kベクター(カタログ番号G1891、Promega)にクローニングし、BRD4およびそのサブドメインを、N末端Halo配列を含むpFN19Aベクター(カタログ番号C8461、Promega)にクローニングした。クローニング後、無細胞転写および翻訳システム(カタログ番号L5030、Promega)を製造者のプロトコールに従って使用して、融合タンパク質を発現させた。各反応ではタンパク質発現をウェスタンブロットにより確認した。

10

【0603】

halo-tagおよびGST-tag融合タンパク質を含む合計10 μ lの無細胞反応液をPBST(0.1% tween)中にて4°Cで終夜インキュベートした。HaloLinkビーズ(カタログ番号G931、Promega)10マイクロリットルをBSA中にて4°Cで終夜ブロッキングした。PBSによる洗浄後、ビーズをAR-BRD4混合物と混合し、室温で1時間インキュベートした。次にHaloLinkビーズをPBSTで4回洗浄し、SDSローディング緩衝液中で溶出した。タンパク質をSDSゲル上で分離し、抗GST抗体(GE healthcare)でブロットした。競合アッセイでは、AR-BD1、NTD1b-BD1、およびAR-BD2混合物を異なる用量のJQ1の存在下でインキュベートした。

20

【0604】

OctetREDによるAR:BRD4直接相互作用アッセイ

ARとBRD4との間の結合親和性を、OctetREDシステム(ForteBio)を使用するバイオレイヤー干渉法技術によって確定した。EZ-Link NHS-PEG4ビオチン標識キット(カタログ番号21329、Thermo Scientific)を製造者のプロトコールに従って使用して、組換えARタンパク質(カタログ番号AR-8486H、Creative Biomart)をビオチン標識し、取り込まれなかったすべてのビオチンをZeba 2ml脱塩カラムによって反応液から除去した。次にビオチン標識タンパク質(5 μ g/ml)をスーパーストレプトアビジンバイオセンサー(カタログ番号18-5057、ForteBio)と共に結合緩衝液(20mM HEPES pH 7.4、150mM NaCl)中でインキュベートし、結合緩衝液中で3回洗浄した。BRD4(BD1~BD2)タンパク質(カタログ番号31047、BPS Biosciences)を結合緩衝液中で段階希釈し、AR:BRD4会合/解離をOctetREDによって25°Cで10分間モニタリングした。AR:RNF2相互作用から得られたシグナルをAR:BRD4相互作用のシグナルから差し引くことで非特異的結合を調節し、BRD4のない固定化ARをモニタリングすることでベースラインシグナルドリフトを調節した。OctetRED解析ソフトウェアを使用してデータを解析した。

30

【0605】

遺伝子発現アレイ解析

VCaP細胞、LNCaP細胞、22RV1細胞、およびDU145細胞を500nM JQ1で24時間処理し、全RNAを遺伝子発現アレイ解析のためにRNeasy Mini Kit(Qiagen)を使用して抽出した。抗アンドロゲン比較試験では、VCaP細胞およびLNCaP細胞を、10%チャコール処理血清を含有する培地中で48時間増殖させた後、500nM JQ1、10 μ M MDV3100、または25 μ M ビカルタミドで6時間前処理し、10nM DHT(アンドロゲン)で18時間刺激した。媒体のみまたは10nM DHTで処理した細胞を対照として使用した。同質遺伝子ERG系中でのBET阻害剤の効果に関して、RWPE-ERG細胞およびPC3-ERG細胞を500nM JQ1またはI-BET762で24時間処理した。Agilent Whole Human Genome Oligo Microarray(カリフォルニア州サンタクララ)を製造者のプロトコールに従って使用して、発現プロファイリングを行った。すべての試料を対照に対して技術的二つ組または四つ組で実験した。すべてのハイブリダイゼーションにおいて、2倍平均の過剰発現または過小発現(対数比、 $p < 0.001$)のみを含む過剰発現および過小発現遺伝子セットを、フィルタリングにより作成した。遺伝子セットエンリッチメント解析(GSE

40

50

A)を、Subramanian, A. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 102:15545-15550 (2005)に記載のようにJAVAプログラム(<http://www.broadinstitute.org/gsea>)を使用して行った。

【0606】

GSEA解析において使用するAR標的遺伝子シグネチャーを、DHT処理時のVCaPおよびLNCaPで共通する上方制御遺伝子から作製した。遺伝子リストを表6に示す。

【0607】

ERG遺伝子シグネチャーを、LacZを発現する各細胞に比べてERGを安定的に発現するRWPE細胞およびPC3細胞から2倍上方制御される遺伝子を抽出することで作製した。JQ1およびI-BET762で処理したRWPE細胞およびPC3細胞から得た遺伝子発現データに対してこの遺伝子セットを使用することで、GSEAを行った。JQ1およびI-BET762による処理が遺伝子発現を非特異的に変化させる可能性を排除するために、ERGの発現時に変化しない遺伝子セットを使用する、GSEAも試験した。

【0608】

クロマチン免疫沈降(ChIP)およびChIP-seq

BRD2、BRD3、BRD4、AR、RNA PolIII、ERG、およびH3K27acのChIPアッセイを、HighCell ChIPキット(Diagenode)を製造者のプロトコールに従って使用して行った。BET阻害剤を用いるBRD2/3/4 ChIP-seq実験では、VCaP細胞を500nM JQ1またはI-BET762で12時間処理した。ARシグナル伝達ChIP-seq実験では、VCaP細胞をチャコール処理血清含有培地中で48時間増殖させた後、媒体または500nM JQ1または10 μ M MDV3100または25 μ M ビカルタミドで6時間前処理し、次に10nM DHTで12時間刺激した。ERG ChIP-seq試験では、VCaP細胞を500nM JQ1または媒体で12時間処理した。次に、細胞を1%ホルムアルデヒドで10分間架橋に供した。1/10量の1.25Mグリシンを室温で5分かけて加えることで架橋を終了させた後、細胞溶解および超音波処理(Bioruptor、Diagenode)を行って、平均クロマチン断片サイズ200bpを得た。細胞 5×10^6 個と等価のクロマチンを、異なる抗体を使用するChIPに使用した。ChIP DNAを抗体と共に4°Cで終夜インキュベートすることで試料から単離した(IPure Kit、Diagenode)後、洗浄および架橋の逆転を行った。配列決定のためのChIP-seq試料調製を製造者の説明書に従って行った(Illumina)。ChIP濃縮DNA試料(1~10ng)を、T4 DNAポリメラーゼ、大腸菌(E. coli)DNAポリメラーゼI大断片(クレノウポリメラーゼ)、およびT4ポリヌクレオチドキナーゼ(New England BioLabs、NEB)を使用して平滑末端断片に変換した。1個のA塩基をクレノウ断片(3'~5'エキソマイナス; NEB)によって断片末端に加えた後、Illuminaアダプター(Quickリガーゼ、NEB)を連結した。アダプター修飾DNA断片を、Illumina BarcodeプライマーおよびPhusion DNAポリメラーゼ(NEB)を使用するPCRによって濃縮した。PCR産物を3% NuSieveアガロースゲル(Lonza)を使用してサイズ選択した後、QIAEX II試薬(QIAGEN)を使用するゲル抽出を行った。ライブラリーをBioanalyzer 2100(Agilent)によって定量化し、Illumina HiSeq 2000シーケンサー(100ヌクレオチドのリード長)上で配列決定した。

【0609】

ChIP-seq解析

ChIP-seq濃縮レベル

ピーク(または部位)内のChIP濃縮レベルを以下のように配列決定データから計算した。(1) 全デフォルト設定のBowtie2を使用してリードをHG19リファレンスゲノムにアラインした(Langmead, B. and Salzberg, S.L., Nat Methods 9:357-359 (2012))。(2) アラインされたリードをNovoSortを使用して選別し、正確な複製をSamtoolsを使用して除外した(Li, H. et al., Bioinformatics 25:2078-2079 (2009))。(3) 各ピーク(部位)について、重複したリードをカウントし、このカウントをピークまたは部位の長さで割った。(4) シーケンス深度およびアライメントカバー率の差を補正するために、百万単位のアラインされたリードの数によって値をさらに正規化する。

【0610】

ChIP-seq再現性プロット

ARおよびERG ChIP-seq実験の生物学的変動を評価するために、それらの各複製物の濃縮

10

20

30

40

50

レベルを比較した。各複製物について、全デフォルト設定のMACSをIgGに対して使用してピークをコールした。技術的な作為を生じさせやすいゲノム領域内のピークを除外した(Pickrell, J.K. et al., *Bioinformatics* 27:2144-2146 (2011))。各複製物対について、両複製物において重複するピークとしての一組の調和ピークを画定した。各調和ピークについて、2つの重複するピークの組み合わせ内での濃縮レベルを計算した。散布図は、第99百分位数までの濃縮レベルに関するすべてのピークを含む。

【0611】

プロモドメインタンパク質の重複

DMSO処理VcaP細胞におけるBRD2、BRD3、およびBRD4ピークのゲノムワイド分布を比較した。最初に、全デフォルト設定のMACSおよびIgG対照を使用して各タンパク質のピークをコールした。中程度に厳密な有意カットオフ値(MACSスコア>100)を使用した。次に、少なくとも1つのタンパク質が濃縮されたすべてのゲノム領域を同定した。具体的には、すべての厳密なピークをGenomicRangesを使用して「換算した」(Lawrence, M et al., *PLoS Comput Biol* 9:e1003118 (2013))。各当該領域について、重複数をカウントするために、どのプロモドメインタンパク質が濃縮されたかを確定した。

【0612】

プロモドメインタンパク質濃縮レベルの薬物誘導性変化

各タンパク質(BRD2、BRD3、BRD4)について、薬物処理(I-BET762、JQ1)時のそれぞれの濃縮レベルの、DMSO対照中でのレベルに対する定量的変化を評価した。最初に、すべての条件およびタンパク質について、プロモドメインタンパク質の重複と同様にピークをコールした。次に、各タンパク質について別々に、任意の処理条件(DMSO、I-BET762、またはJQ1)(の組み合わせ)において濃縮されたゲノムを同定した。当該領域内で、(ChIP-seq濃縮レベル)に記載のように濃縮レベルを定量化した。異なるタンパク質の濃縮レベルが直接比較可能ではないことから、すべての濃縮を(DMSO)対照の中央値に対して正規化した。

【0613】

差次的AR-BRD4濃縮およびAR-BRD4重複

タンパク質と相互作用するゲノム領域の同定用に設計された隠れマルコフモデル(HMM)ベースのピークコーリングソフトウェアHPeak(Qin, Z.S. et al., *BMC Bioinformatics* 11:369 (2010))を、ChIP-seqピーク確定のために使用した。図17、図19、および図20に示す濃縮プロットでは、各試料について同定されたピークはピーク頂点を中心とするものであり、百万単位の平均カバー率はピーク中心に対して1500bp以内でカウントされた。ARおよびBRD4濃縮領域の重複をBEDtoolsによって計算した(Quinlan, A.R. and Hall, I.M., *Bioinformatics* 26:841-842 (2010))。AR-BRD4結合間の重複の有意性を、導出される関連遺伝子の数に基づく超幾何検定を使用して計算した。ARピーク濃縮のヒートマップを、pythonベースのスクリプトを生データに対して使用して作成し、JavaTreeViewを使用して可視化した(Saldanha, A.J., *Bioinformatics* 20:3246-3248 (2004))。

【0614】

差次的ERG濃縮

DMSO処理細胞とJQ1処理細胞との間でERGレベルの有意差がある部位を同定した。最初に、重複しているかまたはアノテートされた遺伝子の遺伝子座に±5kbp近接している調和ピーク(ChIP-seq再現性プロットを参照)を同定した。遺伝子座は、すべてのその公知の転写物の組み合わせと規定した(Ensembl Genes 73)。DESeq2を使用してERG濃縮レベルの差の統計的有意性を評価した。DESeq2は当初RNA-seq向けに開発されたが、その統計モデルはデータをカウントすること全般によく適している。このツールのデフォルトの多重仮説補正法を使用し、ERGレベルの有意差があるピーク(調整P値<0.1)を報告した。ERGレベルの定量的な差を有意に「増加」(JQ1処理時のERGレベルの正の差)および有意に「減少」(JQ1処理時のERGレベルの負の差)と評価するために、ChIP-seq濃縮レベルと同じ手順に従った。

【0615】

マウス前立腺腫瘍異種移植モデル

4週齢雄SCID C.B17マウスをミシガン大学の繁殖コロニーから調達した。マウスが関係するすべての手順はミシガン大学のUniversity Committee on Use and Care of Animals(UCUCA)が承認したものであり、すべての規制基準に合致している。2%イソフルラン(吸入)を使用してマウスを麻酔し、50%マトリゲル含有PBS(BD Biosciences)100 μ lに懸濁させた 2×10^6 個のVCaP前立腺がん細胞をマウスの両側の背側腹部の皮下に移植した。腫瘍が触知可能段階(100mm³)に到達した時点で、動物をランダム化し、10mg/kg体重のMDV3100または50mg/kg体重(マウス前立腺がんモデルおよび多発性骨髄腫モデルにおいて以前使用された用量)(Delmore, J.E. et al., Cell 146:904-917 (2011); Tran, C. et al., Science 324:787-790 (2009))によって強制経口投与または腹腔内投与でそれぞれ週5日処置した。腫瘍体積の増加はデジタルキャリパーを使用して記録し、腫瘍体積を式($\pi/6$)($L \times W^2$)を使用して推定し、ここでL = 腫瘍の長さおよびW = 幅とした。試験の過程中的体重の減少もモニタリングした。試験の終わりにマウスを屠殺し、腫瘍を抽出および秤量した。さらに、ヒトAlu配列を検出することで自然転移を調査するために、大腿骨髄、肝臓、および脾臓を収集した。簡潔に言うと、ゲノムDNAを大腿骨髄、肝臓、および脾臓からPuregene DNA精製システム(Qiagen)を使用して調製した後、記載のように(Tran, C. et al., Science 324:787-790 (2009); van der Horst, E.H. et al., Biotechniques 37:940-942, 944, 946 (2004))、ヒトAlu特異的蛍光発生TaqMan qPCRプローブによってヒトALU配列を定量化した。CRPC実験では、腫瘍のサイズが約200mm³になった時点でVCaP腫瘍担持マウスを去勢した後、腫瘍が去勢前のサイズまで再度成長した時点でランダム化し、JQ1または媒体(D5 W)対照で処置した。マウスが関係するすべての手順はミシガン大学のUniversity Committee on Use and Care of Animals(UCUCA)が承認したものであり、すべての規制基準に合致している。

10

20

【0616】

前立腺組織診断およびホルモン測定

4~5週齢雄SCID C.B17マウスに、媒体、10mg/kg MDV3100、または50mg/kg JQ1を強制経口投与または腹腔内投与でそれぞれ週5日投与した。注射の4週間後、前立腺に付着した高ホルモン応答性の精嚢をマウスから収集した。前立腺をホルマリン溶液中で固定し、切片作成のために処理した。ホルマリン固定切片に標準的H&E染色を行い、これを使用して異なる前立腺葉を画像化した。テストステロンレベルを確定するために、イソフルランで麻酔したマウスから心臓穿刺によって血液試料を採取した。血清を血液から分離し、アッセイするまで-80℃で保管した。血清中テストステロンレベルをミシガン大学ULAM Pathology Cores for Animal Researchにおいてリガンドアッセイにより測定した。

30

【0617】

(表6) AR標的遺伝子リスト: 図6に示すGSEA解析に使用したVCaP細胞およびLNCaP細胞におけるDHT刺激時の共通する上方制御遺伝子

ABCC4	B3GAT1	ChGn	FRK	LOX	PER1	STEAP4
ABHD2	BC036021	CHN	FZD5	LRCH1	PFKFB2	STK17B
ACSL3	BC041938	CHKA	GADD45G	LRIG1	PGC	TACC1
ADARB2	BC041955	CHST2	GIF2	LSS	PHACTR3	TBRG1
AF049445	BC055421	CLDN12	GREB1	MAF	PNPLA8	TBX15
AFF4	BC062780	CLDN14	GSR	MAK	PPP2CB	TG
AK098002	BC062058	CLDN8	HERC3	MALT1	RAB27A	TGFB2
AQ07522	BG018474	CTBP1	HLA-DRB3	MAP1B	RAB4A	TFARF
AI570240	BF10672	CUTL2	HCMER2	MAP7D1	RASD1	TLOC1
AK023880	BM060851	CXorf9	HPGD	MBGAT2	RHOV	TMCC3
AK025380	BMFR18	CYP1A1	H33GT4	MFSD2	RUNX1	TMPRSS2
AK055915	BQ017638	CYP2U1	HSD17B2	MDAL1	S100A5	TNFAIP3
AK057578	BQ706282	DOR2	IFB	MLPH	SCRG1	TPD52
AK074291	BRP44	DHCR24	IGF1	MOGAT2	SGK	TRIM38
AK082584	BU567141	DKFZp781P0	IGF1R	MFZL1	SHROOM3	TRIM63
AK093002	BU753102	DNAJB9	IL20RA	MTMR8	GLC16A5	TTN
AK098478	BX068483	DOCK11	INPAD3	NANDGP1	SLC26A2	TUBA3D
AK124281	C10orf114	DOCK6	INPP4B	NAT1	SLC26A3	WIF1
AK124428	C14orf162	EAF2	KCNMA1	NCAPD3	SLC2A14	WNT7B
AL533190	C18orf30	EDG7	KLF15	NDFP2	SLC2A3	WWTR1
AL713782	C18orf1	ELL2	KLK3	NDRG1	SLC38A4	XDST57
ALDH1A3	C1orf158	ELOVL5	KLK4	NEBL	SLC41A1	ZBTB1
AMAC1L2	C1orf113	ELOVL7	KLK5	NEK10	SLC45A3	ZBTB16
ANKRD37	C1orf28	EMP1	KRT18	NFKBIA	SLITRK5	ZBTB24
ANXA2	C20orf112	ENDOD1	KRT19	NKMT	SMC4	
ARSG	C6orf81	ENST000003	KRT72	NR4A1	SMOC1	
ASRGL1	CA314451	ERN1	LAMA1	NY-REN-7	SNA2	
ATP10A	CA414008	ERRF1	LDLR	ODC1	SNTG3	
ATP1A1	CBLL1	F2RL1	LIFR	OLAH	SOC32	
ATP1A4	CCDC4	FAM13A103	LOC205251	ORM1	SPDEF	
ATRNL1	CCDC148	FER1L3	LOC401708	ORM2	SPDYA	
AUTS2	CCDC14C	FGD4	LOC641467	OTUD7B	SPINK5L3	
AW029239	CDYL2	FKBP5	LOC646282	PACS1	GPOCK1	
AW389814	CEBPD	FLJ31568	LOC730498	PDLIM5	SPTB	
AZGP1	CENPW	FLJ39502	LONRF1	PEC1	ST6GALNAC1	

10

20

30

【0618】

(表7) JQ1処理後にMYCシグネチャー(4遺伝子セット)がAR陽性細胞において減少した
 がAR陰性DU145細胞においては減少しなかったことを示すGSEA
 サイズ - 各セット中の遺伝子の数; NES - 正規化エンリッチメントスコア; p値およびFD
 Rq値 - 統計的有意性検定

試料	遺伝子セット	サイズ	NES	P- 値	FDR- q 値
VCaP					
	MYC_UP.V1_UP	113	- 2.265	0	0
	SCHUHMACHER_MYC_TARGETS_UP	70	- 2.275	0	0
	SCHLOSSER_MYC_TARGETS_AND_SERUM_RESPONSE_UP	39	- 1.824	0	0.028
	SCHLOSSER_MYC_AND_SERUM_RESPONSE_SYNERGY	28	- 1.818	0	0.029
LNCaP					
	MYC_UP.V1_UP	113	- 2.068	0	0.001
	SCHUHMACHER_MYC_TARGETS_UP	70	- 2.403	0	0
	SCHLOSSER_MYC_TARGETS_AND_SERUM_RESPONSE_UP	39	- 1.957	0	0.005
	SCHLOSSER_MYC_AND_SERUM_RESPONSE_SYNERGY	28	- 1.751	0	0.026
22RV1					
	MYC_UP.V1_UP	113	- 1.712	0	0.011
	SCHUHMACHER_MYC_TARGETS_UP	70	- 1.851	0	0.079
	SCHLOSSER_MYC_TARGETS_AND_SERUM_RESPONSE_UP	39	- 1.353	0.066	0.278
	SCHLOSSER_MYC_AND_SERUM_RESPONSE_SYNERGY	28	- 1.521	0.025	0.195
DU145					
	MYC_UP.V1_UP	113	- 0.952	0.574	0.753
	SCHUHMACHER_MYC_TARGETS_UP	70	- 1.086	0.285	0.521
	SCHLOSSER_MYC_TARGETS_AND_SERUM_RESPONSE_UP	39	- 0.734	0.898	0.988
	SCHLOSSER_MYC_AND_SERUM_RESPONSE_SYNERGY	28	- 1.085	0.319	0.523

10

20

30

【 0 6 1 9 】

(表 8) BRD2、BRD3、BRD4、AR、RNA Pol.II、ERG、H3K27ac、およびIgGのChIPライブラリーのハイスループット配列決定リード情報

#	ChIP-seq 試料	総リード数 (百万)	マッピングリード数 (百万)	ユニークリード数 (百万)	ユニーク (%)
1	BRD2_VEH	57.15	51.32	50.78	88.86
2	BRD2_JQ1	83.56	75.03	74.10	88.68
3	BRD2_I-BET762	72.05	64.55	63.91	88.70
4	BRD3_VEH	50.59	46.55	46.11	91.14
5	BRD3_JQ1	62.88	57.24	56.66	90.11
6	BRD3_I-BET762	64.46	58.68	58.12	90.17
7	BRD4_VEH	68.56	66.93	64.24	93.69
8	BRD4_JQ1	50.21	46.21	45.74	91.08
9	BRD4_I-BET762	61.21	56.28	55.56	90.78
10	AR_VEH_Exp.1	73.98	68.90	57.52	77.75
11	AR_VEH_Exp.2	84.69	73.54	41.45	48.94
12	AR_VEH_DHT_Exp.1	69.98	65.52	44.71	63.89
13	AR_VEH_DHT_Exp.2	57.58	53.14	38.40	66.69
14	AR_DHT_JQ1_Exp.1	73.86	69.74	64.23	86.97
15	AR_DHT_JQ1_Exp.2	57.51	53.64	40.42	70.29
16	AR_DHT_MDV3100_Exp.1	79.23	74.48	58.89	74.33
17	AR_DHT_MDV3100_Exp.2	71.52	60.62	37.44	52.35
18	AR_DHT_Bicalutamide_Exp.1	82.22	76.46	64.46	78.40
19	AR_DHT_Bicalutamide_Exp.2	112.46	97.64	48.51	43.13
20	BRD4_VEH	34.31	32.50	30.60	89.20
21	BRD4_DHT	35.37	33.47	31.59	89.30
22	BRD4_DHT_JQ1	36.16	34.07	32.81	90.75
23	BRD4_DHT_MDV3100	41.23	38.29	37.25	90.34
24	BRD4_DHT_Bicalutamide	40.83	37.75	36.35	89.03
25	RNA Pol II_VEH	72.24	67.17	65.32	90.43
26	RNA Pol II_DHT	65.89	61.97	59.18	89.83
27	RNA Pol II_DHT_JQ1	64.11	60.53	59.23	92.39
28	RNA Pol II_DHT_MDV3100	65.18	62.01	60.60	92.97
29	RNA Pol II_DHT_Bicalutamide	69.77	65.88	63.96	91.67
30	ERG_VEH_Exp.1	59.42	56.18	38.54	64.86
31	ERG_VEH_Exp.2	50.79	49.20	45.53	89.64
32	ERG_JQ1_Exp.1	62.22	59.81	50.07	80.48
33	ERG_JQ1_Exp.2	55.83	52.71	38.56	69.07
34	H3K27ac	59.31	57.99	56.26	94.85
35	IgG	64.80	49.27	12.98	20.03

【 0 6 2 0 】

(表 9) PCRプライマー

SYBR QPCRプライマー
BRD2_Fwd
BRD2_Rev
BRD3_Fwd
BRD3_Rev
BRD4_Fwd
BRD4_Rev
ERG_Fwd
ERG_Rev
PSA_Fwd
PSA_Rev
TMPRSS2_Fwd
TMPRSS2_Rev
FKBP5_Fwd
FKBP5_Rev
SLC45A3_Fwd
SLC45A3_Rev
MYC_Fwd
MYC_Rev
AR_Fwd
AR_Rev
ETV1_Fwd
ETV1_Rev
GAPDH_Fwd
GAPDH_Rev
gMYC dis.Enh_Fwd
gMYC dis.Enh_Rev
gMYC upstream_Fwd
gMYC upstream_Rev
TaqMan QPCRプローブ
TDRD1
CACNA1D
ARHGDIB
NDRG1
VCL
KRT8
MALAT1
BCL-XL
WNT2
CRISP3

10

20

30

40

【 0 6 2 1 】

(表 1 0) 抗体

抗体	用途	供給業者	カタログ番号
AR_PG-21	ChIP-seq	Millipore	06-680
AR	IP, IB	Abcam	ab74272
RNA Pol II	IB, ChIP-seq	Abcam	ab5408
BRD2	IB	Abnova	PAB3245
BRD2	IB, ChIP-seq	Bethyl	A302-583A
BRD3	IB	Santa Cruz	sc-81202
BRD3	IB, ChIP-seq	Bethyl	A302-368A
BRD4	IB, ChIP-seq	Bethyl	A301-985A
ERG	IB	Epitomics	2805-1
MYC	IB	Sigma	M5546
PSA	IB	Dako	A0562
GST	IB	GE Life Science	27-4577-01
Halo	IP, IB	Promega	G9281
ポリヒスチジン	IP, IB	Sigma	H1029
BCL-XL	IB	Cell Signaling	2762
cPARP	IB	Cell Signaling	9541
GAPDH(14C10)	IB	Cell Signaling	3683S

10

20

IP - 免疫沈降

IB - 免疫ブロット解析

ChIP-seq - クロマチン免疫沈降、続いて配列決定

【 0 6 2 2 】

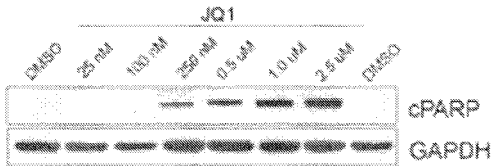
本明細書において提供される方法、化合物、および組成物をこれで完全に説明したが、当業者であれば、本明細書において提供される方法、化合物、および組成物の範囲またはその任意の態様に影響を与えることなく、条件、製剤化、および他のパラメータの広範かつ等価な範囲内でこれらを実行することができることを理解するであろう。本明細書において引用されるすべての特許、特許出願、および刊行物は、参照によりその全体が本明細書に完全に組み入れられる。

30

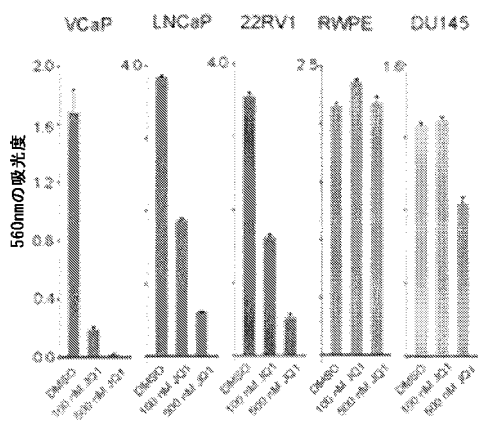
【図 1】

細胞株	ARシグナル伝達	JQ1のIC50 (nM)
VCaP	陽性	50
LNCaP	陽性	160
22RV1	陽性	200
RWPE	陰性	>5000
PC3	陰性	>5000
DU145	陰性	>5000

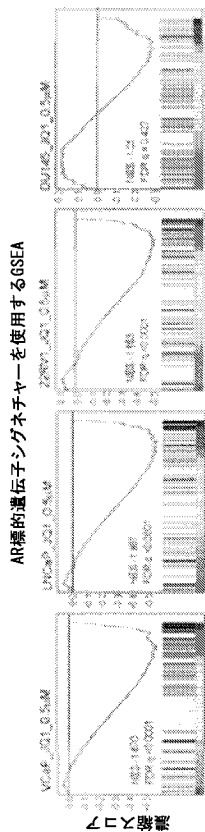
【図 2】



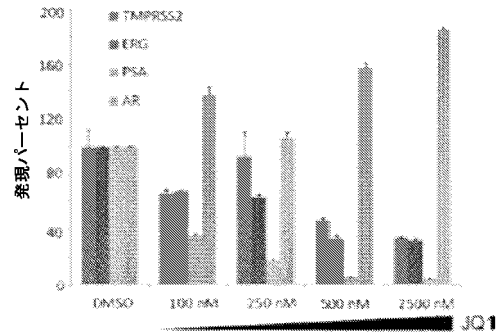
【図 3】



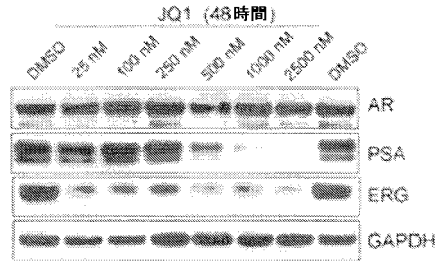
【図 6】



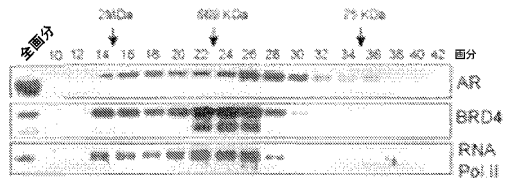
【図 4】



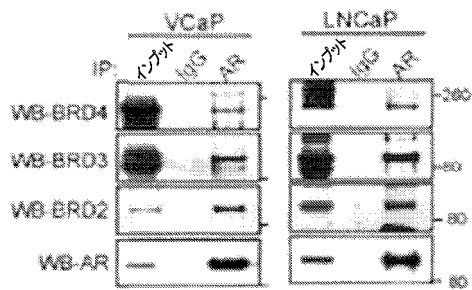
【図 5】



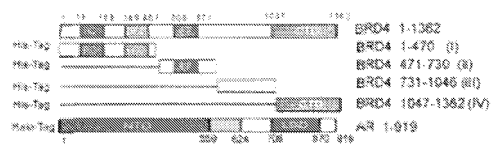
【図 7】



【図 8】



【図 9】



A. BRD4 1-470 (f)
B. BRD4 471-730 (f)

Figure 1 consists of two graphs. The left graph is titled "AR-BRD4 (BD1:BD2) 相互作用" (AR-BRD4 (BD1:BD2) Interaction). The y-axis is labeled "B/F" and ranges from 0.00 to 0.20. The x-axis is labeled "時間 (min)" (Time (min)) and ranges from 0 to 360. There are five curves representing different concentrations of AR-BRD4 (BD1:BD2): 1000 nM (top curve), 100 nM, 10 nM, 1 nM, and 0.1 nM (bottom curve). The curves show an increase in B/F over time, reaching a plateau. The right graph is titled "K_d=70nM" and shows the binding curve for AR-BRD4 (BD1). The y-axis is labeled "B/F" and ranges from 0.00 to 0.20. The x-axis is labeled "タンパク質濃度 (nM)" (Protein Concentration (nM)) and ranges from 0 to 300. The curve shows a hyperbolic increase in B/F with increasing protein concentration, reaching a plateau at approximately 0.18. The legend indicates that the solid line with circles represents AR-BRD4s and the dashed line with squares represents AR-BRD2.

IP: Halo	NTD		DBD		LBD		AR	
	BD1	BD2	BD1	BD2	BD1	BD2	BD1	BD2
IS: GST	Strong band	Weak band	Weak band	Weak band	Weak band	Weak band	Strong band	Weak band

[illegible]

IP: AR

AR

NTD1b

AR

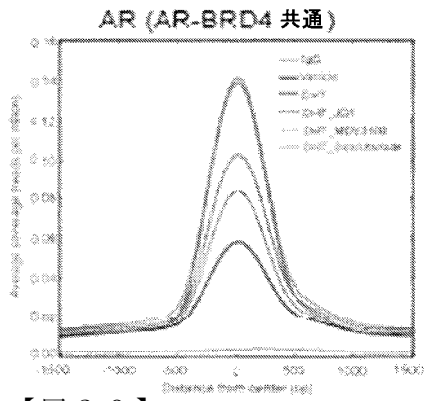
JQ1 (μM) 0 0.5 1 2 5 10

IB: GST

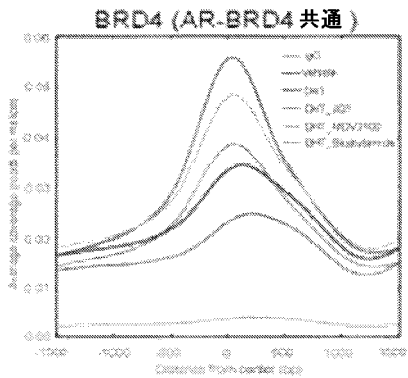
BD1

BD2

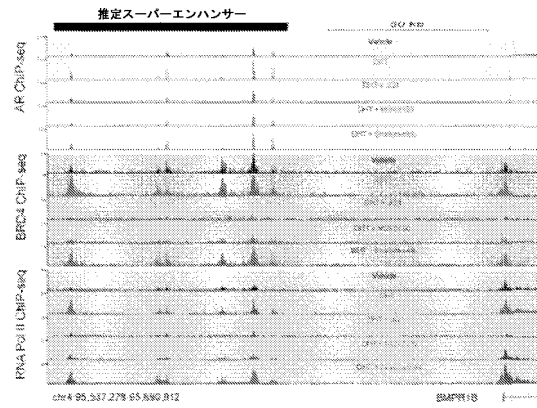
【図 19】



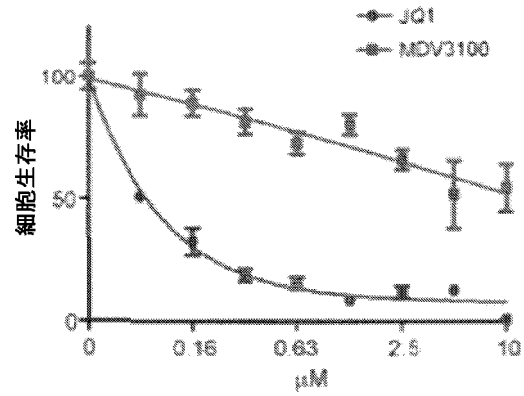
【図 20】



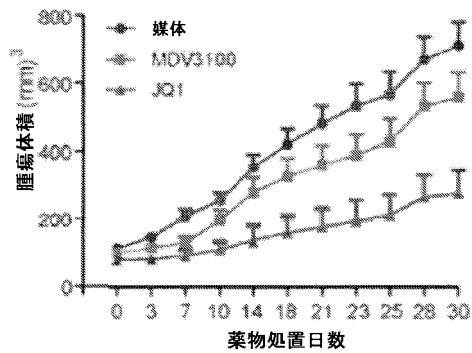
【図 21】



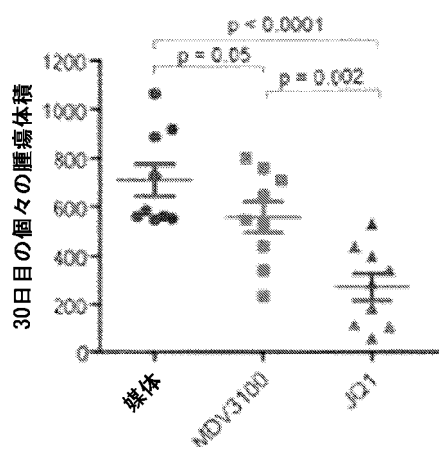
【図 22】



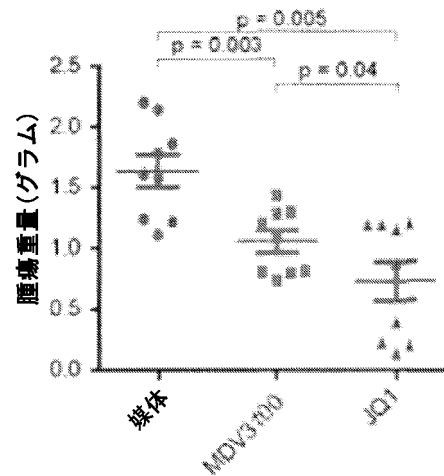
【図 23】



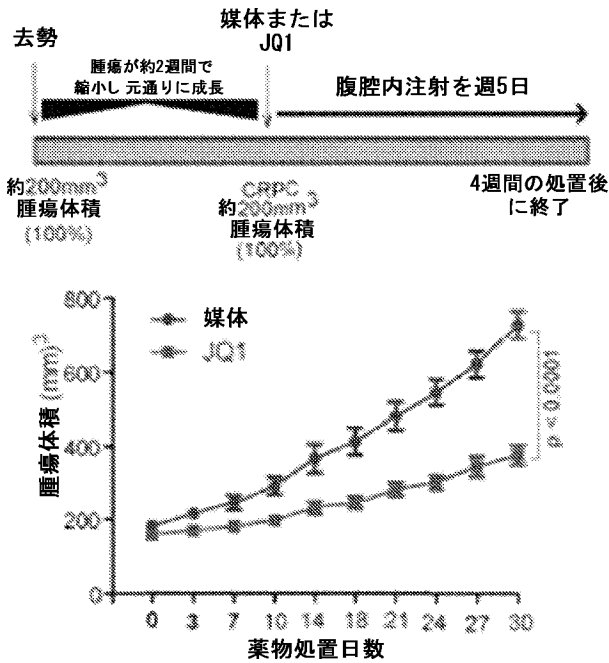
【図 24】



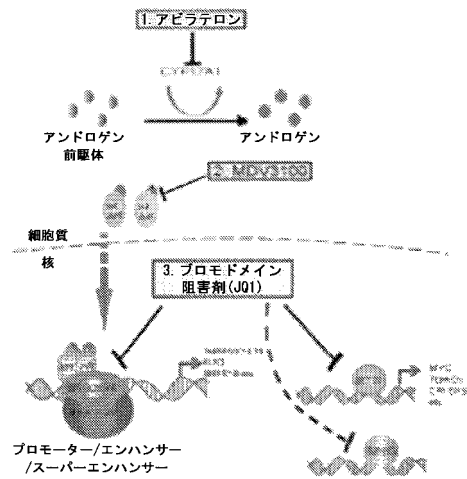
【図 25】



【図 26】



【図 27】



【手続補正書】

【提出日】平成28年11月24日(2016.11.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

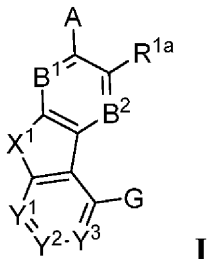
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iを有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:



式中、

B¹は、-N=または-C(R^{1b})-であり;

B²は、-N=または-C(R^{1c})-であり;

Y¹は、-C(R^{2a})=および-N=からなる群より選択され;

Y²は、-C(R^{2b})=および-N=からなる群より選択され;

Y³は、-C(R^{2c})=および-N=からなる群より選択され;

Gは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリ

ール)アルキル、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ 、および $-\text{Z}-\text{R}^3$ からなる群より選択され；

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

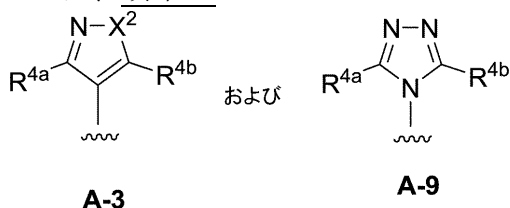
R^{1c} は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびフルオロからなる群より選択され；

R^{2a} および R^{2c} は独立して、水素、ハロ、アルキル、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^{2b} は、水素、アミノ、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^3 は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

Aは、以下：



からなる群より選択され、

R^{4a} および R^{4b} は独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され；

X^2 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{5c1})-$ からなる群より選択され；

R^{5c1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

X^1 は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{5a1})-$ からなる群より選択され；

Z は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、および $-\text{N}(\text{R}^{5b1})-$ からなる群より選択され；

R^{5a1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{5b1} は、水素およびアルキルからなる群より選択されるが、

但し、

a) Gが、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ である場合、 B^1 もしくは B^2 のいずれか、またはその両方が $-\text{N}=\text{N}-$ であり；あるいは、

b) Gが、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$ である場合、 R^{1b} もしくは R^{1c} のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキサミド、またはフルオロである。

【請求項 2】

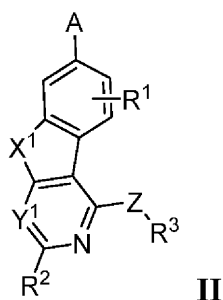
Gが、ハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

Gが $-\text{Z}-\text{R}^3$ である、請求項1記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

式IIを有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：



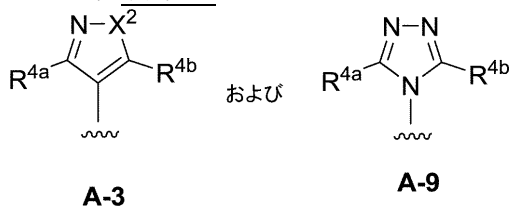
式中、

R^1 は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R^2 は、水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^3 は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

Aは、以下：



からなる群より選択され、

R^{4a} および R^{4b} は独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され；

X^2 は、-O-、-S-、および-N(R^{5c1})-からなる群より選択され；

R^{5c1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

X^1 は、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Y^1 は、-CH=および-N=からなる群より選択され；

Zは、-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^{5a1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{5b1} は、水素およびアルキルからなる群より選択される。

【請求項 5】

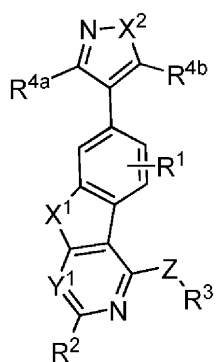
R^2 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^3 が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択される、

請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

以下の式III：

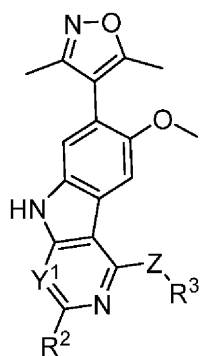


III

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項7】

以下の式IV：

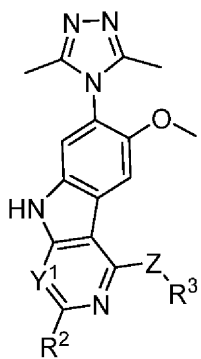


IV

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項8】

以下の式V：

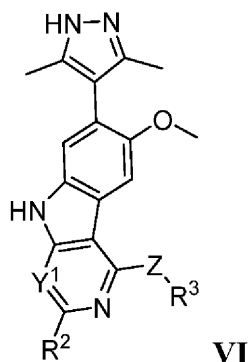


V

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項9】

以下の式VI：



を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項10】

Zが-NH-である、請求項1もしくは3～9のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項11】

Zが-O-である、請求項1もしくは3～9のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項12】

Zが-S-である、請求項1もしくは3～9のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項13】

Y²が-C(R^{2b})=であり、R^{2b}が水素である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項14】

R²が水素である、請求項4～12のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項15】

Y²が-C(R^{2b})=であり、R^{2b}がアルキルである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項16】

R²がアルキルである、請求項4～12のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項17】

Y²が-C(R^{2b})=であり、R^{2b}がヘテロシクロである、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項18】

R²がヘテロシクロである、請求項4～12のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項19】

Y¹が-CH=である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項20】

Y¹が-N=である、請求項1～18のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項21】

Gが置換されていてもよいアリールである、請求項1もしくは2記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項22】

R³が置換されていてもよいアリールである、請求項1もしくは3～20のいずれか一項記載

の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 3】

Gが、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、請求項21記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 4】

R³が、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、請求項22記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

Gが置換されていてもよいフェニルである、請求項23記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 6】

R³が置換されていてもよいフェニルである、請求項24記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 7】

Gが置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1もしくは2記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 8】

R³が置換されていてもよいヘテロアリールである、請求項1もしくは3～20のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 2 9】

Gが置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、請求項27記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 0】

R³が置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、請求項28記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 1】

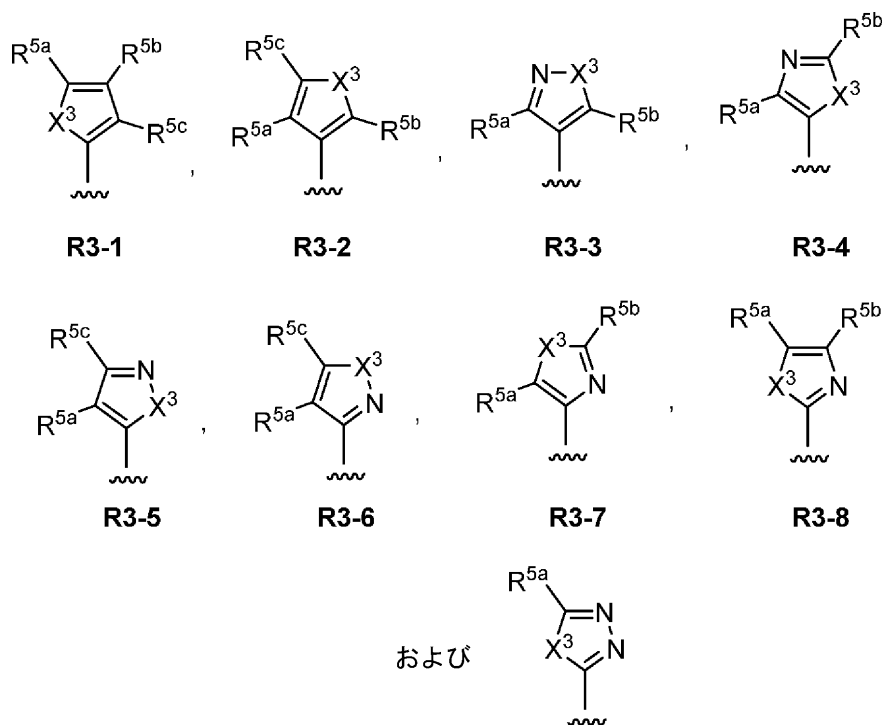
Gが置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、請求項27記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 2】

R³が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、請求項28記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 3】

R³が、以下:



からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^{5a} 、 R^{5b} 、および R^{5c} がそれぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、ハロアルキル、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、アルケニル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

X^3 が、-O-、-S-、および-N(R^{5d})-からなる群より選択され；

R^{5d} が、水素、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O) R^{5e} からなる群より選択され；

R^{5e} が、アルキルおよびアルコシからなる群より選択される、

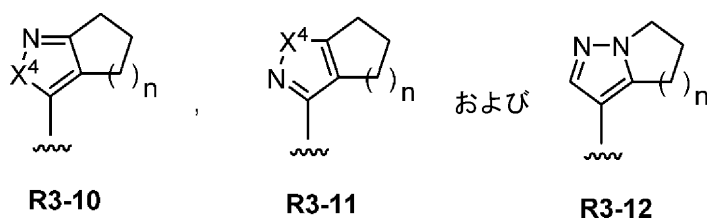
請求項32記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 4】

R^{5d} が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O) R^{5e} からなる群より選択される、請求項33記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 5】

R^3 が、以下：



からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロアリールであり；

X^4 が、-O-、-S-、および-N(R^{5f})-からなる群より選択され；

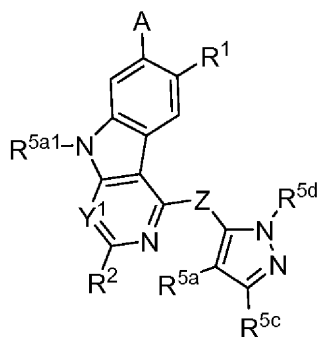
R^{5f} が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

n が、1、2、または3である、

請求項28記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 6】

以下の式IX：



IX

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 7】

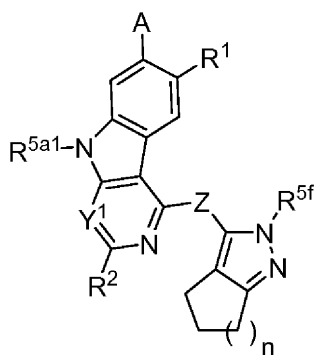
R^{5a1} が水素であり、 R^{5a} 、 R^{5c} 、および R^{5d} が独立して水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、および $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、請求項36記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 8】

R^1 が- OCH_3 であり、 R^2 が- CH_3 および- CH_2OCH_3 からなる群より選択され；Zが-N(H)-である、請求項37記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 3 9】

以下の式XVIII：



XVIII

を有する、請求項4記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 0】

R^{5a1} が水素であり、 R^{5f} が $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、請求項39記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 1】

R^1 が- OCH_3 であり、 R^2 が- CH_3 および- CH_2OCH_3 からなる群より選択され；Zが-N(H)-である、請求項40記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

【請求項 4 2】

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：

- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 4-(4-((4-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-アミン；
- N-(1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- N-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；
- 4-(4-((2-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール；

4-(4-((3-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((2-イソプロピルフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((1H-インドール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((3-(tert-ブチル)フェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

(R)-N-(クロマン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-(tert-ブチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チアゾール-5-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

3-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

3-(3-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

4-(3-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)チアゾール-5-アミン;

4-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)チアゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-フェニルチアゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-N,2-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド;

(4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4

,5-b] インドール-4-イル) アミノ)-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)(モルホリノ)メタノン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(4'-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(7-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-イル)-4-メチル-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-エトキシナフタレン-1-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

2-(5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-イル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b] インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-

メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルチアゾール-2-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-イソプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3-イソプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルオキサゾール-5-アミン;

4-(4-((3-クロロフェニル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-(3-クロロフェノキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

N-(3-クロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミン;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((5-ブromoピリジン-3-イル)オキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

N-(5-クロロピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; および

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

【請求項 4 3】

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:

N-シクロヘキシル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ-[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(7-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

3-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)イソチアゾール-5-アミン;

N-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-シクロペンチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイ

ソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン
;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-
ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサ
ゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-7-(3
,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオ
キサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド
[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-2(4H)-イ
ル)エタノール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-(2-フルオロエチル)-2,4,5,6-テトラ
ヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]イ
ンドール-4-アミン;

N-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-
4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イ
ル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-
メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノン
;

エチル 3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ
-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシ
レート;

N-(3-シクロプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-
ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-(2,2,2-トリフ
ルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[
4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-
メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノ
ール;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル
イソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-ア
ミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-
ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インド
ール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1,1
,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b
]インドール-4-アミン;

tert-ブチル 3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-
メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イ
ル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

N-(1-(アゼチジン-3-イル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチ
ルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-ア

N-(1-(tert-ブチル)-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾ

ール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(1-シクロプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(1-シクロブチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-シクロブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
2-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-5-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(1-シクロプロピル-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N4-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;
N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-8-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-m-トリル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-8-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-フェニル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-アミン;

N1-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-N3,N3-ジメチルベンゼン-1,3-ジアミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(インドリン-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチルインドリン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-6-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジシクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジイソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2,9-トリメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-(1-メトキシシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-エチルアセトアミド;

N-(3-シクロプロピル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エタノン;

2-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[

4,5-b] インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-2-オール;

N-(3-tert-ブチル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

メチル 5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン;

メチル 3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; および

(2S)-4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール。

【請求項 44】

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:

(S)-3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-1,2-ジオール;

N-(1-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インド

ール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N4-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

N4-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N4-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボアルデヒド;

N-(3-シクロプロピル-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-

アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-アミン;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

メチル 4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-ナフトエート;

2-(3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール;

4-(4-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

5-シクロプロピル-4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルイソオキサゾール;

4-(4-(5-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-(3-シクロプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-7-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

【請求項 45】

以下からなる群より選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;および
N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(メトキシメチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

【請求項 4 6】

請求項1～45のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または媒体とを含む、薬学的組成物。

【請求項 4 7】

がんの処置における使用のための、請求項46記載の薬学的組成物。

【請求項 4 8】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莖膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシ

ュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項47記載の薬学的組成物。

【請求項 49】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項47記載の薬学的組成物。

【請求項 50】

請求項1～45のいずれか一項記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を有する患者に、該化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与するための説明書とを含む、キット。

【請求項 51】

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、嚢巣状横紋筋肉腫、嚢状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髄肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッシュ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髓膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、

扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、請求項50記載のキット。

【請求項52】

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、請求項50記載のキット。

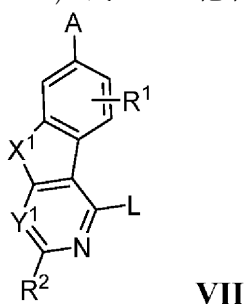
【請求項53】

1つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、請求項50～52のいずれか一項記載のキット。

【請求項54】

以下の工程を含む、請求項4記載の化合物を調製する方法：

a) 式VIIの化合物：



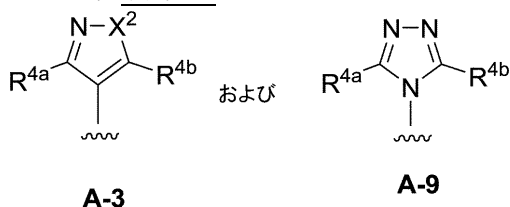
であって、式中、

Lが脱離基であり；

R¹が、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R²が、水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

Aが、以下：



からなる群より選択され、

R^{4a}およびR^{4b}が独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され；

X²が、-O-、-S-、および-N(R^{5c1})-からなる群より選択され；

R^{5c1}が、水素およびアルキルからなる群より選択され；

X¹が、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

Y¹が、CHおよびNからなる群より選択され；

R^{5a1}が、水素およびアルキルからなる群より選択される化合物と、

式VIIIを有する化合物：



であって、式中、

Zが、-O-、-S-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^3 が、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され;

R^{5b1} が、水素およびアルキルからなる群より選択される化合物とを反応させる工程、ならびに

b) 請求項4記載の化合物を単離する工程。

【請求項55】

反応させる工程が溶媒中で行われる、請求項54記載の方法。

【請求項56】

溶媒が、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、およびN-メチル-2-ピロリドンからなる群より選択される、請求項55記載の方法。

【請求項57】

反応させる工程が、約50℃～約200℃の温度で行われる、請求項54～56のいずれか一項記載の方法。

【請求項58】

Lが、Cl、I、Br、および OSO_2R^6 からなる群より選択される脱離基であり、 R^6 がアルキル、ハロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択される、請求項54～57のいずれか一項記載の方法。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0024

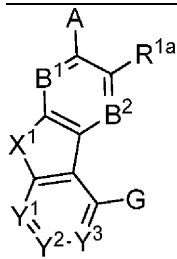
【補正方法】変更

【補正の内容】

【0024】

[本発明1001]

式Iを有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:



I

式中、

B^1 は、-N=または $-C(R^{1b})-$ であり;

B^2 は、-N=または $-C(R^{1c})-$ であり;

Y^1 は、 $-C(R^{2a})=$ および-N=からなる群より選択され;

Y^2 は、 $-C(R^{2b})=$ および-N=からなる群より選択され;

Y^3 は、 $-C(R^{2c})=$ および-N=からなる群より選択され;

Gは、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、 $-OS(=O)_2CF_3$ 、および-Z- R^3 からなる群より選択され;

R^{1a} および R^{1b} はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され;

R^{1c} は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびフルオロからなる群より選択され;

R^{2a} および R^{2c} は独立して、水素、ハロ、アルキル、およびカルボキサミドからなる群より選択され;

R^{2b} は、水素、アミノ、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ヘテロアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換され

ていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され;

R^3 は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され;

Aは、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり;

X^1 は、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され;

Zは、-C(=O)-、-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され;

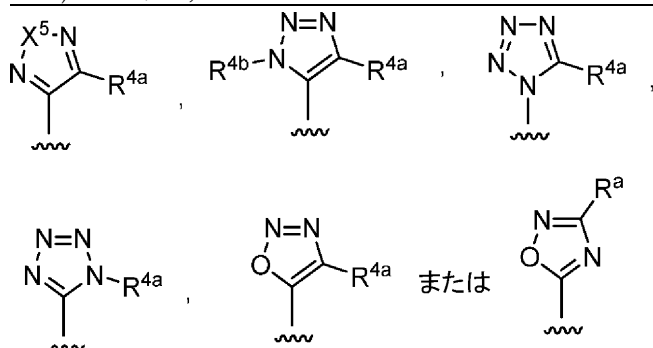
R^{5a1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され;

R^{5b1} は、水素およびアルキルからなる群より選択されるが、
但し、

a) Gが、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または-OS(=O)₂CF₃である場合、 B^1 もしくは B^2 のいずれか、またはその両方が-N=であり; あるいは、

b) Gが、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、(ヘテロアリール)アルキル、または-OS(=O)₂CF₃である場合、 R^{1b} もしくは R^{1c} のいずれか、またはその両方がヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、カルボキサミド、またはフルオロであり; かつ、

c) Aは、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない:



式中、

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され;

X^5 は、-O-および-S-からなる群より選択される。

[本発明1002]

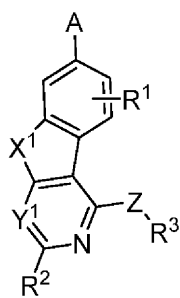
Gが、ハロ、ヒドロキシ、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、アラルキル、および(ヘテロアリール)アルキルからなる群より選択される、本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1003]

Gが-Z- R^3 である、本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1004]

式IIを有する化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:



II

式中、

R^1 は、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；

R^2 は、水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^3 は、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；

Aは、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

X^1 は、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；

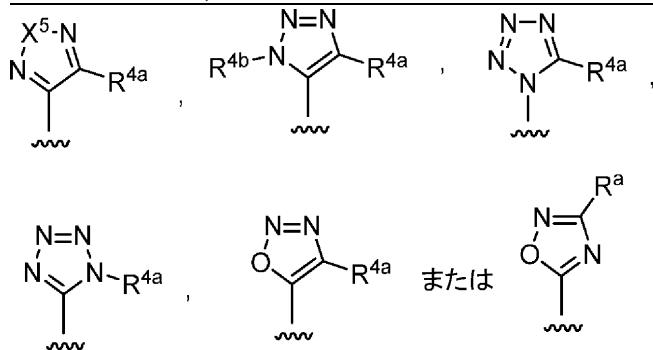
Y^1 は、-CH=および-N=からなる群より選択され；

Zは、-O-、-S-、-SO₂-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；

R^{5a1} は、水素およびアルキルからなる群より選択され；

R^{5b1} は、水素およびアルキルからなる群より選択されるが、

但し、Aは、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルまたは以下ではない：



式中、

R^{4a} および R^{4b} はそれぞれ独立して、水素、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルからなる群より選択され；

X^5 は、-O-および-S-からなる群より選択される。

[本発明1005]

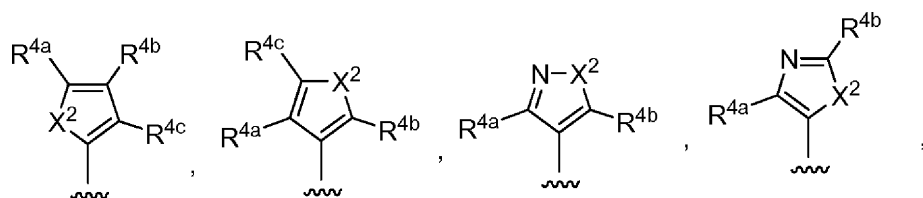
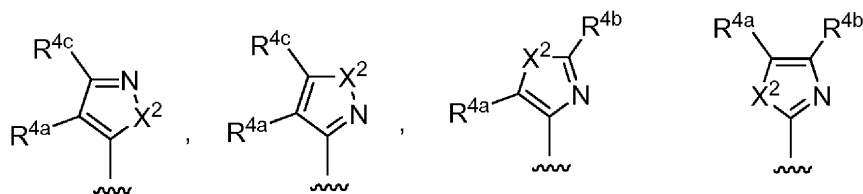
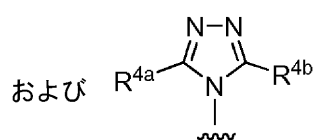
R^2 が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、アルコキシアルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

R^3 が、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択される、

本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1006]

Aが以下：

**A-1****A-2****A-3****A-4****A-5****A-6****A-7****A-8****A-9**

からなる群より選択され;

R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^{4c} がそれぞれ独立して、水素およびアルキルからなる群より選択され;

X^2 が、-O-、-S-、および-N(R^{5c1})-からなる群より選択され;

R^{5c1} が、水素およびアルキルからなる群より選択される、

本発明1001~1005のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1007]

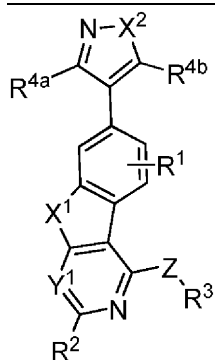
AがA-3であり、 X^2 が-N(R^{5c1})-である、本発明1006の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1008]

AがA-9であり、 R^{4a} がアルキルであり、 R^{4b} がアルキルである、本発明1006の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1009]

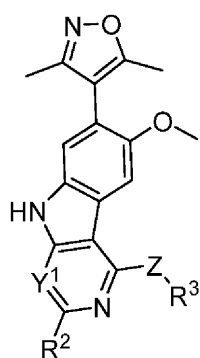
以下の式III:

**III**

を有する、本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1010]

以下の式IV:

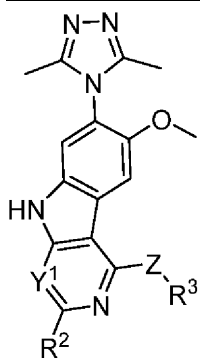


IV

を有する、本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1011]

以下の式V：

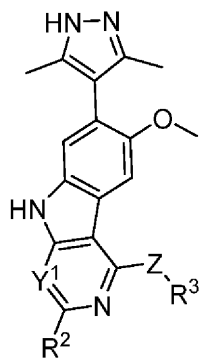


V

を有する、本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1012]

以下の式VI：



VI

を有する、本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1013]

Zが-NH-である、本発明1001もしくは1003～1012のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1014]

Zが-O-である、本発明1001もしくは1003～1012のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1015]

Zが-S-である、本発明1001もしくは1003～1012のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1016]

Y^2 が $-C(R^{2b})=$ であり、 R^{2b} が水素である、本発明1001～1003のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1017]

R^2 が水素である、本発明1004～1015のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1018]

Y^2 が $-C(R^{2b})=$ であり、 R^{2b} がアルキルである、本発明1001～1003のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1019]

R^2 がアルキルである、本発明1004～1015のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1020]

Y^2 が $-C(R^{2b})=$ であり、 R^{2b} がヘテロシクロである、本発明1001～1003のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1021]

R^2 がヘテロシクロである、本発明1004～1015のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1022]

Y^1 が $-CH=$ である、本発明1001～1021のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1023]

Y^1 が $-N=$ である、本発明1001～1021のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1024]

Gが置換されていてもよいアリールである、本発明1001もしくは1002の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1025]

R^3 が置換されていてもよいアリールである、本発明1001もしくは1003～1022のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1026]

Gが、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、本発明1024の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1027]

R^3 が、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいナフチルからなる群より選択される置換されていてもよいアリールである、本発明1025の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1028]

Gが置換されていてもよいフェニルである、本発明1026の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1029]

R^3 が置換されていてもよいフェニルである、本発明1027の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1030]

Gが置換されていてもよいヘテロアリールである、本発明1001もしくは1002の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1031]

R^3 が置換されていてもよいヘテロアリールである、本発明1001もしくは1003～1022のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1032]

Gが置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、本発明1030の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1033]

R³が置換されていてもよい6員ヘテロアリールである、本発明1031の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1034]

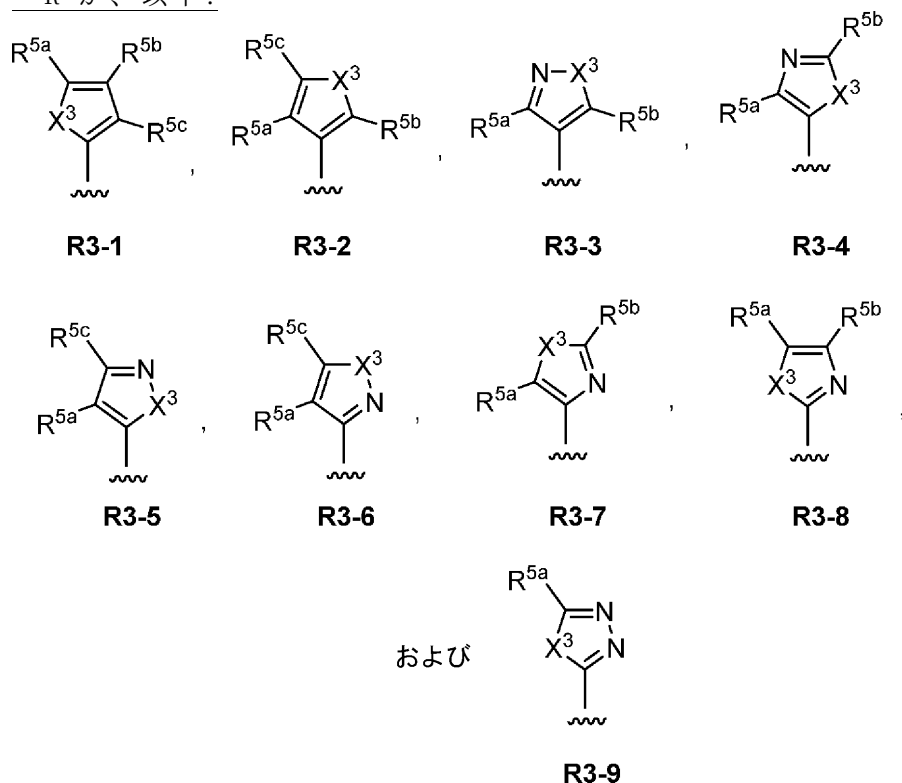
Gが置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、本発明1030の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1035]

R³が置換されていてもよい5員ヘテロアリールである、本発明1031の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1036]

R³が、以下：



からなる群より選択される置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；

R^{5a}、R^{5b}、およびR^{5c}がそれぞれ独立して、水素、ハロ、シアノ、アルキルカルボニル、アルコシカルボニル、ハロアルキル、置換されていてもよいアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、アルケニル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

X³が、-O-、-S-、および-N(R^{5d})-からなる群より選択され；

R^{5d}が、水素、置換されていてもよいアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O)R^{5e}からなる群より選択され；

R^{5e}が、アルキルおよびアルコシからなる群より選択される、
本発明1035の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

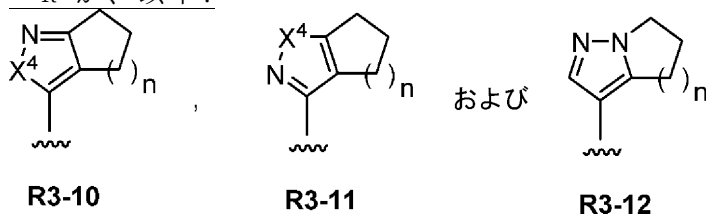
[本発明1037]

R^{5d}が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、(アミノ)アルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていて

もよいヘテロシクロ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、カルボキサミド、(カルボキサミド)アルキル、および-C(=O)R^{5e}からなる群より選択される、本発明1036の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1038]

R³が、以下：



からなる群より選択される置換されていてもよいヘテロアリールであり；

X⁴が、-O-、-S-、および-N(R^{5f})-からなる群より選択され；

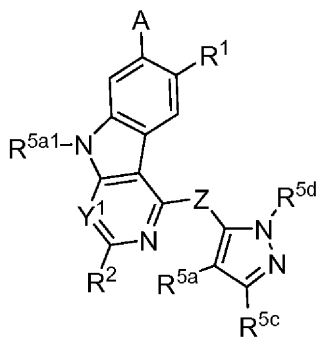
R^{5f}が、水素、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アラルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、およびカルボキサミドからなる群より選択され；

nが、1、2、または3である、

本発明1031の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1039]

以下の式IX：



を有する、本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1040]

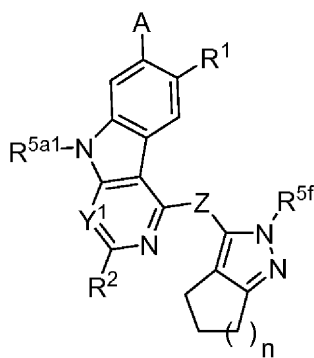
R^{5a1}が水素であり、R^{5a}、R^{5c}、およびR^{5d}が独立して水素、C₁~₆アルキル、およびC₃~₆シクロアルキルからなる群より選択される、本発明1039の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1041]

R¹が-OCH₃であり、R²が-CH₃および-CH₂OCH₃からなる群より選択され；Zが-N(H)-である、本発明1040の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1042]

以下の式XVIII：



XVIII

を有する、本発明1004の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1043]

R^{5a1} が水素であり、 R^{5f} が $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_3 \sim 6$ シクロアルキルからなる群より選択される、本発明1042の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1044]

R^1 が $-OCH_3$ であり、 R^2 が $-CH_3$ および $-CH_2OCH_3$ からなる群より選択され；Zが $-N(H)-$ である、本発明1043の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1045]

以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

4-(4-((4-イソプロピル-5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-4-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)-4-フェニルチアゾール-5-アミン；

N-(1-(3-クロロフェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(5-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-(4-((2-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((3-クロロフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((2-イソプロピルフェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((1H-インドール-3-イル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

4-(4-((3-(tert-ブチル)フェニル)チオ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

(R)-N-(クロマン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-(tert-ブチル)-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チアゾール-5-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

3-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

3-(3-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;

4-(3-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)チアゾール-5-アミン;

4-(4-クロロフェニル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)チアゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2-イソプロピル-4-フェニルチアゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-フェニル-1H-ピロール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2-(3-クロロフェニル)-5-メチル-1H-ピロール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-N,2-ジメチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-カルボキサミド;

(4-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-2-メチル-5-フェニル-1H-ピロール-3-イル)(モルホリノ)メタノン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4'-クロロ-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メトキシ-[1,1'-ビフェニル]-2-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(7-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチル-7-フェニル-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]オキサジン-6-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(6-メトキシ-4-フェニルピリジン-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(ピリジン-2-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシ-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-エトキシナフタレン-1-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(6-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(5-メトキシ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-3-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)エタン-1-オール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-メチル-1-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-2-イソプロピル-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,4-トリメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジイソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルチアゾール-5-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-メチルチアゾール-2-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチルチアゾール-2-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-イソプロピル-3-メチルイソオキサゾール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3-イソプロピル-5-メチルイソオキサゾール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルオキサゾール-5-アミン;
4-(4-((3-クロロフェニル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
4-(4-((4-イソプロピル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)スルホニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
4-(4-(3-クロロフェノキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(ピリジン-3-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
N-(3-クロロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(4-メトキシナフタレン-1-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-([1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)チエノ[2,3-b]ピリジン-3-アミン;
4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イルオキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
4-(4-((5-プロモピリジン-3-イル)オキシ)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
N-(5-クロロピリジン-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(5-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; および
7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(6-メチルピリジン-2-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

[本発明1046]

以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物：

N-シクロヘキシル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(1-(tert-ブチル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(1-シクロブチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ-[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(3-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(5-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(7-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-インダゾール-1-イル)エタノール；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(4-フルオロ-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

3-(tert-ブチル)-N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)イソチアゾール-5-アミン；

N-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(1-シクロペンチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

N-(3-シクロブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン；

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロ

シクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-エチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(4-シクロプロピル-1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2-シクロプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-2(4H)-イル)エタノール;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-(2-フルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノン;

エチル 3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート;

N-(3-シクロプロピル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)エタノール;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-フルオロエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

tert-ブチル 3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

N-(1-(アゼチジン-3-イル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1,2-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-2,4-ジメチルチアゾール-5-アミン;

N-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イ

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3-エチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-メトキシ-5-メチルフェニル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-3,4-ジメチルイソオキサゾール-5-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-4,5-ジメチルイソオキサゾール-3-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(イソキノリン-8-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-フェニル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルキノリン-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)ベンゾ[d]チアゾール-7-アミン;

N1-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)-N3,N3-ジメチルベンゼン-1,3-ジアミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(インドリン-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチルインドリン-6-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1H-インドール-6-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-インドール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(3,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2,5-ジメチルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジシクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1,3,5-トリエチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3,5-ジイソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピルフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(キノリン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(2-メチルピリジン-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-4-フルオロ-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-エチル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-3-(1-メチルシクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-4-フルオロ-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(1-シクロペンチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2,9-トリメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N-(3-(1-メトキシシクロプロピル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(1-トリフルオロメチル)シクロプロピル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

2-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-

メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-エチルアセトアミド;

N-(3-シクロプロピル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)エタノン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)エタノン;

2-(4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-2-オール;

N-(3-tert-ブチル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

メチル 5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-カルボキシレート;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-3-(プロパ-1-エン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

1-(3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)エタノン;

メチル 3-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート;

N-(3-シクロプロピル-1-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン; および

(2S)-4-(3-シクロプロピル-5-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)ブタン-1,2-ジオール。

[本発明1047]

以下からなる群より選択される、本発明1001の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物:

(S)-3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロ

パン-1,2-ジオール;

N-(1-((1,4-ジオキサン-2-イル)メチル)-3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-(2-メトキシエチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((2-メトキシエトキシ)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-((メチルスルホニル)メチル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N4-(3-シクロプロピル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

N4-(1,3-ジシクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N4-(2-イソプロピル-2,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-3-イル)-6-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-2,4-ジアミン;

3-(3-シクロプロピル-5-((7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-イル)アミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチン-1-カルボアルデヒド;

N-(3-シクロプロピル-1-(オキセタン-3-イルメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[3',2':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-5-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

ール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-8-フルオロ-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-フルオロ-8-メトキシ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-1-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(1-(tert-ブチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(m-トリル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-N-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-3-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-N-(1-イソプロピル-4-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-シクロペンチル-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-N,2-ジメチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[3,4-b]インドール-4-アミン;

N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-アミン;

4-(6-メトキシ-2-メチル-4-(キノリン-4-イル)-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;

メチル 4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリ

ド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1-ナフトエート;
2-(3-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)フェニル)プロパン-2-オール;
4-(4-(3,5-ジエチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール;
5-シクロプロピル-4-(7-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-3-メチルイソオキサゾール;
4-(4-(5-シクロプロピル-1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
;
4-(4-(3-シクロプロピル-1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メトキシ-2-メチル-9H-ピリド[2',3':4,5]ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール
; および
N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-6-メトキシ-2-メチル-7-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-4-アミン。

[本発明1048]

本発明1001～1047のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または媒体とを含む、薬学的組成物。

[本発明1049]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を有する患者を処置する方法であって、該患者に、本発明1001～1047のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の治療有効量を投与する段階を含む、方法。

[本発明1050]

患者ががんを有する、本発明1049の方法。

[本発明1051]

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢腫、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚

細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髓膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膈がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、本発明1050の方法。

[本発明1052]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1051の方法。

[本発明1053]

がんが、活性アンドロゲン受容体シグナル伝達を有する乳がんである、本発明1050の方法。

[本発明1054]

がんが、活性アンドロゲン受容体シグナル伝達を有する前立腺がんである、本発明1050の方法。

[本発明1055]

疾患または状態の処置において有用な第2の治療剤の治療有効量を投与する段階をさらに含む、本発明1051～1054のいずれかの方法。

[本発明1056]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置における使用のための、本発明1048の薬学的組成物。

[本発明1057]

がんの処置における使用のための、本発明1056の薬学的組成物。

[本発明1058]

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様菌原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B

細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄囊腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巢腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライデイチ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミュー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髓膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒターランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莖膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿尿管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1059]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1057の薬学的組成物。

[本発明1060]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置における使用のための、本発明1001～1047のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物。

[本発明1061]

がんの処置における使用のための、本発明1060の化合物。

[本発明1062]

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道が

ん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、パーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巢腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巢がん、パンコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒターランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、本発明1061の化合物。

[本発明1063]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌がん(SCLC)、神経芽細胞腫、パーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巢がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1061の薬学的組成物。

[本発明1064]

がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症の処置用の医薬の製造のための、本発明1001～1047のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用。

[本発明1065]

がんの処置のための、本発明1064の使用。

[本発明1066]

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様歯原性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグ

レッシュNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巢腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髓膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膀胱がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莢膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、本発明1065の使用。

[本発明1067]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺がん(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1065の使用。

[本発明1068]

本発明1001～1047のいずれかの化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物と、がん、慢性自己免疫障害、炎症性状態、増殖性障害、敗血症、またはウイルス感染症を有する患者に、該化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、もしくは溶媒和物を投与するための説明書とを含む、キット。

[本発明1069]

患者ががんを有する、本発明1068のキット。

[本発明1070]

がんが、副腎がん、腺房細胞がん、聴神経腫瘍、末端黒子型黒色腫、先端汗腺腫、急性好酸球性白血病、急性赤血球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単球性白血病、急性前骨髄球性白血病、腺がん、腺様嚢胞がん、腺腫、腺様嚢胞性腫瘍、腺扁平上皮がん、脂肪組織腫瘍、副腎皮質がん、成人T細胞白血病/リンパ腫、アグレッシブNK細胞白血病、AIDS関連リンパ腫、胞巣状横紋筋肉腫、胞状軟部肉腫、エナメル芽細胞繊維腫、未分化大細胞リンパ腫、未分化甲状腺がん、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫、血管筋脂肪腫、血管肉腫、星状細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、B細胞慢性リンパ球性白血病、B細胞性前リンパ球性白血病、B細胞リンパ腫、基底細胞がん、胆道がん、膀胱がん、芽細胞腫、骨がん、ブレンナー腫瘍、褐色腫、バーキットリンパ腫、乳がん、脳がん、癌腫、上皮内がん、癌肉腫、軟骨腫瘍、セメント質腫、骨髓肉腫、軟骨腫、脊索腫、絨毛がん、脈絡叢乳頭腫、腎臓明細胞肉腫、頭蓋咽頭腫、皮膚T細胞リンパ腫、子宮頸がん、結腸直腸がん、デゴス病、線維形成性小円形細胞腫瘍、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、胚芽異形成性神経上皮腫瘍、未分化胚細胞腫、胎児性がん、内分泌腺腫瘍、卵黄嚢腫瘍、腸症関連T細胞リンパ腫、食道がん、封入奇形胎児、線維腫、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、濾胞性甲状腺がん、神経節腫、胃腸がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛がん、巨細胞性線維芽細胞腫、骨巨細胞腫、グリア系腫瘍、多形性神経膠芽細胞腫、神経膠腫、大脳神経膠腫症、グルカゴノーマ、性腺芽細胞腫、顆粒膜細胞腫、半陰陽性卵巣腫瘍、胆嚢がん、胃がん、ヘアリーセル白血病、血管芽細胞腫、頭頸部がん、血管外皮腫、血液悪性腫瘍、肝芽腫、肝脾T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、浸潤性小葉がん、腸がん、腎がん、喉頭がん、悪性黒子、致死性正中線がん、白血病、ライディッヒ細胞腫、脂肪肉腫、肺がん、リンパ管腫、リンパ管肉腫、リンパ上皮腫、リンパ腫、急性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、肝がん、小細胞肺癌がん、非小細胞肺癌がん、MALTリンパ腫、悪性線維性組織球腫、悪性末梢神経鞘腫、悪性トリトン腫瘍、マントル細胞リンパ腫、辺縁帯B細胞リンパ腫、マスト細胞白血病、縦隔胚細胞腫瘍、乳房髓様がん、甲状腺髓様がん、髓芽細胞腫、黒色腫、髓膜腫、メルケル細胞がん、中皮腫、転移性尿路上皮がん、ミューラー管混合腫瘍、粘液性腫瘍、多発性骨髄腫、筋組織腫瘍、菌状息肉症、粘液性脂肪肉腫、粘液腫、粘液肉腫、上咽頭がん、神経鞘腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、神経腫、結節性黒色腫、眼がん、乏突起星細胞腫、乏突起神経膠腫、オンコサイトーマ、視神経鞘髄膜腫、視神経腫瘍、口腔がん、骨肉腫、卵巣がん、パネコースト腫瘍、乳頭様甲状腺がん、傍神経節腫、松果体芽腫、松果体細胞腫、下垂体細胞腫、下垂体腺腫、下垂体腫瘍、形質細胞腫、多胚腫、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、原発性滲出性リンパ腫、原発性腹膜がん、前立腺がん、膵がん、咽頭がん、腹膜偽粘液腫、腎細胞がん、腎髓様がん、網膜芽細胞腫、横紋筋腫、横紋筋肉腫、リヒタートランスフォーメーション、直腸がん、肉腫、神経鞘腫症、セミノーマ、セルトリ細胞腫、性索性腺間質腫瘍、印環細胞がん、皮膚がん、小青色円形細胞腫瘍、小細胞がん、軟部組織肉腫、ソマトスタチノーマ、煤煙性疣贅、脊椎腫瘍、脾辺縁帯リンパ腫、扁平上皮がん(squamous cell carcinoma)、滑膜肉腫、セザリー症、小腸がん、扁平上皮がん(squamous carcinoma)、胃がん、T細胞リンパ腫、精巣がん、莖膜細胞腫、甲状腺がん、移行上皮がん、喉のがん、尿膜管がん、泌尿生殖器がん、尿路上皮がん、ぶどう膜黒色腫、子宮がん、疣状がん、視経路グリオーマ、外陰がん、膣がん、ワルデンシュトレーママクログロブリン血症、ワルチン腫瘍、およびウィルムス腫瘍からなる群より選択される、本発明1069のキット。

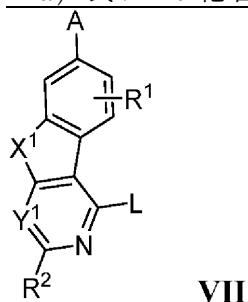
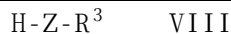
[本発明1071]

がんが、急性単球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、混合型白血病、NUT正中線がん、多発性骨髄腫、小細胞肺癌がん(SCLC)、神経芽細胞腫、バーキットリンパ腫、子宮頸がん、食道がん、卵巣がん、結腸直腸がん、前立腺がん、および乳がんからなる群より選択される、本発明1069のキット。

[本発明1072]

1つまたは複数のさらなる治療剤をさらに含む、本発明1068～1071のいずれかのキット

°

[本発明1073]以下の工程を含む、本発明1004の化合物を調製する方法：a) 式VIIの化合物：であって、式中、Lが脱離基であり；R¹が、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノ、およびハロからなる群より選択され；R²が、水素、アミノ、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、(ヘテロシクロ)アルキル、(アミノ)アルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロ、およびカルボキサミドからなる群より選択され；Aが、置換されていてもよい5員ヘテロアリールであり；X¹が、-O-、-S-、および-N(R^{5a1})-からなる群より選択され；Y¹が、CHおよびNからなる群より選択され；R^{5a1}が、水素およびアルキルからなる群より選択される化合物と、式VIIIを有する化合物：であって、式中、Zが、-O-、-S-、および-N(R^{5b1})-からなる群より選択され；R³が、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、および置換されていてもよいヘテロシクロからなる群より選択され；R^{5b1}が、水素およびアルキルからなる群より選択される化合物とを反応させる工程、ならびにb) 本発明1004の化合物を単離する工程。[本発明1074]反応させる工程が溶媒中で行われる、本発明1073の方法。[本発明1075]溶媒が、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、およびN-メチル-2-ピロリドンからなる群より選択される、本発明1074の方法。[本発明1076]反応させる工程が、約50℃～約200℃の温度で行われる、本発明1073～1075のいずれかの方法。[本発明1077]Lが、Cl、I、Br、およびOSO₂R⁶からなる群より選択される脱離基であり、R⁶がアルキル、ハロアルキル、および置換されていてもよいアリールからなる群より選択される、本発明1073～1076のいずれかの方法。

本開示のさらなる態様および利点は、部分的には以下の説明に記載されるであろうし、該説明から導かれるであろうし、または本開示の実施によって知ることができる。本開示の態様および利点は、添付の特許請求の範囲において特に指摘される要素および組み合わせによって現実化および達成されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2015/017908

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D487/04 A61K31/519
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LIM, JONGWON ET AL: "Discovery of 1-Amino-5H-pyrido[4,3-b]indol-4-carboxamide Inhibitors of Janus Kinase 2 (JAK2) for the Treatment of Myeloproliferative Disorders", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 54(20), 7334-7349 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2011, XP002738677, DOI: 10.1021/JM200909U 10.1021/JM200909U page 7339; table 3; compounds 38,40,41 -----	1-7,9, 13, 16-19, 48-77
X	WO 2013/110198 A1 (UNIV MONTREAL [CA]) 1 August 2013 (2013-08-01) page 75; compounds 40,41 ----- -/-	1-6,13, 16,18, 19,23, 48,73-77

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 April 2015

Date of mailing of the international search report

07/05/2015

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2015/017908

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2010/267709 A1 (YOUNG JONATHAN R [US] ET AL) 21 October 2010 (2010-10-21) example 37 claims 1,9,10 -----	1-7,9, 13, 16-19, 48-77
A	WO 2011/054856 A1 (GOTTWALD PORT TECH GMBH [DE]; FRANZEN HERMANN [DE]; WIESCHEMANN ARMIN) 12 May 2011 (2011-05-12) claims 1,21-27 -----	1-77
X,P	WO 2014/164596 A1 (UNIV MICHIGAN [US]) 9 October 2014 (2014-10-09) claim 1 -----	1-77
X,P	WO 2014/134232 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 4 September 2014 (2014-09-04) claim 1 -----	1-77
X,P	WO 2014/134267 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 4 September 2014 (2014-09-04) claim 1 -----	1-77

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2015/017908

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013110198 A1	01-08-2013	AU 2013212457 A1 CA 2862140 A1 CN 104144931 A EP 2807165 A1 JP 2015504902 A KR 20140121454 A US 2015011543 A1 WO 2013110198 A1	18-09-2014 01-08-2013 12-11-2014 03-12-2014 16-02-2015 15-10-2014 08-01-2015 01-08-2013
US 2010267709 A1	21-10-2010	AU 2008335761 A1 CA 2707491 A1 EP 2231143 A1 JP 5489296 B2 JP 2011506437 A US 2010267709 A1 WO 2009075830 A1	18-06-2009 18-06-2009 29-09-2010 14-05-2014 03-03-2011 21-10-2010 18-06-2009
WO 2011054856 A1	12-05-2011	DE 102009053235 A1 DK 2496510 T3 EP 2496510 A1 ES 2439547 T3 JP 2013510057 A KR 20120095894 A PT 2496510 E US 2012243966 A1 WO 2011054856 A1	19-05-2011 16-12-2013 12-09-2012 23-01-2014 21-03-2013 29-08-2012 28-11-2013 27-09-2012 12-05-2011
WO 2014164596 A1	09-10-2014	US 2014256706 A1 WO 2014164596 A1	11-09-2014 09-10-2014
WO 2014134232 A1	04-09-2014	US 2014256700 A1 WO 2014134232 A1	11-09-2014 04-09-2014
WO 2014134267 A1	04-09-2014	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/538 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/538	
C 0 7 D 471/14 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
	C 0 7 D 471/04	1 0 3 S
	A 6 1 K 31/437	
	C 0 7 D 471/14	1 0 2
	C 0 7 D 471/04	1 0 3 Z

(31)優先権主張番号 61/946,501

(32)優先日 平成26年2月28日(2014.2.28)

(33)優先権主張国 米国(US)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. J A V A

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ワン シャオメン

アメリカ合衆国 4 8 1 7 6 ミシガン州 サリーン ヨークシャー ドライブ 9 3 4 3

(72)発明者 チャオ ユジン

アメリカ合衆国 4 8 1 0 9 ミシガン州 アナーバー イースト メディカル センター ドライブ 1 5 0 0 キャンサー センター 3 3 1 1

(72)発明者 チョウ ビン

- アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー アイランド ドライブ コート 102
1 アpartment 105
- (72)発明者 アギラル アンジェロ
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー ストーン ロード 2364
- (72)発明者 リュー リュー
アメリカ合衆国 48103 ミシガン州 アナーバー スプリング リッジ コート 2358
- (72)発明者 バイ ロンチュアン
アメリカ合衆国 48108 ミシガン州 アナーバー ブレイバーン サークル 2546
- (72)発明者 マッキーチャン ドナ
アメリカ合衆国 48108 ミシガン州 アナーバー グレンコー ヒルズ ドライブ 220
8 アpartment 2
- (72)発明者 サン ダクシン
アメリカ合衆国 48103 ミシガン州 アナーバー ハニーサックル ドライブ 3342
- (72)発明者 ウェン ボー
アメリカ合衆国 48109 ミシガン州 アナーバー チャーチ ストリート 428 カレッ
ジ オブ ファーマシー
- (72)発明者 ルオ ルイジュアン
アメリカ合衆国 48109-1065 ミシガン州 アナーバー チャーチ ストリート 42
8 カレッジ オブ ファーマシー
- (72)発明者 チャオ ティン
アメリカ合衆国 48109 ミシガン州 アナーバー チャーチ ストリート 428 カレッ
ジ オブ ファーマシー
- (72)発明者 チナイヤン アルル
アメリカ合衆国 48109 ミシガン州 アナーバー イースト メディカル センター ドラ
イブ 1500
- (72)発明者 アサンガニ イルファン エイ.
アメリカ合衆国 48109 ミシガン州 アナーバー イースト メディカル センター ドラ
イブ 1500
- (72)発明者 スタッキー ジェーン
アメリカ合衆国 48430 ミシガン州 フェントン レイクブルック ドライブ 13536
- (72)発明者 マー ジェニファー リン
アメリカ合衆国 48170 ミシガン州 アナーバー ケロッグ ストリート 589
- (72)発明者 ラン スー
アメリカ合衆国 48109 ミシガン州 アナーバー イースト メディカル センター ドラ
イブ 1500 キャンサー センター 3111
- (72)発明者 フー ヤン
アメリカ合衆国 48105 ミシガン州 アナーバー バーバンク ドライブ 3451
- F ターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB04 CC08 DD10 EE03 FF02 GG04 HH04
4C065 AA04 AA05 AA18 BB04 CC06 CC09 DD02 DD04 EE02 EE03
HH01 HH06 JJ03 JJ07 KK02 KK06 LL03 LL07 PP03 PP04
PP09 PP16 PP19
4C072 MM02 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB05 CB29 NA14 ZB08 ZB11 ZB26 ZB27
ZB33 ZB35