(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2019-501222
(P2019-501222A)
(43)公表日　平成31年1月17日(2019.1.17)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
C07D 403/04	(2006.01)	C07D 403/04	CSP	4C063
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04		4C065
C07D 403/14	(2006.01)	C07D 403/14		4C086
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 401/14		
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 405/14		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 492 頁）　最終頁に続く

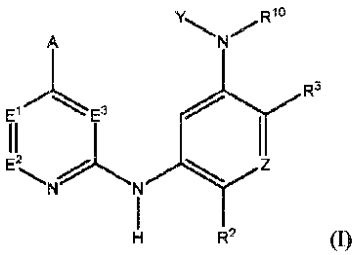
(21)出願番号　特願2018-554640 (P2018-554640)
(86)(22)出願日　平成29年1月6日 (2017.1.6)
(85)翻訳文提出日　平成30年9月6日 (2018.9.6)
(86)国際出願番号　PCT/US2017/012466
(87)国際公開番号　WO2017/120429
(87)国際公開日　平成29年7月13日 (2017.7.13)
(31)優先権主張番号　62/276,221
(32)優先日　平成28年1月7日 (2016.1.7)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/399,730
(32)優先日　平成28年9月26日 (2016.9.26)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　518242318
シーエス　ファーマテック　リミテッド
イギリス領　ケイマン諸島　ケーワイ１－１００２　グランド　ケイマン，　サウス　チャーチ　ストリート　１０３，　ハーバー　プレイス，　４ティーエイチ　フロア，　ピー．オー．ボックス　１０２４０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

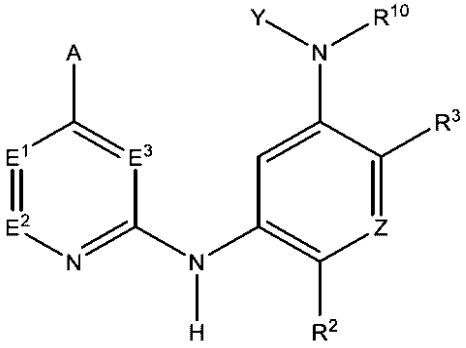
(54)【発明の名称】ＥＧＦＲチロシンキナーゼの臨床的に重要な変異体の選択的阻害薬

(57)【要約】
本発明は、式（Ｉ）もしくはその準一般的構造または種の化合物、あるいはその薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはプロドラッグ、ならびにがんなどの異常な細胞増殖性障害を処置または改善するための方法及び組成物を提供し、Ａ、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{10}、Ｅ^{1}、Ｅ^{2}、Ｅ^{3}、Ｙ、及びＺは、本明細書で定義されている通りである。本発明の化合物及び塩は、キナーゼ、特に、上皮成長因子受容体ＥＧＦＲ、及びＥＧＦＲ阻害療法による処置に対する耐性を発生させることにおいて重要である、それの特定の変異体を阻害し、がんなどの異常な細胞増殖性障害を処置または改善するのに有用である。



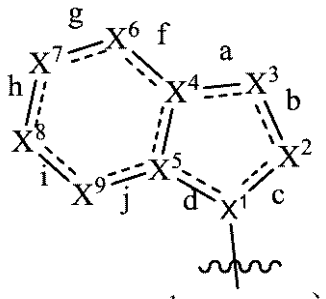
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化２８７】

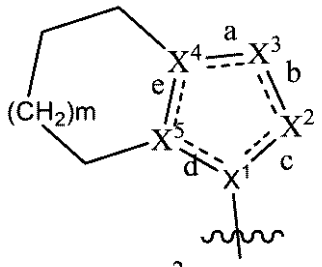


（Ｉ）、

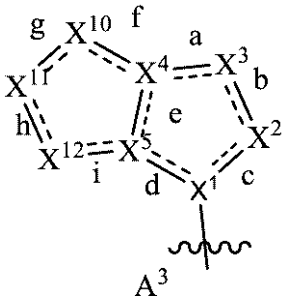
（式中、
Ａは、
【化２８８】



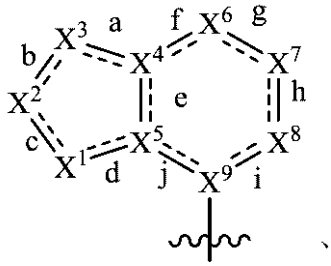
A^1、



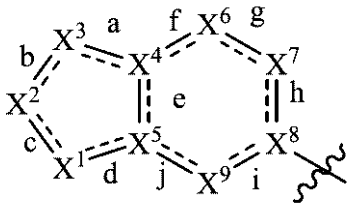
A^2、



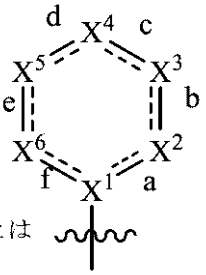
A^3



A^{4a}、



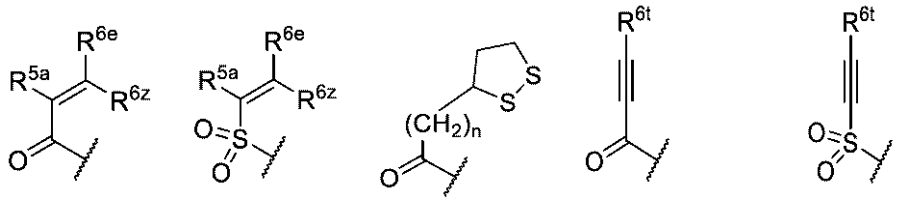
A^{4b}、または



A^5

であり、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちのいずれもが、それらに結合した２つの（形式）二重結合を有さず、
X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、ＣもしくはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝NR^{13}、$(=O)_2$、（Ｏ）（NR^{13}）、R^4、及びR^{13}からなる群より選択され、または
代わりに、X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のそれぞれは、Ｃ、ＣＨ、CR^4、$C(R^4)_2$、CR^{13}、CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｃ＝NR^{13}、Ｎ、NR^4、NR^{13}、Ｎ（Ｏ）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｓ（＝Ｏ）（＝NR^{13}）、$S(=NR^{13})_2$、及びＯからなる群より選択され、
A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^4及びX^5のそれぞれは独立して、Ｃ

またはＮであり、
X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちの少なくとも４つは、Ｃ、CR^4、または$C(R^4)_2$であり、
A^1、A^2、A^3、及びA^5では、X^1は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、
A^{4a}では、X^9は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、
A^{4b}では、X^8は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、
A^{4a}及びA^{4b}では、X^1は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、またはCR^4であり、
A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^2は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、$S(O)_x$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、Ｃ（Ｏ）、またはCR^4であり、
A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^3は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、またはCR^4であり、
A^5では、X^2、X^3、X^4、X^5、及びX^6のうちの少なくとも３つは、Ｃ、Ｃ＝Ｏ、CR^4、または$C(R^4)_2$であり、
E^1及びE^2は独立して、Ｃ－R^1またはＮであり（但し、E^1及びE^2が双方ともにＮでない）、
E^3及びＺは独立して、ＣＨまたはＮであり、
Ｙは、
【化２８９】



Y^1、Y^2、Y^3、Y^4、またはY^5

であり、
R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、
R^2は、R^{10}、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$C_{2\sim6}$アルケニル－R^7、$C_{2\sim6}$アルキニル－R^7、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－R^7、$O(CH_2)_pR^7$、$N(R^{10})C(=O)(CH_2)_pR^7$、$C(R^5)=C(R^5)(CH_2)_pR^7$、または$R^7$であり、
各R^4は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アシル－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)$－$C_{1\sim6}$アルキル－、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルオキシカルボニル－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pO$－Ｃ（＝Ｏ）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^8R^9Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－Ｎ（R^{10}）－Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pOC_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)O$－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pO$－Ｃ（＝Ｏ）－$OC_{1\sim6}$アルキル－、R^8R^9Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル－Ｎ

（R^{10}）C（＝O）O－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}（CH_2）$_p$N（R^{10}）－C（＝O）O－$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{8}R^{9}$N－$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{13}R^{13}$N－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシルN（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－$C_{1\sim6}$アシルN（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH_2）$_p$C（＝O）（N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－$C_{0\sim6}$アルキルC（＝O）N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH_2）$_p$OC（＝O）N（R^{10}）$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{8}R^{9}$NC（＝O）N（R^{10}）$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{10}SO_2$－N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－SO_2－N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH_2）$_p$S（O）$_x$$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{7}SO_2C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝O）（＝N$R^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝O）（＝N$R^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝N$R^{13}$）（＝N$R^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝N$R^{13}$）（＝N$R^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{7}$S（＝O）（＝N$R^{13}$）$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{7}$S（＝N$R^{13}$）（＝N$R^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルケニル、$R^{7}$－$C_{3\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{3\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、$R^{7}$－$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、$R^{7}$－（$CH_2$）$_p$C（＝O）－、$R^{7}$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$R^{7}$－（$CH_2$）$_p$オキシカルボニル－、－C（＝O）N$R^{8}R^{9}$、$R^{7}$－（$CH_2$）$_p$－N（$R^{10}$）－C（＝O）－、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）C（＝O）－$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^{7}$（$CH_2$）$_p$O－、$R^{7}$（$CH_2$）$_p$OC（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^{7}$（$CH_2$）$_p$N（$R^{10}$）－C（＝O）O－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^{8}R^{9}$N－C（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^{7}$－（$CH_2$）$_p$OC（＝O）N（$R^{10}$）$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^{8}R^{9}$NC（＝O）N（$R^{10}$）$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^{7}$（$CH_2$）$_p$OC（＝O）$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、$R^{7}$－（$CH_2$）$_p$C（＝O）O－、－N$R^{8}R^{9}$、－N$R^{13}R^{13}$、$R^{8}R^{9}$N－$C_{2\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）－、$R^{7}$－$C_{2\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アシル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル－N（$R^{10}$）－、$R^{8}R^{9}$N－C（＝O）－N（$R^{10}$）－、$R^{7}$－$C_{1\sim6}$アシル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$R^{10}$S（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$R^{7}SO_2$－N（$R^{10}$）－、チオ、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_x$－、$R^{7}$－（$CH_2$）$_p$S（O）$_2$－、$R^{7}SO_2$－、$C_{1\sim6}$アルキル－S（＝O）（＝N$R^{13}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝O）（＝N$R^{13}$）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝N$R^{13}$）（＝N$R^{13}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝N$R^{13}$）（＝N$R^{13}$）－、$R^{7}$S（＝O）（＝N$R^{13}$）－、$R^{7}$S（＝N$R^{13}$）（＝N$R^{13}$）－、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{6}$～$C_{12}$アリール－$C_{1}$～$C_{6}$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－C_{1}～C_{6}アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－C_{1}～C_{6}アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－C_{1}～C_{6}アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－C_{1}～C_{6}アルキル－であり、

R^{3}では、R^{5}は、H、F、CF_3、CHF_2、またはC_{1}～C_{6}アルキルであり、

Y^{1}及びY^{2}では、R^{5a}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1\sim6}$アルキル、$CF_2CH_2NR^{8}R^{9}$、$CH_2NR^{8}R^{9}$、CN、または$C_{1\sim6}$アルキルであ

り、
Y^{1}及びY^{2}では、R^{6e}は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、CF$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、またはC（R^{10}）$_{2}$R^{7}であり、
Y^{4}及びY^{5}では、R^{6t}は、C$_{1～6}$アルキル、C$_{3～6}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、C（R^{10}）$_{2}$R^{7}であり、
Y^{1}及びY^{2}では、R^{6z}は、H、F、Cl、CF$_{3}$、CHF$_{2}$、CF$_{2}$C$_{1～6}$アルキル、もしくはC$_{1～6}$アルキルであり、または
代わりに、Y^{1}及びY^{2}では、R^{6e}及びR^{6z}は、一緒になって、R^{6e}R^{6z}C＝を形成し、または
代わりに、Y^{1}及びY^{2}では、R^{6e}及びR^{6z}は、双方が結合しているsp^{2}炭素原子と共に、４～７員脂環式環を形成し、前記環原子の１つは、NR^{8}、O、S（O）$_{x}$、S（＝O）（＝NR^{8}）、P＝O、P（＝O）（OR^{8}）、OP（＝O）（OR^{8}）Oで任意に置き換えられ、かつ前記脂環式環は、ハロゲン、オキソ、OH、OR^{8}、及びNR^{8}R^{9}からなる群より選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、
R^{7}は、OH、NR^{8}R^{9}、O（CH$_{2}$）$_{q}$NR^{8}R^{9}、C$_{1～6}$アルコキシ、C$_{1～6}$アルコキシ－C$_{1～6}$アルコキシ、C$_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－S，S－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルアミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（３R）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３S）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３aR，６aR）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－b］ピロール－１（２H）－イル、Ｉ－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、４－［（２S）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルであり、これらの全ては、OH、OR^{10}、オキソ、ハロゲン、R^{10}、CH$_{2}$OR^{10}、またはCH$_{2}$NR^{8}R^{9}で任意に置換されてもよく、
R^{8}及びR^{9}は独立して、H、－CD$_{3}$、C$_{1～6}$アルキル、C$_{1～6}$ハロアルキル、C$_{3～6}$アルケニル、C$_{3～6}$ハロアルケニル、C$_{3～6}$アルキニル、C$_{3}$～C$_{6}$ハロアルキニル、C$_{3～8}$シクロアルキル、C$_{3～8}$シクロアルキル－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、C$_{3～8}$ハロシクロアルキル、C$_{3～8}$ハロシクロアルキル－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、C$_{3～8}$シクロアルケニル、C$_{3～8}$シクロアルケニル－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、C$_{3～8}$ハロシクロアルケニル、C$_{3～8}$ハロシクロアルケニル－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、C$_{1～6}$アシル、C$_{1～6}$アシル－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、C$_{6～12}$アリール、C$_{6～12}$アリール－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、または５～１２員ヘテロアリール－C$_{1}$～C$_{6}$アルキル－であり、R^{8}及びR^{9}はさらに独立して、ヒドロキシル、C$_{1～6}$アルコキシ、C$_{1～6}$ヒドロキシ

アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で置換されてもよく、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、前記複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、

各R^{11}は独立して、水素、$C_1\sim C_6$アルキル、$C_3\sim C_6$アルケニル、$C_3\sim C_6$アルキニル、$C_3\sim C_6$シクロアルキル、$C_6\sim C_{12}$アリール、４～１２員ヘテロシクリル、もしくは５～１２員ヘテロアリールであり、または、代わりに、２つのR^{11}は、それらに結合した前記ヘテロ原子（複数可）と共に、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される５～８員ヘテロシクリル環を形成し、

各R^{13}は独立して、Ｈ、－CD_3、シアノ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アシル－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)$－$C_{1\sim6}$アルキル－、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルオキシカルボニル－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pO$－$C(=O)$－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^8R^9N－$C(=O)C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－$N(R^{10})$－$C(=O)C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pOC_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pO$－$C(=O)$－$OC_{2\sim6}$アルキル－、R^8R^9N－$C(=O)OC_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル－$N(R^{10})C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})$－$C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^8R^9N－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシル$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{1\sim6}$アシル$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{0\sim6}$アルキル$C(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pOC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^8R^9NC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^{10}SO_2$－$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7$－$SO_2$－$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(O)_x$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7$－$(CH_2)_pS(O)_xC_{2\sim6}$アルキル－、$R^7SO_2C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(=O)(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル$S(=O)(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(=NR^{10})(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル$S(=NR^{10})(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7S(=O)(=NR^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7S(=NR^{13})(=NR^{13})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、－$C_{3\sim6}$アルケニル、－$C_{3\sim6}$ハロアルケニル、$R^7$－$C_{4\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{4\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、$R^7$－$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、$R^7$－$(CH_2)_pC(=O)$－、$R^7$－$C_{1\sim6}$アルキル－$C(=O)$－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－$C(=O)$－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－$C(=O)$－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(O)_x$－$C_{1\sim6}$

アルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシカルボニル、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$オキシカルボニル－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ（＝Ｏ）－、ヒドロキシル、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）ＯＣ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}ＮＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシカルボニルＣ$_{1～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－、－Ｃ$_{1～6}$アシルオキシ、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシカルボニル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{10}Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－、Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{10}）－、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルケニル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルケニル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－であり、あるいは

代わりに、２つのＲ^{4}、２つのＲ^{13}、またはＲ^{13}及びＲ^{4}は、それらに結合した原子と共に、芳香族または部分的には飽和であり得る、かつＮ、Ｏ、及びＳから選択される多くとも２つのヘテロ原子を含有し得る５～７員環を形成し、前記５～７員環は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択される置換基で任意にさらに置換され、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｎ＝１、２、または３であり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

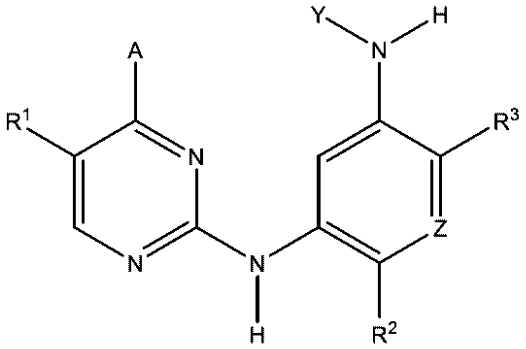
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ。

【請求項２】

前記化合物が、式（ＩＢ）：

【化２９０】

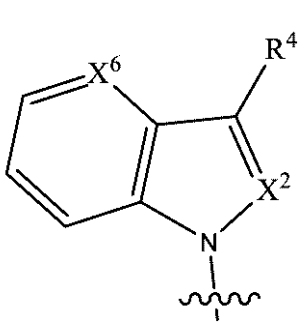
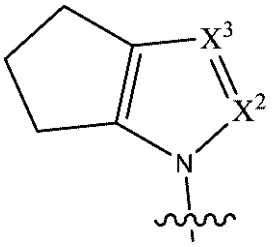
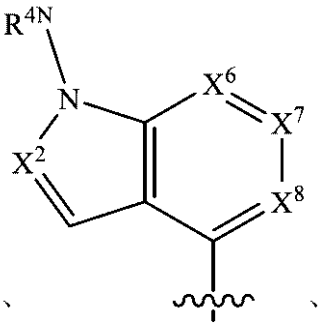


（ＩＢ）

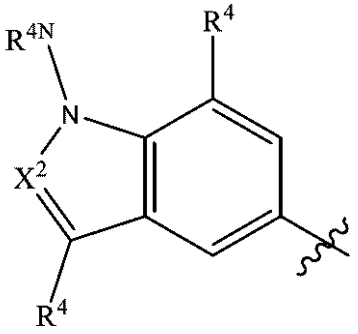
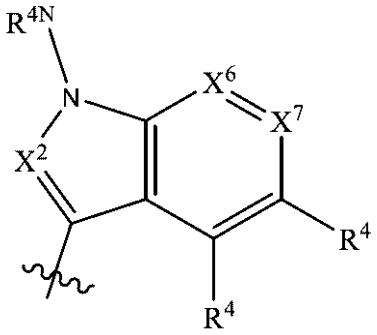
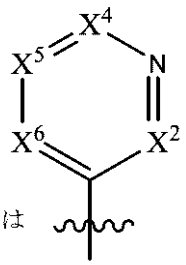
（式中、

Ａは、

【化２９１】


、

、

、

A^{1a} A^{2a} $A^{4a'}$


、

、または


$A^{4b'}$ A^{1b} A^{5a}

であり、

Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、及びＸ^{8}のそれぞれは独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、及びＸ^{8}のうちの多くとも２つは、Ｎであり、

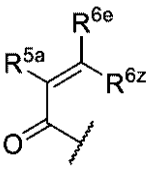
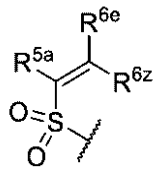
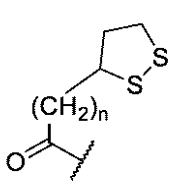
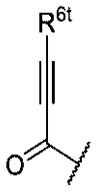
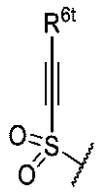
Ｘ^{10}及びＸ^{12}のそれぞれは独立して、Ｓ、Ｎ、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{10}及びＸ^{12}のうちの少なくとも１つは、Ｓであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｙは、

【化２９２】


、

、

、

、または


Y^{1} Y^{2} Y^{3} Y^{4} Y^{5}

であり、

Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、エテニル、エチニル、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、－ＣＨＯ、－ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯ$_{2}$Ｍｅ、－ＣＯＮＨＭｅ、－ＣＯＮＭｅ$_{2}$、及びシアノから選択され、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$

アルキル－R^7、－O（CH_2）$_p$$R^7$、－N（$R^{10}$）C（＝O）（$CH_2$）$_p$$R^7$、または$R^7$であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、－カルボキシ－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1～6}$アルキル－、－$C_{2～6}$アルケニル、－$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_p$C（＝O）－、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1～6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1～6}$アシル－N（R^{10}）－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、（$C_{1～6}$アルキル）SO_2－、またはR^7SO_2－であり、

R^{4N}は、H、－CD_3、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、または－CH_2C（＝O）NR^8R^9であり、

Y^1及びY^2では、R^{5a}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1～6}$アルキル、$CF_2CH_2NR^8R^9$、$CH_2NR^8R^9$、CN、または$C_{1～6}$アルキルであり、

Y^1及びY^2では、R^{6e}は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（CH_2）$_m$$CHR^{10}R^7$、$CF_2$（$CH_2$）$_m$$CHR^{10}R^7$、または$C（R^{10}）_2R^7$であり、

Y^4及びY^5では、R^{6t}は、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、（CH_2）$_m$$CHR^{10}R^7$、$C（R^{10}）_2R^7$であり、

Y^1及びY^2では、R^{6z}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{1～6}$アルキルであり、または

代わりに、Y^1及びY^2では、R^{6e}及びR^{6z}は、一緒になって、＝$CR^{6e'}R^{6z'}$（アレン）を形成し（式中、$R^{6e'}$は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（CH_2）$_m$$CHR^{10}R^7$、$CF_2$（$CH_2$）$_m$$CHR^{10}R^7$、もしくはC（$R^{10}$）$_2R^7$であり、$R^{6z'}$は、H、F、Cl、$CF_3$、$CHF_2$、$CF_2C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{1～6}$アルキルである）、または

代わりに、Y^1及びY^2では、R^{6e}及びR^{6z}は、双方が結合しているsp^2炭素原子と共に、４～７員脂環式環を形成し、前記環原子の１つは、NR^8、O、S（O）$_x$、S（＝O）（＝NR^8）、P＝O、P（＝O）（OR^8）、OP（＝O）（OR^8）Oで任意に置き換えられ、かつ前記脂環式環は、ハロゲン、オキソ、OH、OR^8、及びNR^8R^9からなる群より選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_q$$NR^8R^9$、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－Ｓ，Ｓ－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルアミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、Ｉ－メチル－１，２，３，６－テトラヒド

ロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルであり、これらの全ては、ＯＨ、OR^{10}、オキソ、ハロゲン、R^{10}、CH_2OR^{10}、または$CH_2NR^8R^9$で任意に置換されてもよく、

R^8及びR^9はそれぞれ独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、－（$C_{1\sim3}$アルキル）－（$C_{3\sim8}$シクロアルキル）、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルであり、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

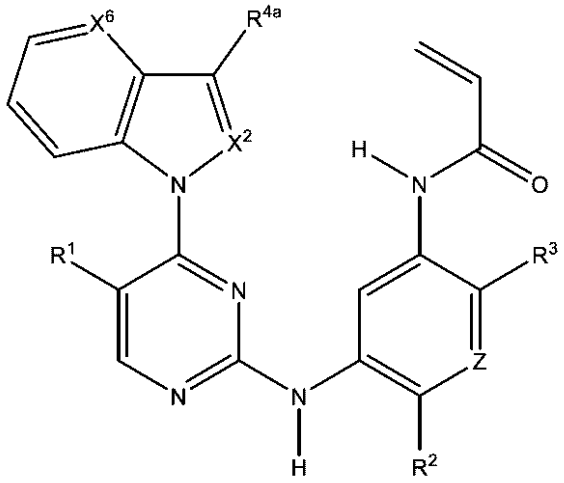
ｘ＝０、１、または２である）

の構造を有する、請求項１に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３】

前記化合物が、式（ＩＩＩＢ）：

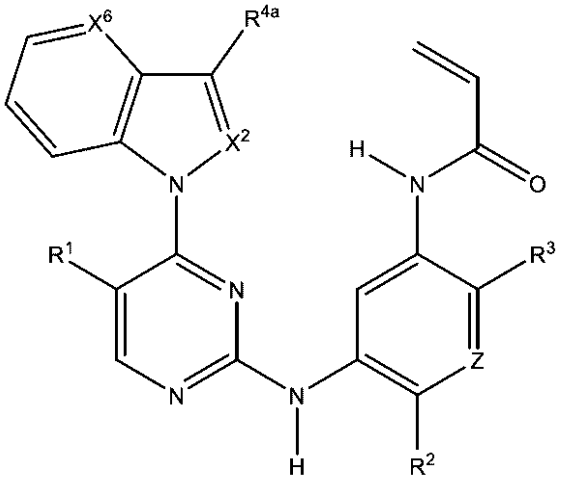
【化２９３】



（ＩＩＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、またはＮであり、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}またはＮ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｒ^{7}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4a}は、シアノ、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、ＯＨ、ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、シクロプロピル、単環式もしくは二環式Ｃ$_{4\sim8}$シクロアルキル、（Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル）－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

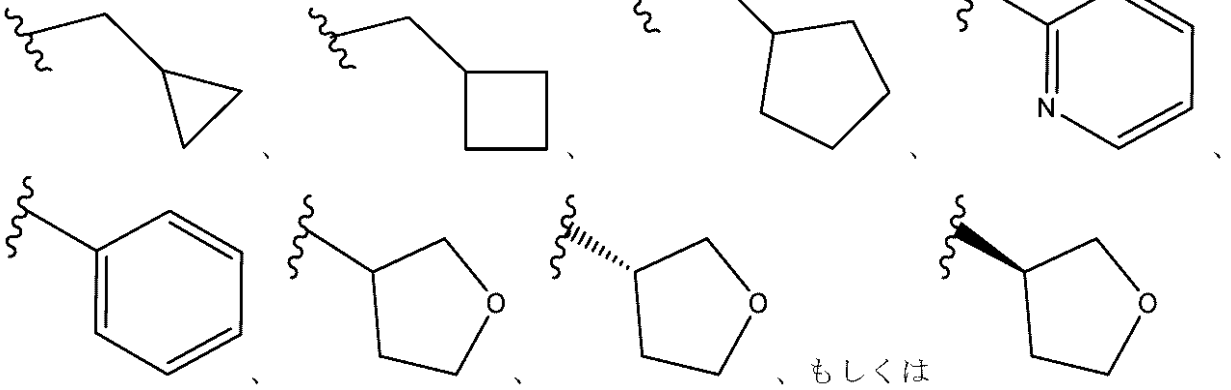
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４である）
の構造を有する、請求項２に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項４】
ＺがＮであり、かつ
R^2が、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、またはシクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシである、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
前記化合物が、構造式（ＩＶＢ）：
【化２９４】



（ＩＶＢ）、

（式中、
X^2は、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、またはＮであり、
X^6は、ＣR^4またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、－ＣＦ$_3$、またはシアノから選択され、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（R^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^4は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4a}は独立して、シアノ、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^8R^9、－ＮR^8R^9、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ－、（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）ＳＯ$_2$－、またはR^7ＳＯ$_2$－であり、
R^7は、－ＯＨまたは－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ

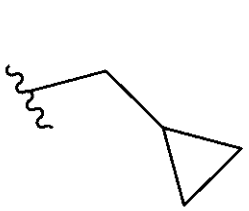
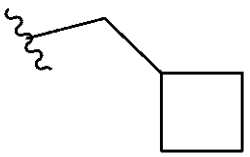
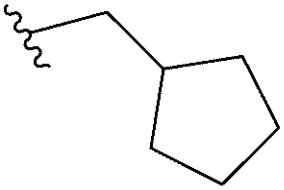
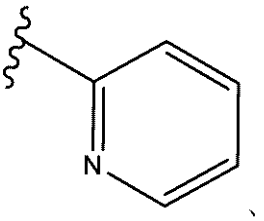
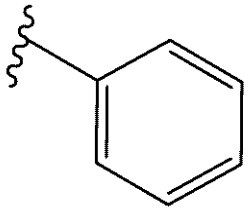
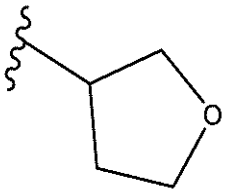
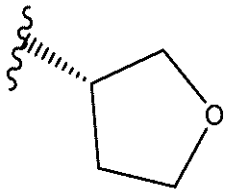
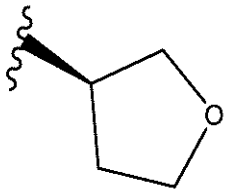
$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルであり、
ｑ＝２、３、または４である）
を有する、請求項３に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項６】
X^2が、ＣＨ、CCH_3、もしくはＮであり、
X^6が、ＣＨ、CCH_3、もしくはＮであり、
Ｚが、ＣＨもしくはＮであり、
R^1が、水素、メチル、もしくはクロロであり、
R^2が、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、もしくはイソプロポキシであり、
R^3が、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、
【化２９５】



、もしくは
であり、または
代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}が独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
X^2が、ＣＨまたはＮであり、
X^6が、ＣＨまたはＮであり、
Ｚが、ＣＨまたはＮであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、$-OCH_2CHF_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

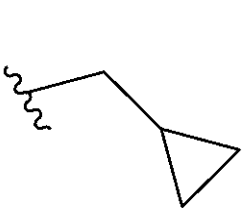
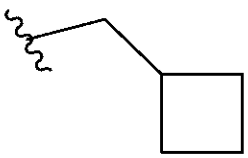
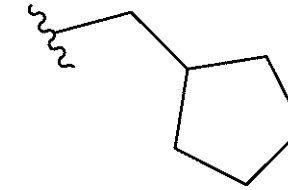
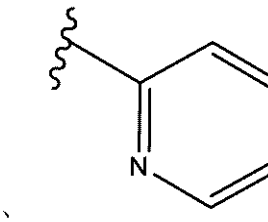
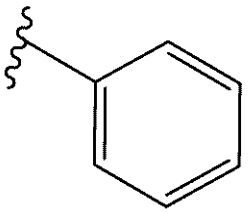
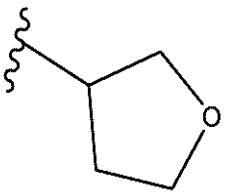
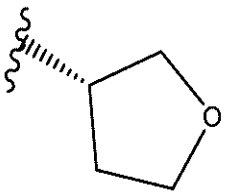
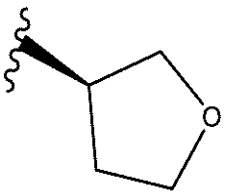
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化２９６】

 、  、  、  、  、  、  、  、もしくは

であり、または
代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項５に記載の化合物。
【請求項８】
X^2が、Nであり、
X^6が、CH、CCH_3、またはNであり、
Zが、CHまたはNであり、
R^1が、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化２９７】

 、  、  、  、  、  、  、  、もしくは

であり、または

代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}が独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}が、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項５に記載の化合物。

【請求項９】

X^2が、Nであり、

X^6が、CHまたはNであり、

Zが、CHまたはNであり、

R^1が、水素であり、

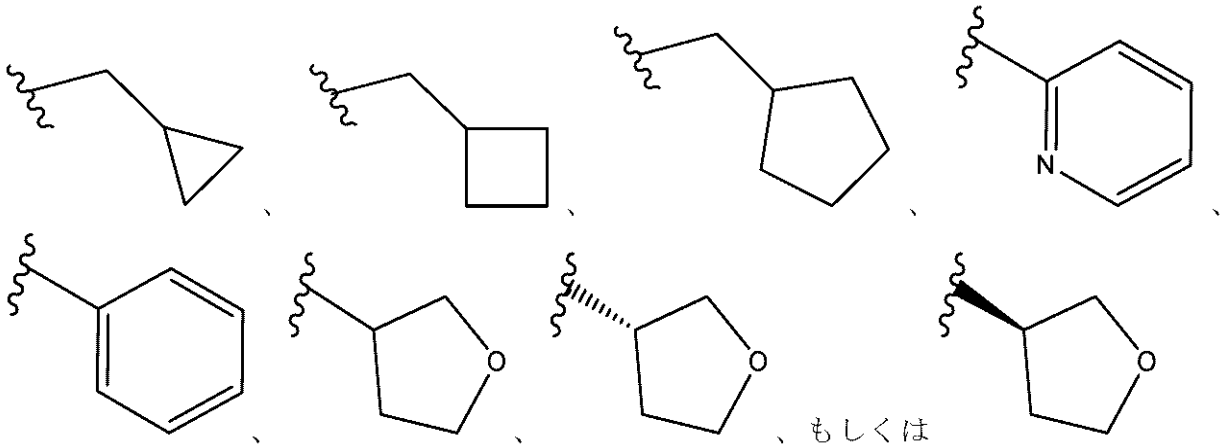
R^2が、$-OCH_2CHF_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}が、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9が独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化２９８】



であり、または

代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}が独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項５に記載の化合物。

【請求項１０】

X^2が、NまたはCHであり、

X^6が、CHであり、

Zが、CHであり、

R^1が、水素であり、

R^2が、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

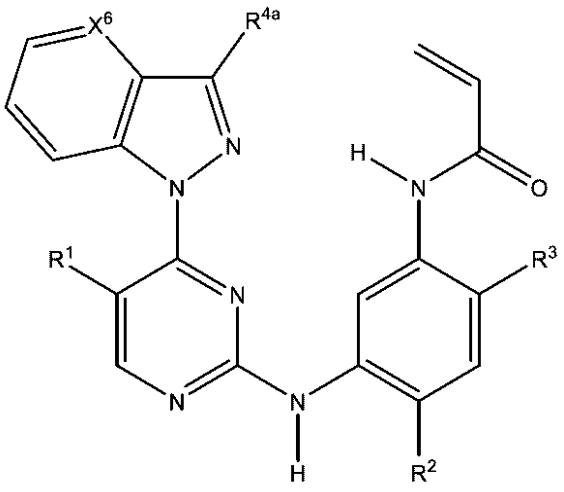
R^3が、$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}が、$-CH_2OH$、$-CH(OH)(CH_3)$、$-C(OH)(CH_3)_2$、$-CH(OH)(CH_2CH_3)$、$-C(OH)(CH_2CH_3)_2$、または$-C(OH)(CH_3)(CH_2CH_3)$であり、

各R^{10}が独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請

求項５に記載の化合物。
【請求項１１】
X^2が、ＮまたはＣＨであり、
X^6が、ＣＨであり、
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－CH_2OH、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_3）、または－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）$_2$であり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項５に記載の化合物。
【請求項１２】
X^2が、ＮまたはＣＨであり、
X^6が、ＣＨ、CCH_3、またはＮであり、
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項５に記載の化合物。
【請求項１３】
X^2が、ＮまたはＣＨであり、
X^6が、ＮまたはＣＨであり、
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項５に記載の化合物。
【請求項１４】
R^2が、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシである、請求項５に記載の化合物。
【請求項１５】
前記化合物が、構造式（ＶＢ）：

【化２９９】



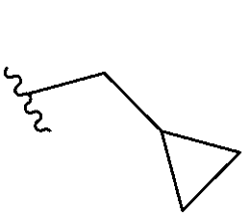
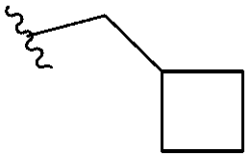
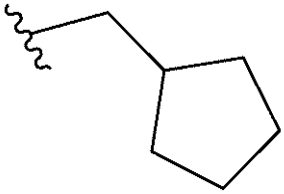
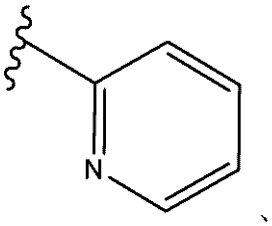
（ＶＢ）、

（式中、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、または－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4a}は、シアノ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1～3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、シクロプロピル、単環式もしくは二環式Ｃ$_{4～8}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－（Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1～6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）を有する、請求項３に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

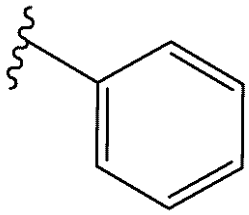
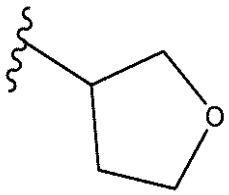
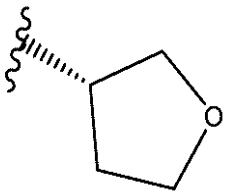
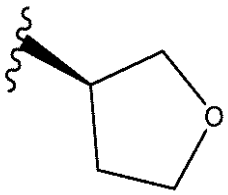
【請求項１６】
Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＣＨ$_{3}$、またはＮであり、
Ｒ^{1}が、水素、メチル、またはクロロであり、

R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化３００】

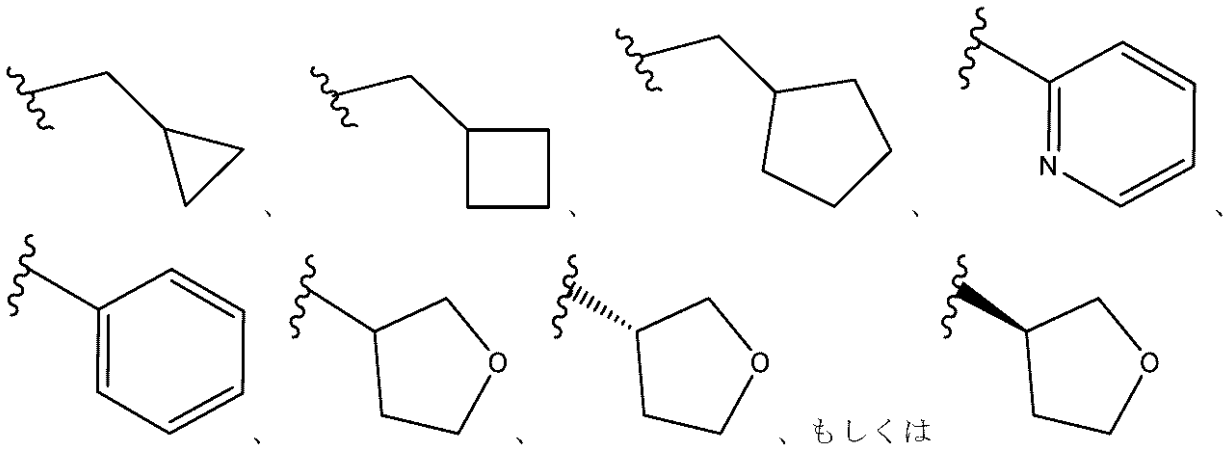
 、  、  、  、

【化３０１】

 、  、  、もしくは 

であり、または
代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}が、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１７】
X^6が、CHまたはNであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化３０２】



であり、または

代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１８】

X^6が、ＣＨであり、

R^1が、水素、メチル、またはクロロであり、

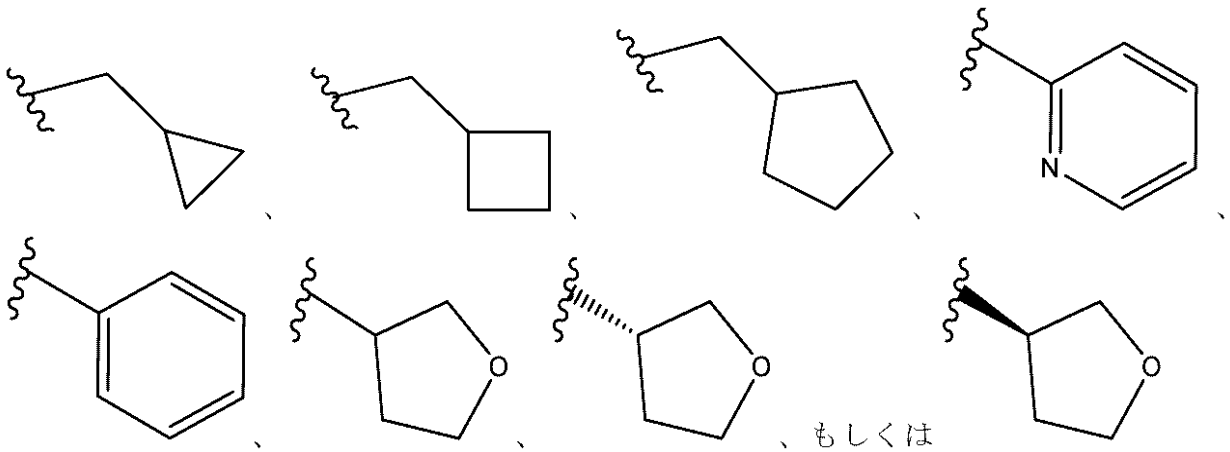
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}が、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）$CH(CH_3)_2$、

【化３０３】

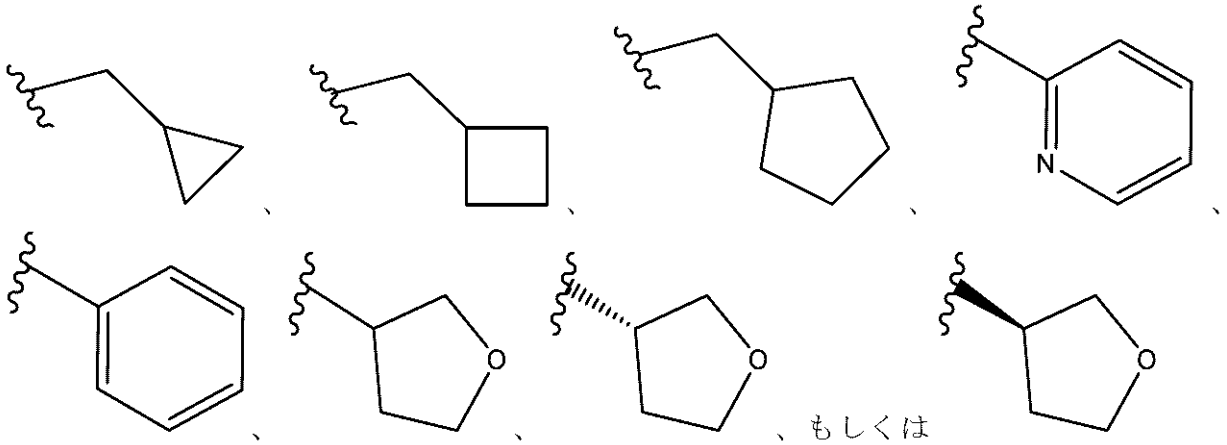


であり、または

代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

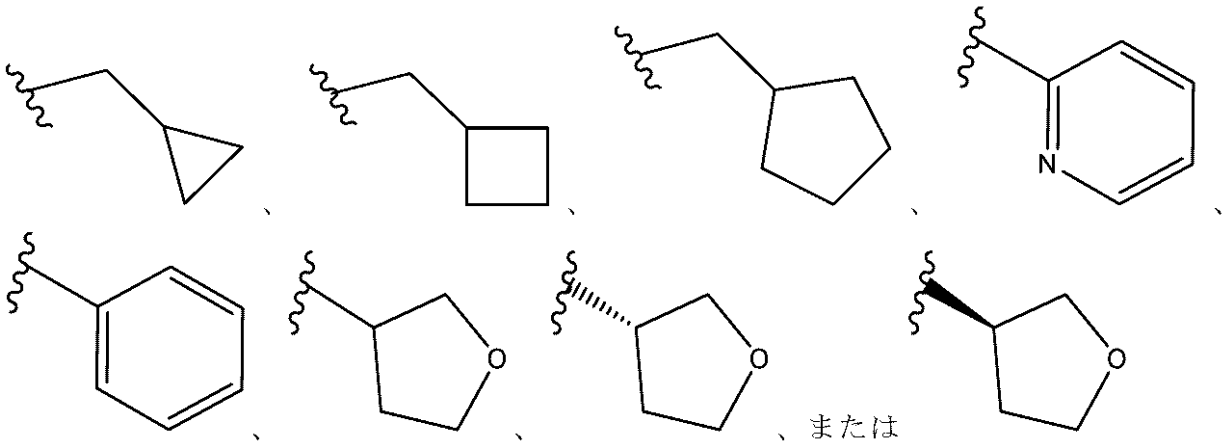
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ

原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項１５に記載の化合物。
【請求項１９】
X^6が、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）$CH(CH_3)_2$、
【化３０４】


、もしくは
であり、または
代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２０】
X^6が、Ｎであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２１】
X^6が、Ｎであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２２】
X^6が、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－CH_2OH、－CH（OH）（CH_3）、－C（OH）（CH_3）$_2$、－CH（OH）（CH_2CH_3）、－C（OH）（CH_2CH_3）$_2$、または－C（OH）（CH_3）（CH_2CH_3）であり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２３】
X^6が、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－CH_2OH、－CH（OH）（CH_3）、または－C（OH）（CH_3）$_2$であり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１５に記載の化合物。
【請求項２４】
R^2が、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項５または１５に記載の化合物。
【請求項２５】
R^3が、－N（CH_3）CH_2CH_2N（R^{10}）$_2$である、請求項３～２４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２６】
R^3が、－N（CH_3）CH_2CH_2N（CH_3）$_2$である、請求項３～２５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２７】
R^{10}が、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項３～２６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２８】
R^{4a}が、－NR^8R^9または－C（＝O）NR^8R^9である、請求項５または１５に記載の化合物。
【請求項２９】
R^{4a}が、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキルである、請求項５または１５に記載の化合物。
【請求項３０】
R^8及びR^9が独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）CH（CH_3）$_2$、

【化３０５】



、または

である、請求項５または１５の化合物。

【請求項３１】

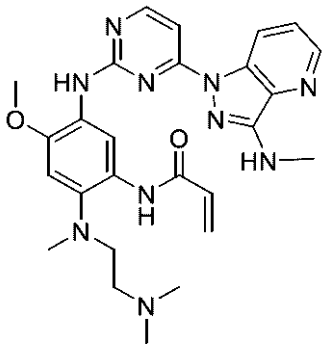
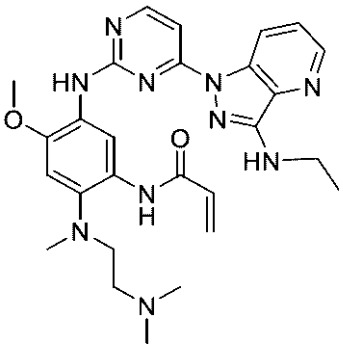
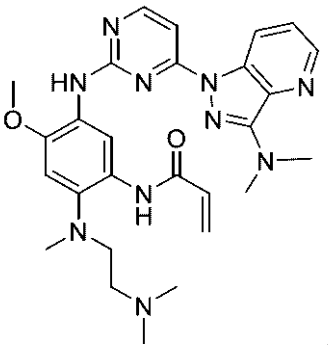
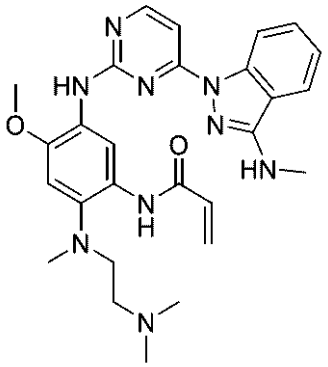
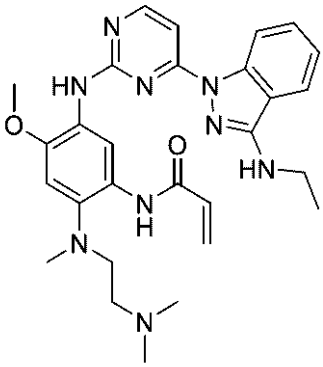
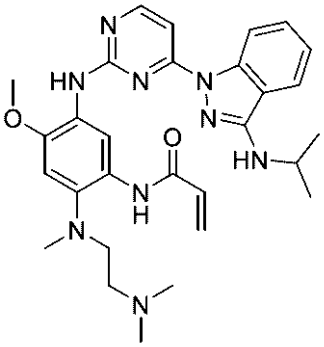
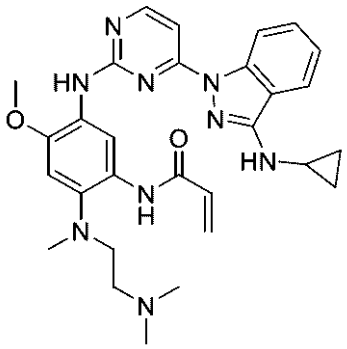
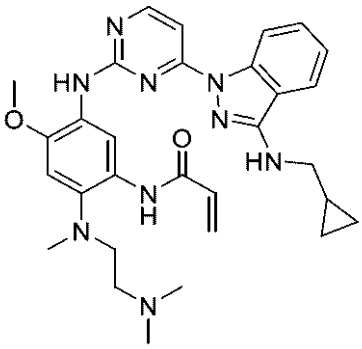
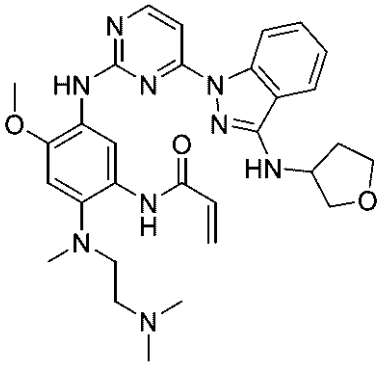
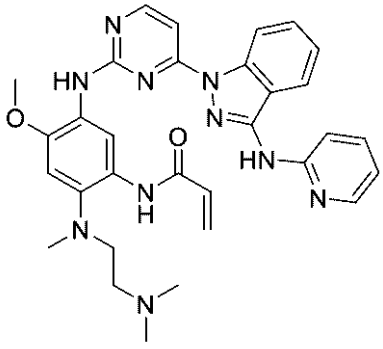
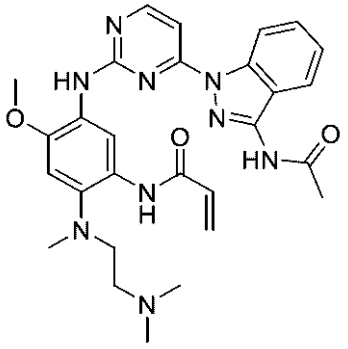
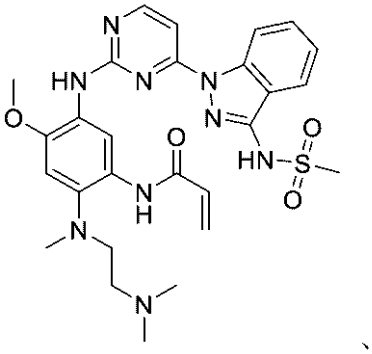
Ｒ^{8}及びＲ^{9}が独立して、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはイソプロピルである、請求項３～３０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項３２】

Ｘ^{6}が、Ｎ、ＣＨ、またはＣ（ＣＨ$_{3}$）である、請求項５または１５に記載の化合物。

【請求項３３】

【化３０６】

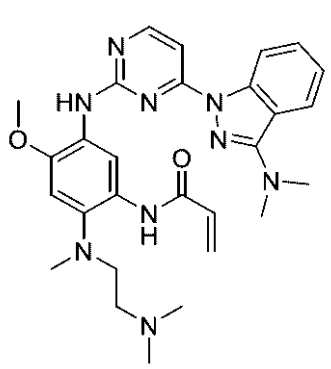
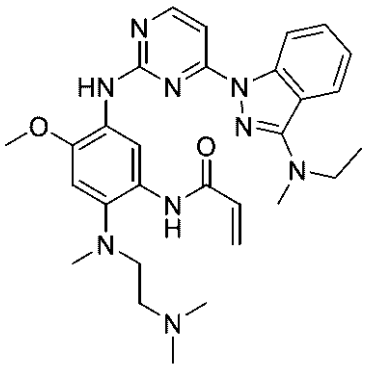
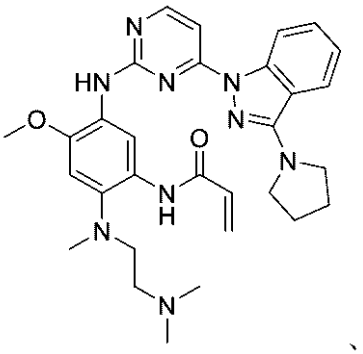
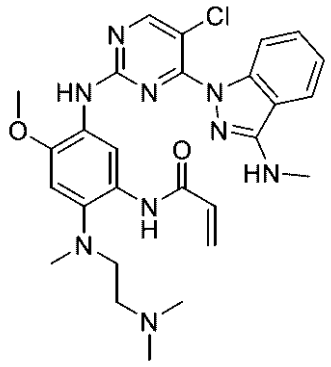
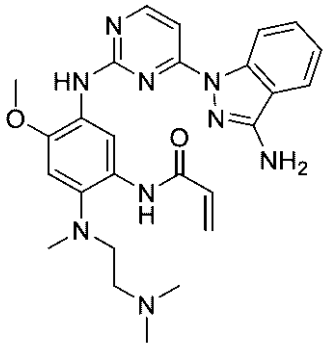
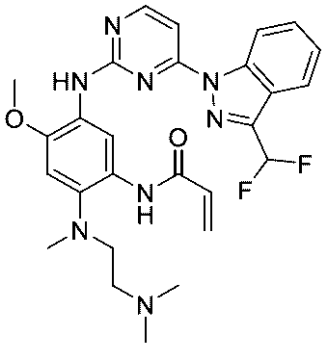
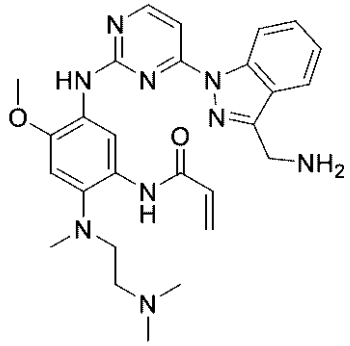
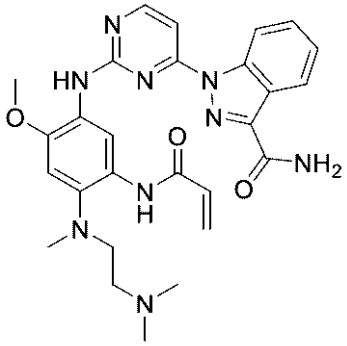
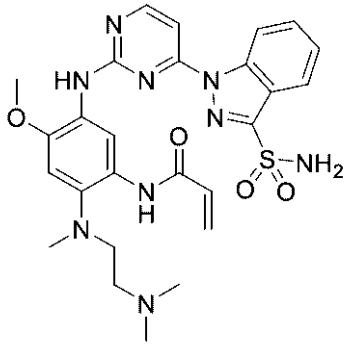
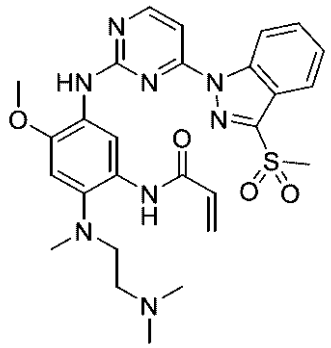
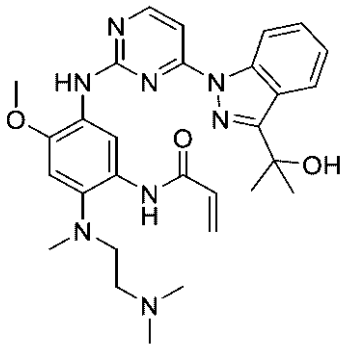
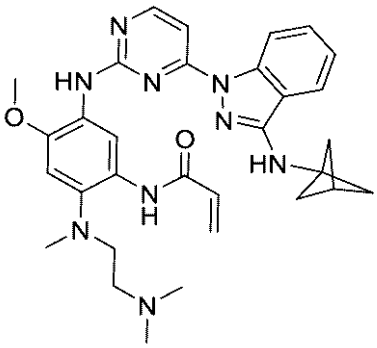

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化３０７】

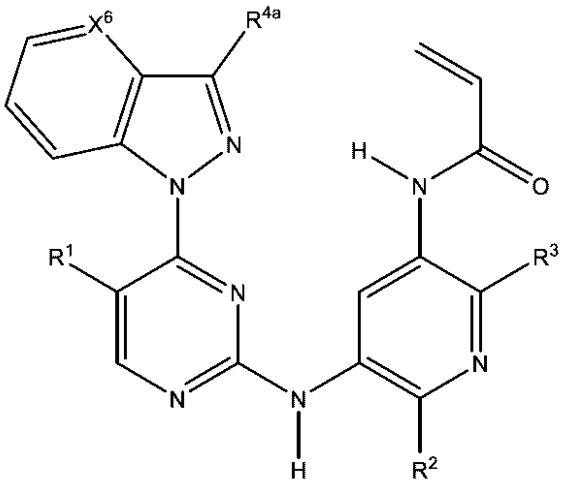

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、または

から選択される、請求項１５に記載の化合物。

【請求項３４】

前記化合物が、構造式（ＶＩＢ）：

【化３０８】



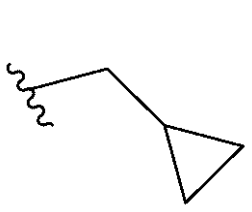
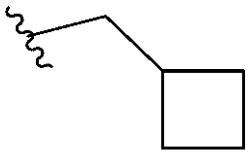
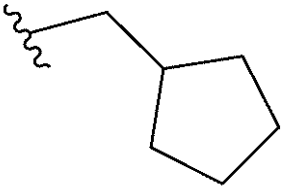
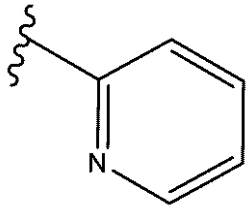
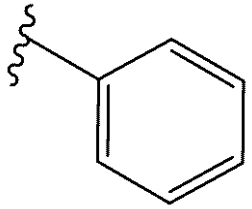
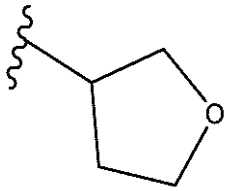
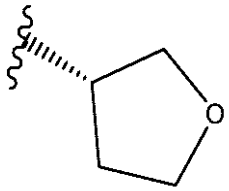
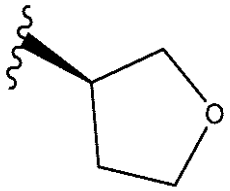
（ＶＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはイソプロピルであり、
Ｒ^{4a}は、シアノ、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）を有する、請求項３に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項３５】
Ｘ^{6}が、ＣＨ、ＣＣＨ$_{3}$、またはＮであり、
Ｒ^{1}が、水素、メチル、またはクロロであり、
Ｒ^{2}が、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}が、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}が、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化３０９】

 、  、  、  、  、  、  、もしくは 

であり、または

代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}が、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３６】

X^6が、CHまたはNであり、

R^1が、水素であり、

R^2が、－OCH_2CHF_2、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}が、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ

各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３７】

X^6が、CHであり、

R^1が、水素であり、

R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}が、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、もしくは－C（＝O）$CH(CH_3)_2$であり、または

代わりに、R^8及びR^9が、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３８】

X^6が、ＣＨであり、

R^1が、水素であり、

R^2が、$-OCH_2CHF_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}が、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9が独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ

各R^{10}が独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項３４に記載の化合物。

【請求項３９】

R^2が、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、またはエトキシである、請求項３４に記載の化合物。

【請求項４０】

R^3が、$-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項３４～３９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４１】

R^{10}が、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、またはイソプロピルである、請求項３４～４０のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４２】

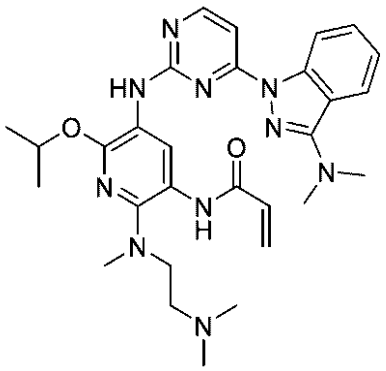
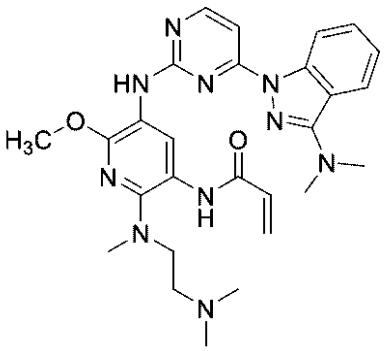
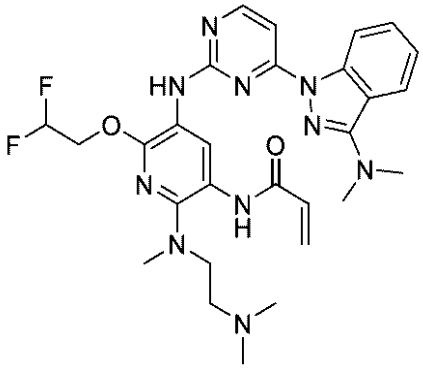
R^{4a}が、$-NR^8R^9$である、請求項３４～４１のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項４３】

R^8及びR^9が、独立して、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項３４に記載の化合物。

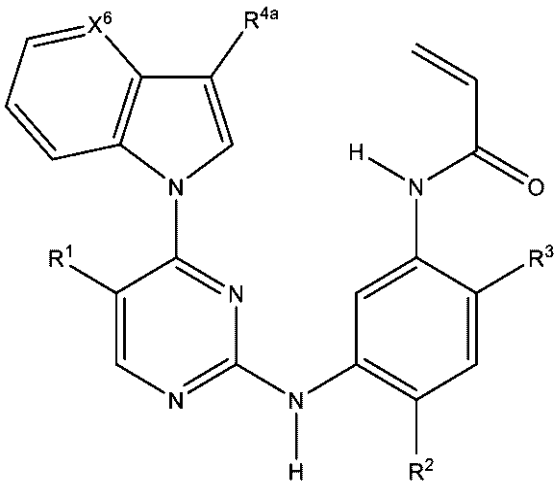
【請求項４４】

【化３１０】


、

、または


から選択される、請求項３４に記載の化合物。

【請求項４５】
前記化合物が、構造式（ＶＩＩＢ）：
【化３１１】

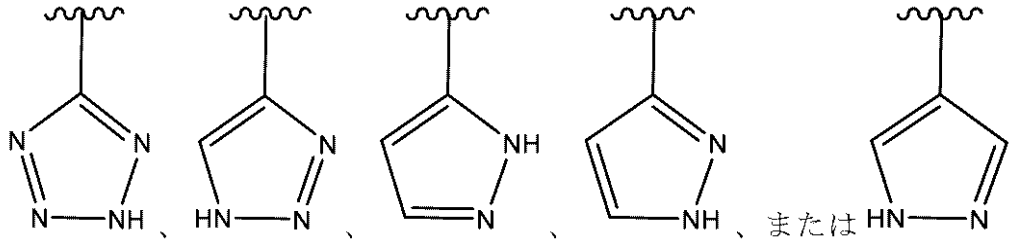


（ＶＩＩＢ）、

（式中、
X^6は、CR^4またはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル$-NR^{10}R^{10}$であり、
R^4は、Ｈ、シアノ、ハロ、$-C_{1\sim6}$アルキル、または$-C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4a}は、シアノ、ハロ、$C_{1\sim6}$アシル−、$-C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、ピラゾール、１２３−トリアゾール、テトラゾール、$-C(=O)OH$、$-C(=O)CH_2OH$、$-C(=O)NR^8R^9$、$-CH_2NR^8R^9$、$-NR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アシル$-N(R^{10})-$、$(C_{1\sim3}$アルキル$)SO_2NH-$、$R^{10}SO_2-$、またはR^7SO_2-であり、
R^7は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル−（$C_{1\sim3}$アルキル）−、C_1〜C_6アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５〜６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1〜C_6アルキルである）を有する、請求項３に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項４６】
X^6が、ＣＨであり、
R^1が、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2が、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロ

プロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、または－C（＝O）$CH(CH_3)_2$であり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４７】
X^6が、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、または－C（＝O）$CH(CH_3)_2$であり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４８】
X^6が、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、R^7SO_2－であり、
R^7が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}が、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項４５に記載の化合物。
【請求項４９】
X^6が、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、R^7SO_2－であり、
R^7が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項４５に記載の化合物。
【請求項５０】
X^6が、N、CH、またはCCH_3であり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、

【化３１２】



であり、かつ

各Ｒ^{10}が独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項４５に記載の化合物。

【請求項５１】

Ｘ^{6}が、ＮまたはＣＨであり、

Ｒ^{1}が、水素であり、

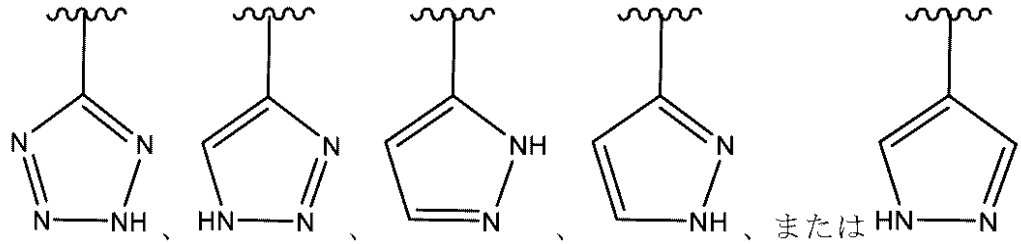
Ｒ^{2}が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}が、Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{3}が、Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}が、

【化３１３】



であり、かつ

各Ｒ^{10}が独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項４５に記載の化合物。

【請求項５２】

Ｒ^{2}が、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシである、請求項４５に記載の化合物。

【請求項５３】

Ｒ^{3}が、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である、請求項４５～５２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５４】

Ｒ^{10}が、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはイソプロピルである、請求項４５～５２のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項５５】

Ｒ^{4a}が、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^9，－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}またはＲ^{7}ＳＯ$_2$－である、請求項４５に記載の化合物。

【請求項５６】

Ｒ^{4a}が、シアノ、ハロ、Ｃ$_{1～6}$アシル－、－Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルキル、または－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルである、請求項４５に記載の化合物。

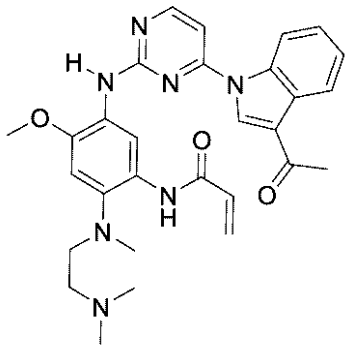
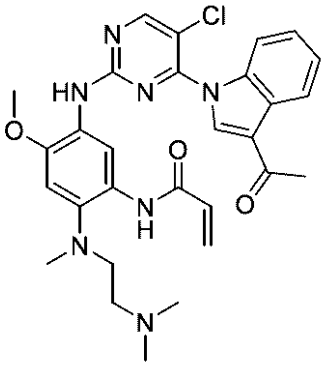
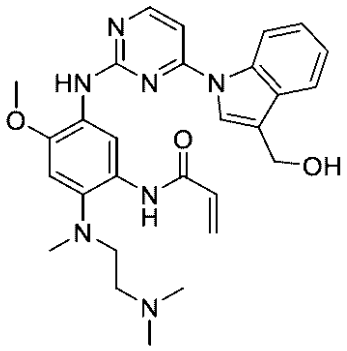
【請求項５７】

Ｒ^{4a}が、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$である、請求項４５に記載の化合物。

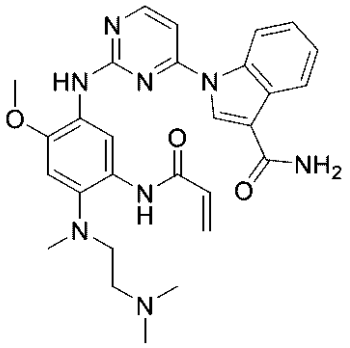
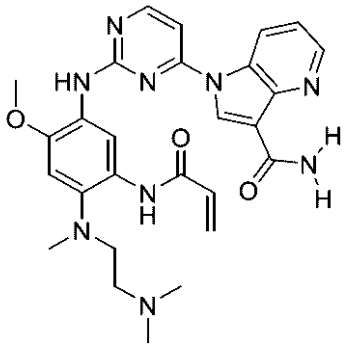
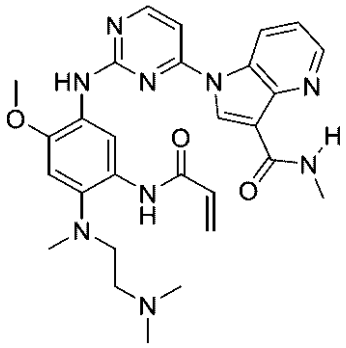
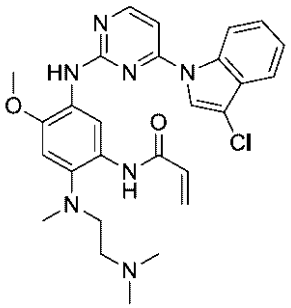
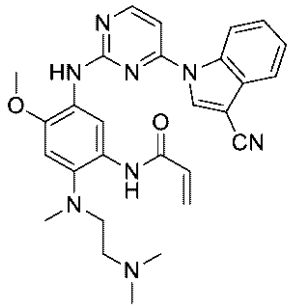
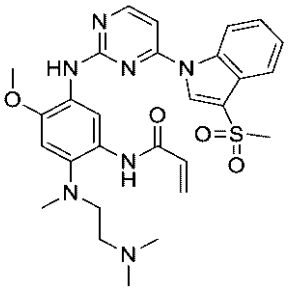
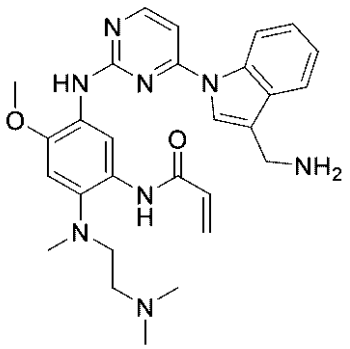
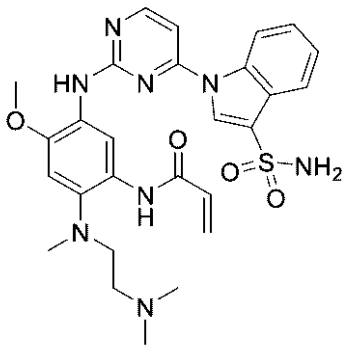
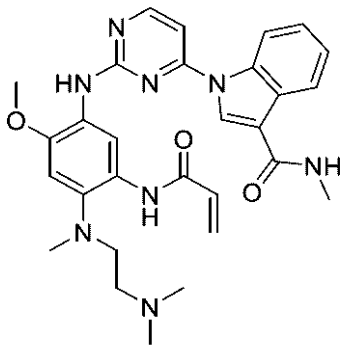
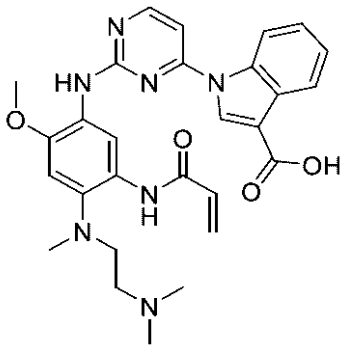
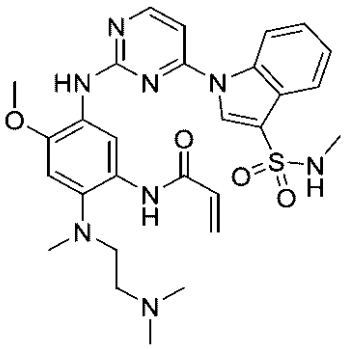
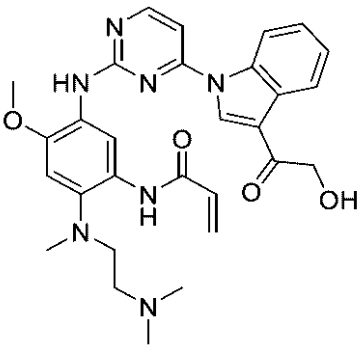
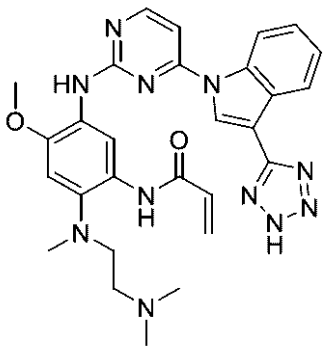
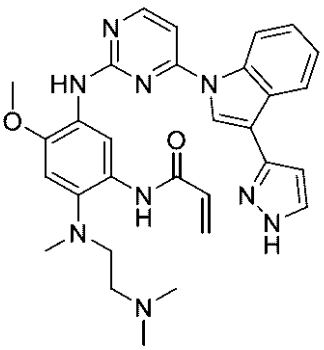
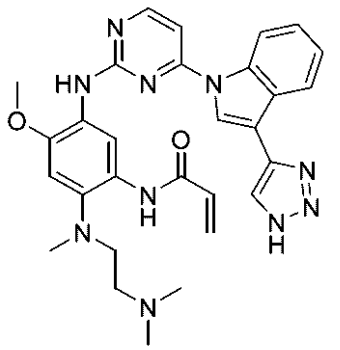
【請求項５８】

Ｒ^{8}及びＲ^{9}が独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項４５に記載の化合物。

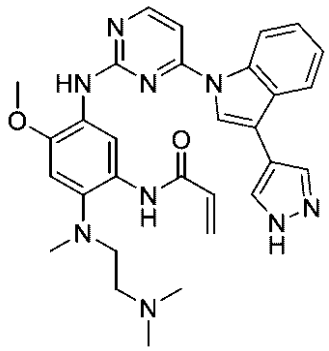
【請求項５９】
【化３１４】


、

、

、

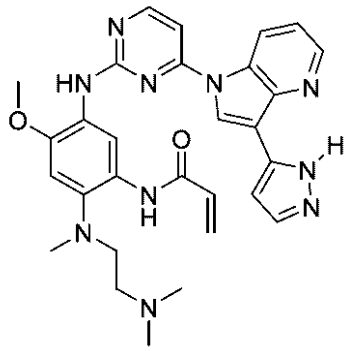
【化３１５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化３１６】



、または

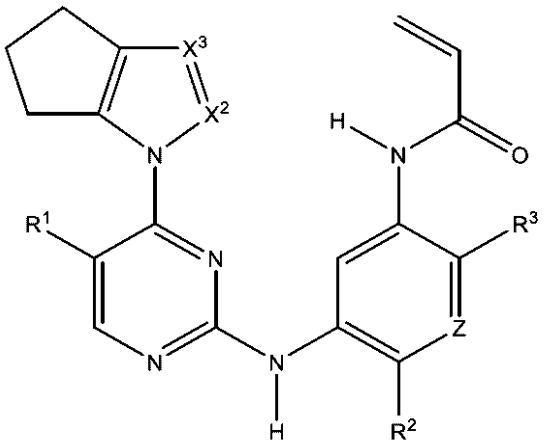


から選択される、請求項４５に記載の化合物。

【請求項６０】

前記化合物が、式（ＶＩＩＩＢ）：

【化３１７】



（ＶＩＩＩＢ）

（式中、

X^2及びX^3はそれぞれ独立して、CR^4またはＮであり、X^2及びX^3の一方がＮであり、他方がCR^4であり、

Ｚが、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－R^7、$O(CH_2)_pR^7$、$N(R^{10})C(=O)(CH_2)_pR^7$、または$R^7$であり、

各R^4は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)$－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^7は、ＯＨ、NR^8R^9、$O(CH_2)_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、あるいは

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

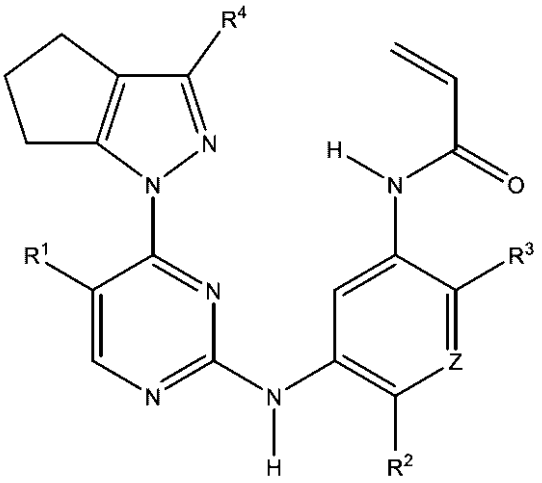
ｘ＝０、１、または２である）

の構造を有する、請求項２に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項６１】

前記化合物が、式（ＩＸＢ）：

【化３１８】



（ＩＸＢ）

（式中、

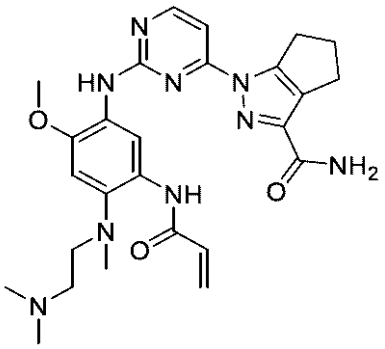
Ｚが、ＣＨまたはＮであり、

R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－ＯＣ

H_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、
R^4は、H、シアノ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、－C（＝O）NR^8R^9、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、（$C_{1\sim3}$アルキル）SO_2NH－、またはR^7SO_2－であり、
R^7が、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、C_1～C_6アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、または$C_{1\sim6}$アルキルであり、あるいは
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}は、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）
の構造を有する、請求項６０に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項６２】
ZがCHである、請求項６１に記載の化合物。
【請求項６３】
R^2が、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項６１または６２に記載の化合物。
【請求項６４】
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項６１～６３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６５】
R^{10}が、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項６１～６４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６６】
R^4が、－C（＝O）NR^8R^9、－NR^8R^9、またはR^7SO_2－である、請求項６１～６５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６７】
R^8及びR^9が独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項６１～６６のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項６８】
前記化合物が、

【化３１９】

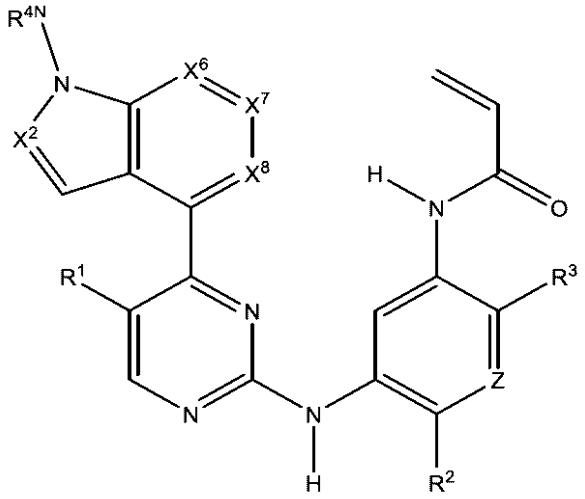


である、請求項６１に記載の化合物。

【請求項６９】

前記化合物が、式（ＸＩＩＩＢ）：

【化３２０】



（ＸＩＩＩＢ）

（式中、

X^2、X^6、X^7、及びX^8のそれぞれは独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^6、X^7、及びX^8のうちの多くとも２つは、Ｎであり、

Ｚが、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

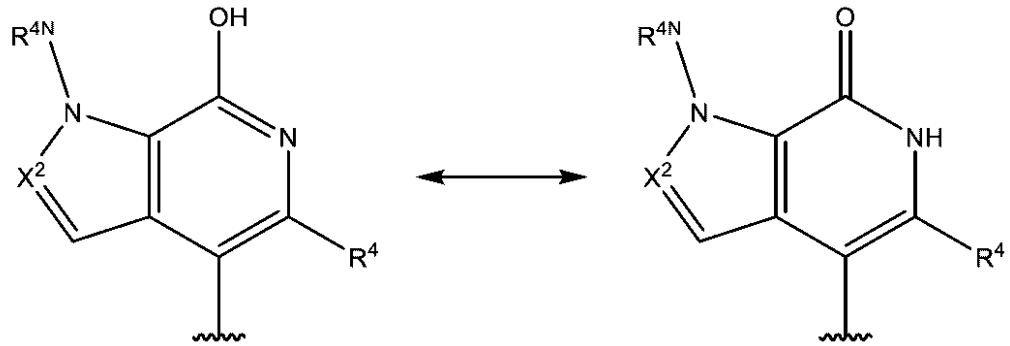
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、Ｏ（CH_2）$_pR^7$、Ｎ（R^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_p$Ｃ（＝Ｏ）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、－ＯＣＤ３、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

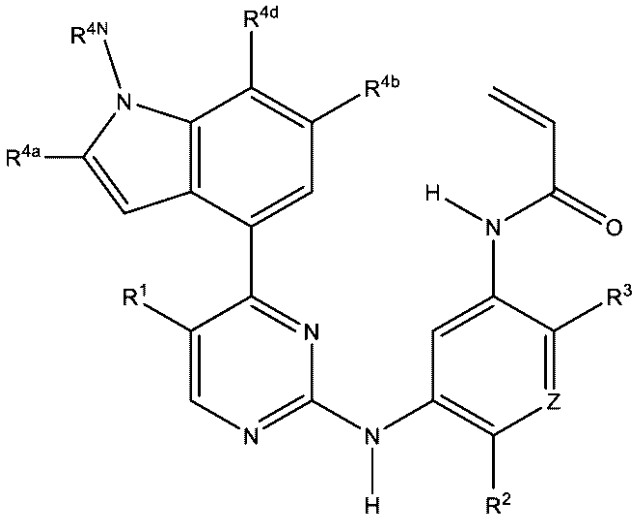
R^{4N}は、Ｈ、－CD_3、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり

、
X^6がC－OHであり、X^7がNであり、かつX^8がCR^4である時、X^2を含有する二環式環は、
【化３２１】



の間で互変異性化することができ、
R^7は、OH、NR^8R^9、$O(CH_2)_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S(O)$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、あるいは
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}は、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の構造を有する、請求項２に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項７０】
前記化合物が、式（ＸＩＶＢ）：

【化３２２】



（ＸＩＶＢ）

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4b}及びＲ^{4d}の一方は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、他方はＨであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の構造を有する、請求項６９に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項７１】
Ｚが、ＣＨであり、
Ｒ^{1}が、水素、メチル、またはクロロであり、
Ｒ^{2}が、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}が、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}が、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}が、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

R^{4d}が、Hであり、
R^{4N}が、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9が独立して、H、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのR^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項７０に記載の化合物。

【請求項７２】
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素またはクロロであり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4b}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4d}が、Ｈであり、
R^{4N}が、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項７０に記載の化合物。

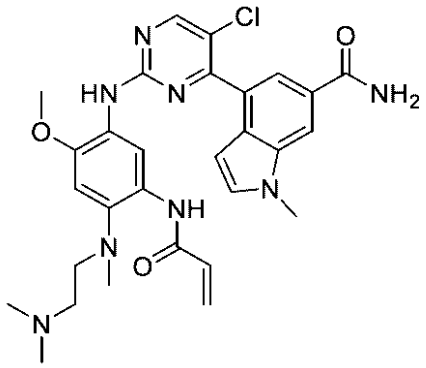
【請求項７３】
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4d}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4b}が、Ｈであり、
R^{4N}が、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈまたはメチルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項７０に記載の化合物。

【請求項７４】
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4d}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4b}が、Ｈであり、
R^{4N}が、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈまたはメチルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項７０に記載の化合物。

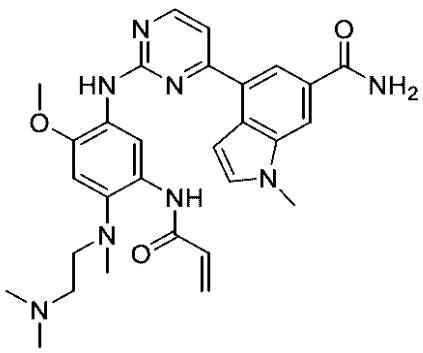
【請求項７５】
R^2が、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項７０に記載の化合物。

【請求項７６】
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項６９～７４のいずれか１項に記載の化合物。

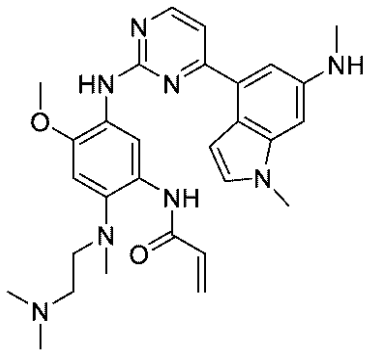
【請求項７７】
R^{10}が、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７８】
R^{4N}が、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７９】
R^{4a}が、Ｈ、－CH_3、またはハロである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８０】
R^{4b}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9または－NR^8R^9であり、かつR^{4d}が、Ｈである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８１】
R^{4d}が、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9または－NR^8R^9であり、かつR^{4b}が、Ｈである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８２】
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８３】
【化３２３】



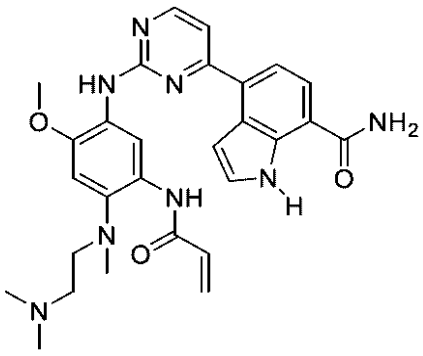
、



、
【化３２４】

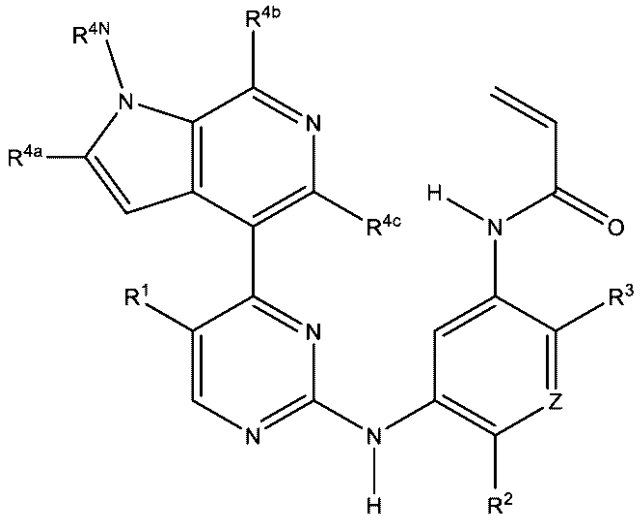


、または



から選択される、請求項７０に記載の化合物。
【請求項８４】
前記化合物が、式（ＸＶＢ）：

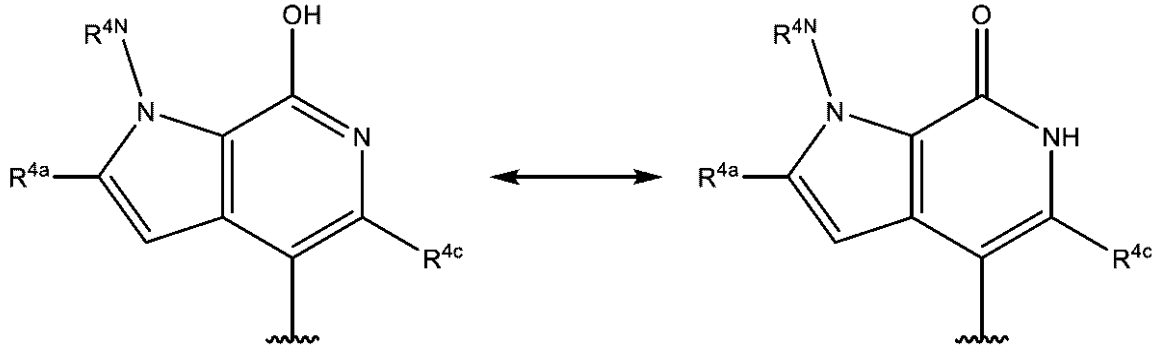
【化３２５】



（ＸＶＢ）

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4b}は、水素、ヒドロキシル、－ＯＣＤ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4c}は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}が－ＯＨである時、二環式環は、

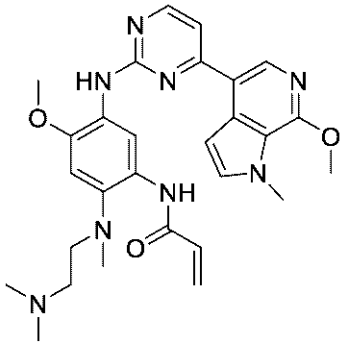
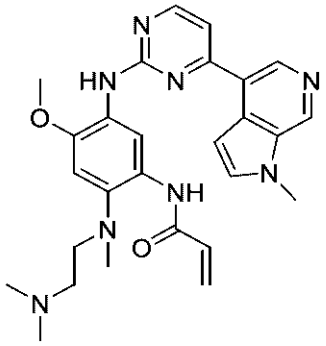
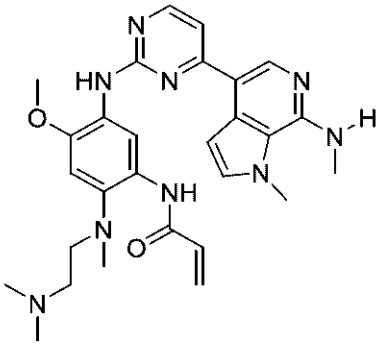
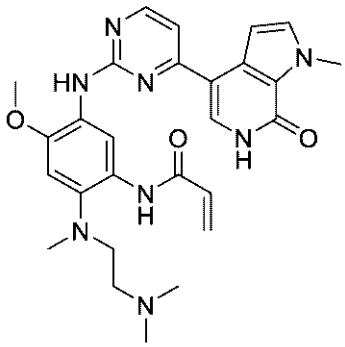
【化３２６】



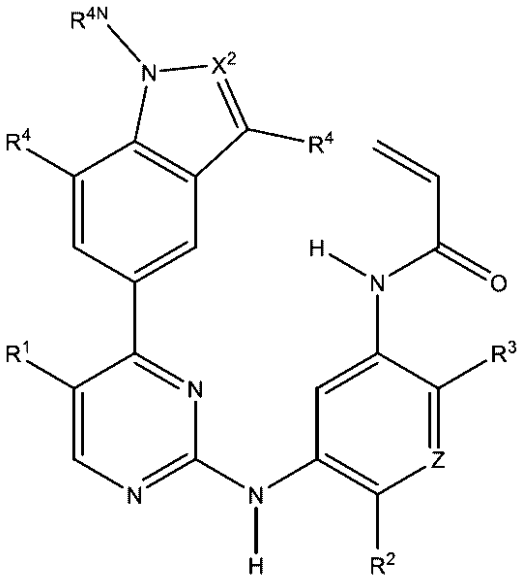
の間で互変異性化することができ、
Ｒ^{7}が、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ

原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）
の構造を有する、請求項６９に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項８５】
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCH_2CHF_2、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4b}が、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、または－NR^8R^9であり、
R^{4c}が、Ｈであり、
R^{4N}が、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、メチル、またはエチルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項８６】
Ｚが、ＣＨであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4b}が、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシであり、
R^{4c}が、Ｈであり、かつ
R^{4N}が、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項８７】
R^2が、－OCH_2CHF_2、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項８８】
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項８４～８７のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項８９】
R^{10}が、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項９０】
R^{4N}が、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である、請求項８４～８９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項９１】
R^{4a}が、Ｈ、－CH_3、またはハロである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項９２】
R^{4b}が、Ｈ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、かつR^{4c}が、Ｈである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項９３】
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、

またはシクロプロピルである、請求項８４に記載の化合物。
【請求項９４】
【化３２７】


、

、

、または


から選択される、請求項８４に記載の化合物。
【請求項９５】
前記化合物が、式（ＸＶＩＢ）：
【化３２８】


（ＸＶＩＢ）

（式中、
X^2は、CR^4またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－ＯＣ

H_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、O（CH_2）$_pR^7$、N（R^{10}）C（＝O）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_pC$（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^{4N}は、H、－CD_3、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、あるいは

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}は、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

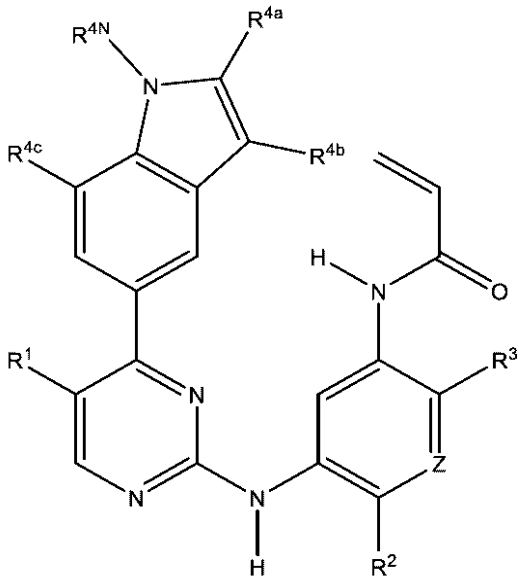
ｘ＝０、１、または２である）

の構造を有する、請求項２に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項９６】

前記化合物が、式（ＸＶＩＩＢ）：

【化３２９】



（ＸＶＩＩＢ）

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}及びＲ^{4b}はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4c}は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の構造を有する、請求項９５に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項９７】
Ｚが、ＣＨであり、
Ｒ^{1}が、水素であり、
Ｒ^{2}が、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}が、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}及びＲ^{4b}がそれぞれ独立して、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、

R^{4c}が、シアノまたは－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
R^{4N}が、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、またはエチルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}が独立して、Ｈまたはメチルであり、かつ
各Ｒ^{10}が独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}が、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項９６に記載の化合物。

【請求項９８】
Ｚが、ＣＨであり、
Ｒ^{1}が、水素であり、
Ｒ^{2}が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}が、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
R^{4a}及びR^{4b}がそれぞれ独立して、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
R^{4c}が、シアノまたは－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
R^{4N}が、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、またはエチルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}が独立して、Ｈまたはメチルであり、かつ
各Ｒ^{10}が独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項９６に記載の化合物。

【請求項９９】
Ｒ^{2}が、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、またはエトキシである、請求項９６に記載の化合物。

【請求項１００】
Ｒ^{3}が、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である、請求項９６～９９のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項１０１】
Ｒ^{10}が、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはイソプロピルである、請求項９６に記載の化合物。

【請求項１０２】
R^{4N}が、Ｈ、または－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である、請求項９６に記載の化合物。

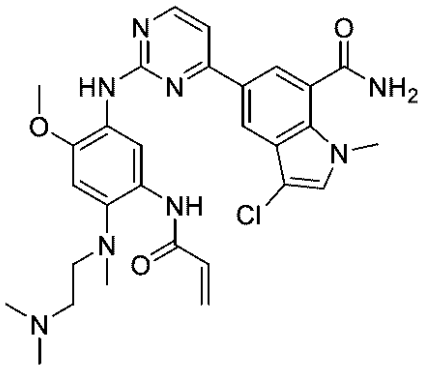
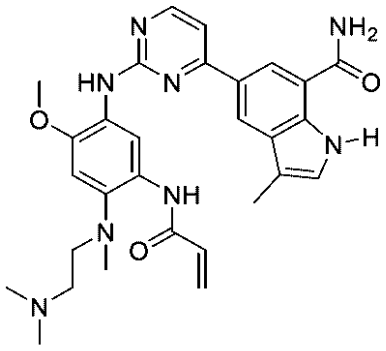
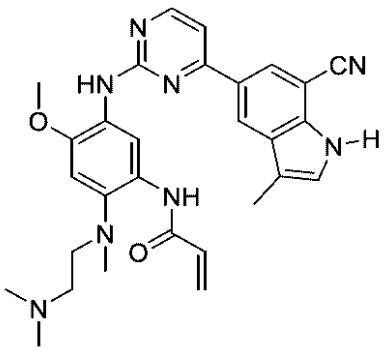
【請求項１０３】
R^{4a}及びR^{4b}がそれぞれ、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、またはハロである、請求項９６に記載の化合物。

【請求項１０４】
R^{4c}が、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}である、請求項９６に記載の化合物。

【請求項１０５】
Ｒ^{8}及びＲ^{9}が独立して、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項９６に記載の化合物。

【請求項１０６】

【化３３０】

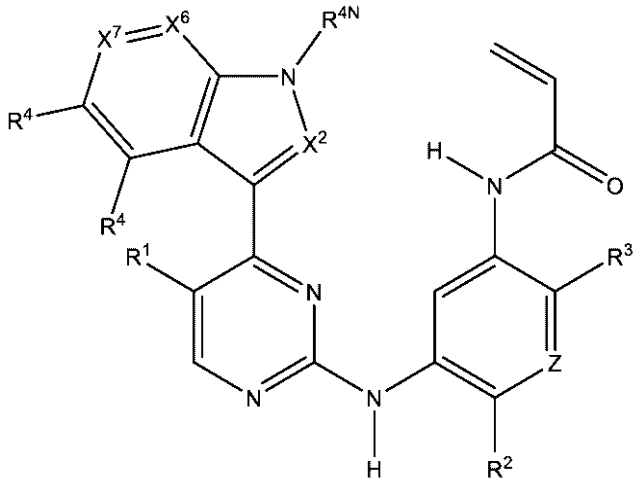

、

、または


から選択される、請求項９６に記載の化合物。

【請求項１０７】

前記化合物が、式（ＸＶＩＩＩＢ）：

【化３３１】


（ＸＶＩＩＩＢ）

（式中、

X^2、X^6、及びX^7はそれぞれ独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^6、及びX^7のうちの多くとも２つは、Ｎであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アル

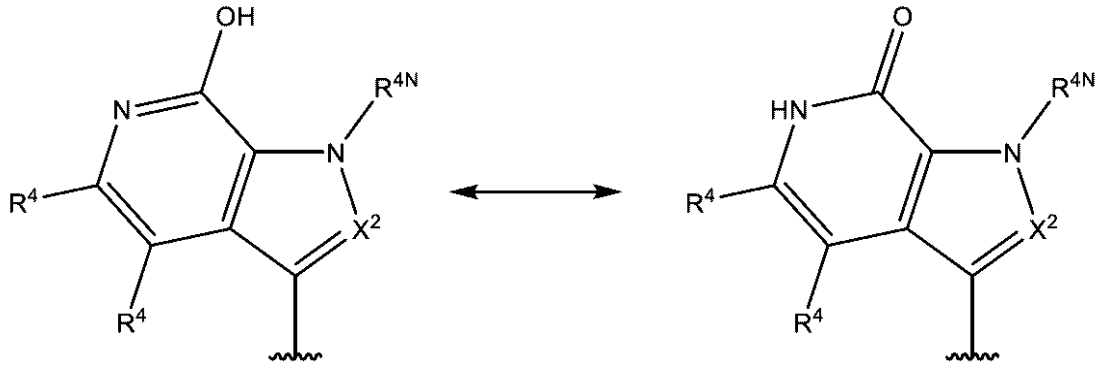
キル－R^7、O（CH_2）$_p$$R^7$、N（$R^{10}$）C（＝O）（$CH_2$）$_p$$R^7$、または$R^7$であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_p$C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^{4N}は、H、－CD_3、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、または－CH_2C（＝O）NR^8R^9であり、

X^6がC－OHであり、かつX^7がNである時、X^2を含有する二環式環は、

【化３３２】



の間で互変異性化することができ、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_q$NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

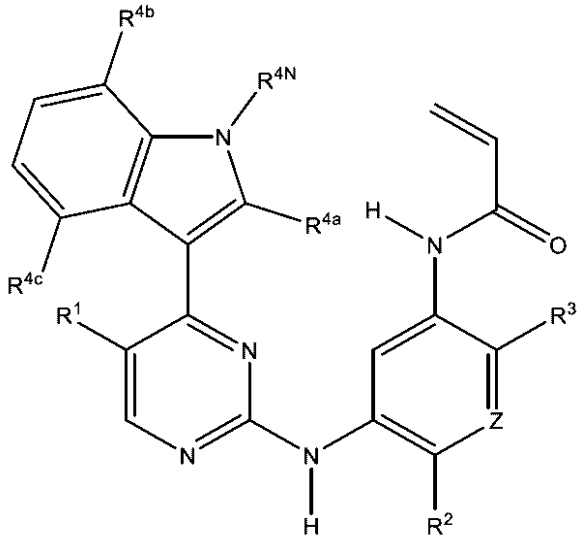
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、あるいは

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}は、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

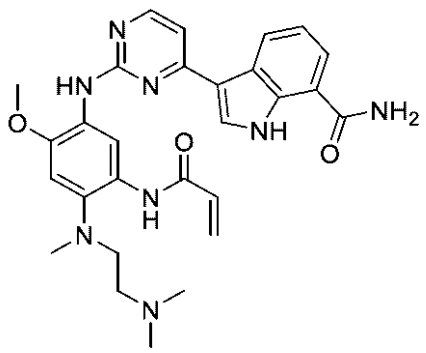
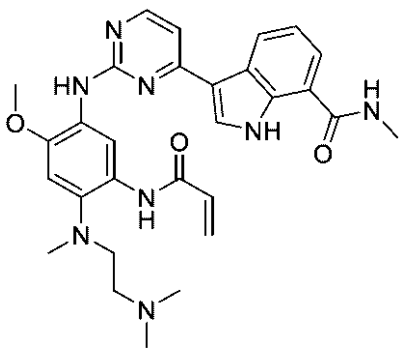
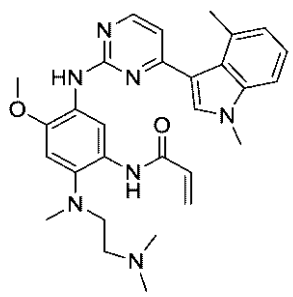
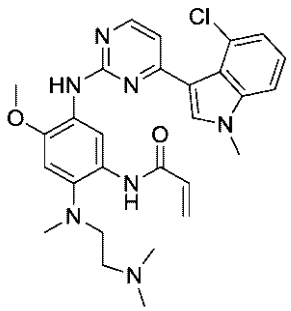
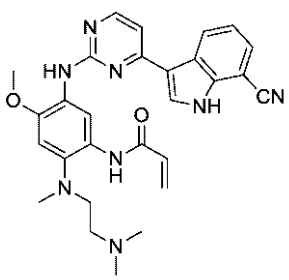
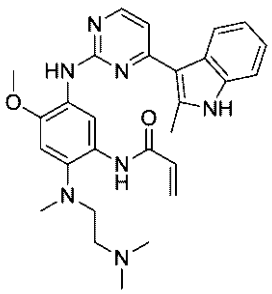
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の構造を有する、請求項２に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項１０８】
前記化合物が、式（ＸＩＸＢ）：
【化３３３】

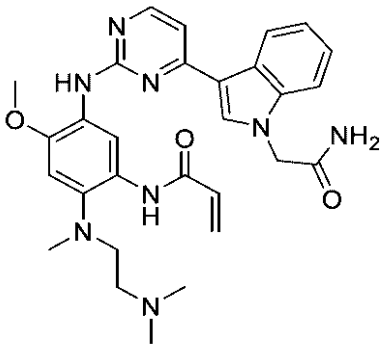
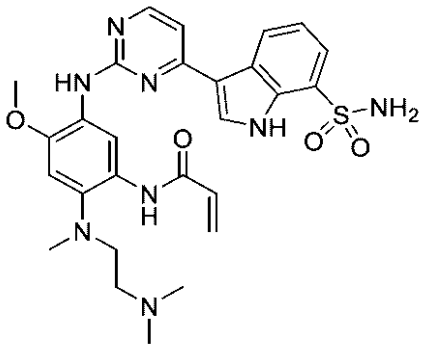
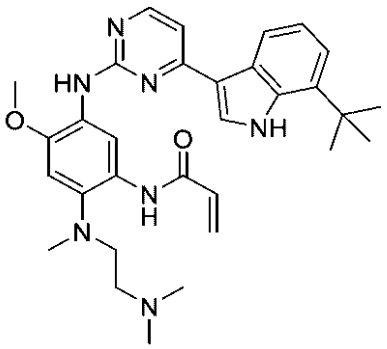


（ＸＩＸＢ）

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、ハロ、または－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり、
Ｒ^{4b}は、Ｈ、ハロ、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{4c}は、Ｈ、ハロ、メチル、エチル、またはシアノであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}、またはＲ^{4c}の少なくとも１つは、Ｈではなく、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルで

ある）
の構造を有する、請求項１０７に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項１０９】
R^2が、－OCH_2CHF_2、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項１０８に記載の化合物。
【請求項１１０】
R^3が、－$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項１０８または１０９に記載の化合物。
【請求項１１１】
R^{10}が、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項１０８または１０９に記載の化合物。
【請求項１１２】
R^{4N}が、H、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である、請求項１０８～１１１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１３】
R^{4a}が、H、－CH_3、またはハロである、請求項１０８～１１２のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１４】
R^{4b}が、－C（＝O）NR^8R^9、－NR^8R^9、R^7SO_2－、－$C_{1\sim6}$アルキル、またはシアノであり、かつR^{4c}が、Hである、請求項１０８～１１３のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１５】
R^{4c}が、メチル、エチル、またはハロであり、かつR^{4b}が、Hである、請求項１０８～１１４のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１６】
R^8及びR^9が独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項１０８～１１５のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１１７】
【化３３４】

、

、

、

、

、

、

【化３３５】

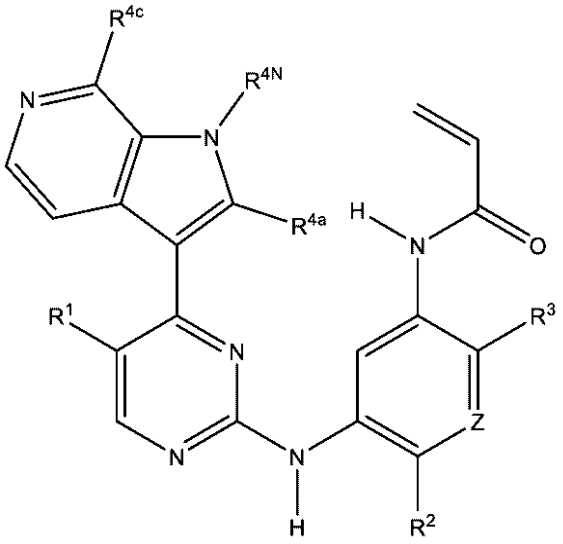

、

、または


から選択される、請求項１０８に記載の化合物。

【請求項１１８】

前記化合物が、式（ＸＸＢ）：

【化３３６】


（ＸＸＢ）

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、

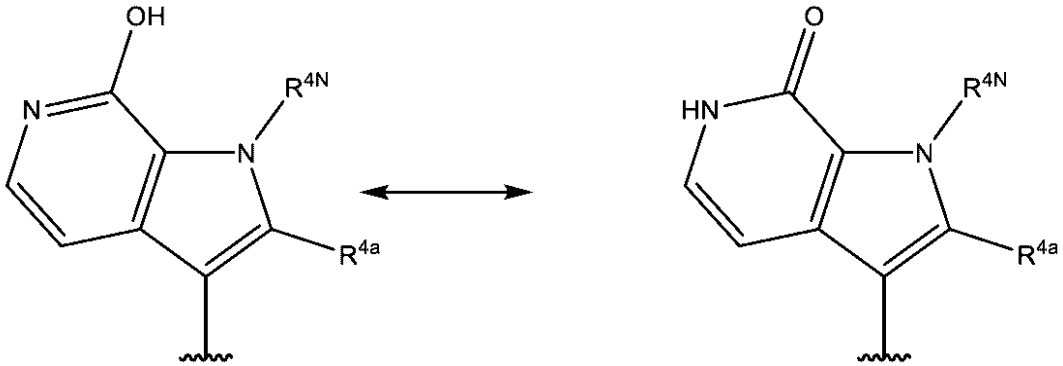
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル$-NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、Ｈ、ハロ、または$-C_{1\sim6}$アルキルであり、

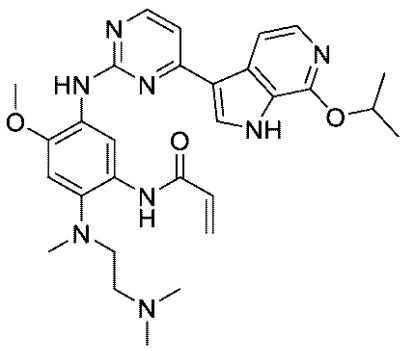
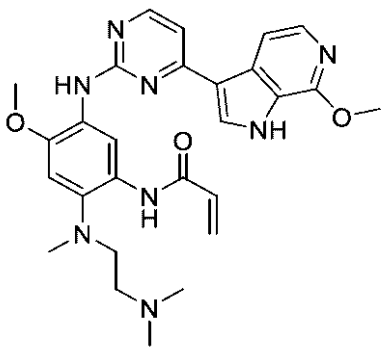
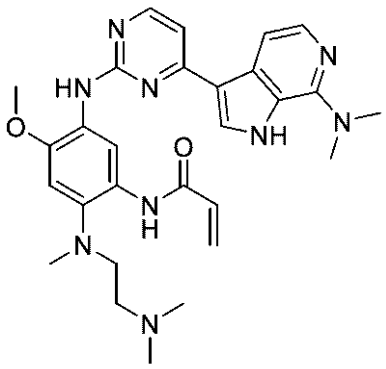
R^{4c}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim6}$アルコキシ、シアノ、$-C(=O)NR^8R^9$、または$-NR^8R^9$であり、

R^{4N}は、H、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－CD_3であり、
R^{4c}が－OHである時、二環式環は、
【化３３７】

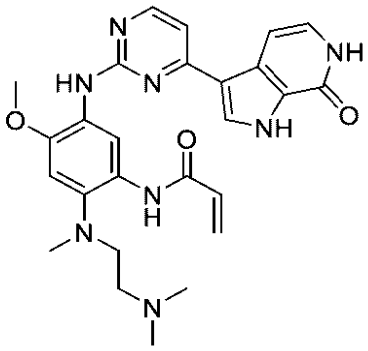


の間で互変異性化することができ、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、$C_{1\sim C_6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルである）
の構造を有する、請求項１０７に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項１１９】
Zが、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Hであり、
R^{4c}が、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、または－NR^8R^9であり、
R^{4N}が、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9が独立して、Hまたはメチルであり、かつ
各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}が、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２０】
Zが、CHであり、
R^1が、水素であり、
R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3が、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}が、Hであり、
R^{4c}が、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、または－NR^8R^9であり、
R^{4N}が、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、

R^8及びR^9が独立して、Ｈまたはメチルであり、かつ
各R^{10}が独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２１】
R^2が、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２２】
R^3が、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項１１８～１２１のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項１２３】
R^{10}が、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２４】
R^{4N}が、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２５】
R^{4a}が、Ｈ、－CH_3、またはハロである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２６】
R^{4c}が、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、または－NR^8R^9である、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２７】
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２８】
【化３３８】

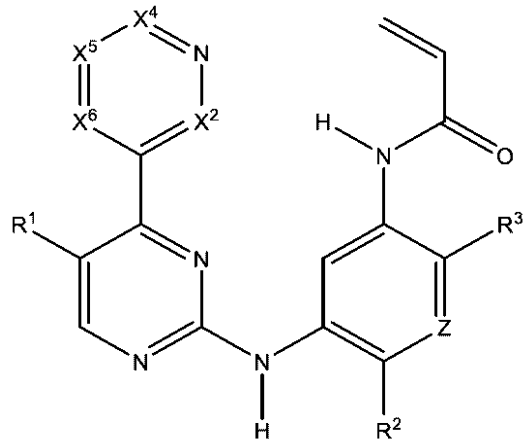

、

、

、

【化３３９】


または

から選択される、請求項１１８に記載の化合物。
【請求項１２９】
前記化合物が、式（ＸＸＩＢ）：

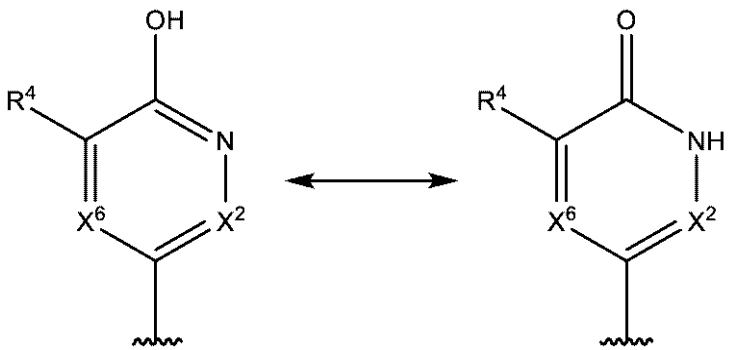
【化３４０】



（ＸＸＩＢ）

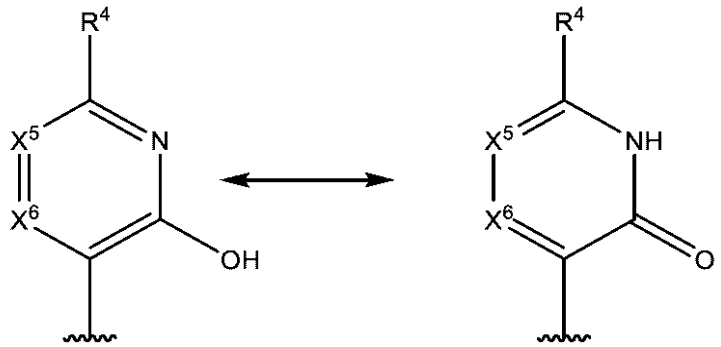
（式中、
Ｘ^{2}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、及びＸ^{6}のそれぞれは独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、及びＸ^{6}のうちの多くとも２つは、Ｎであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、エテニル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＨＯ、ＣＨ$_{2}$ＯＨ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＣＯ$_{2}$Ｍｅ、ＣＯＮＨＭｅ、ＣＯＮＭｅ$_{2}$、及びシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｒ^{7}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、またはＲ^{7}であり、
各Ｒ^{4}は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、－Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、ヒドロキシル、アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$アシルオキシ、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｘ^{5}がＣＲ^{4}であり、かつＸ^{4}がＣ－ＯＨである時、Ｘ^{2}を含有する環は、

【化３４１】



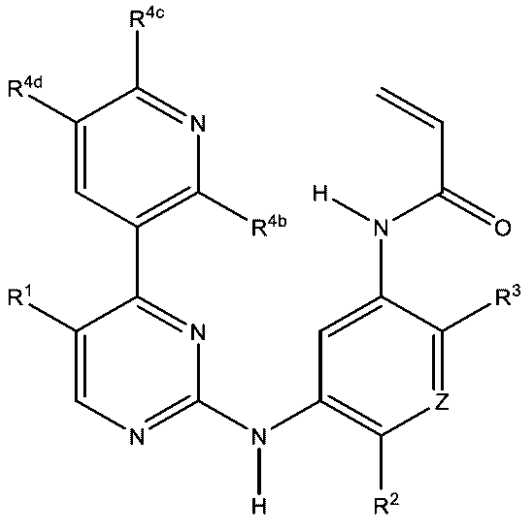
の間で互変異性化することができ、
Ｘ^{4}がＣＲ^{4}であり、かつＸ^{2}がＣ－ＯＨである時、Ｘ^{2}を含有する環は、

【化３４２】



の間で互変異性化することができ、
Ｒ^{7}は、ＯＨ、ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、またはＣ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{3\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルケニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキルＣ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、あるいは
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の前記２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の構造を有する、請求項２に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。
【請求項１３０】
前記化合物が、式（ＸＸＩＩＢ）：

【化３４３】



（ＸＸＩＩＢ）

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、

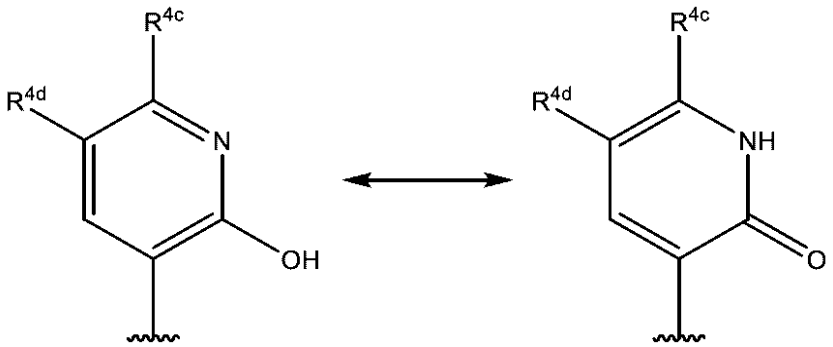
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4b}、Ｒ^{4c}、及びＲ^{4d}はそれぞれ、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{1～6}$アシル－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

Ｒ^{4b}がヒドロキシルである時、Ｒ^{4b}置換基を有するピリジン環は、

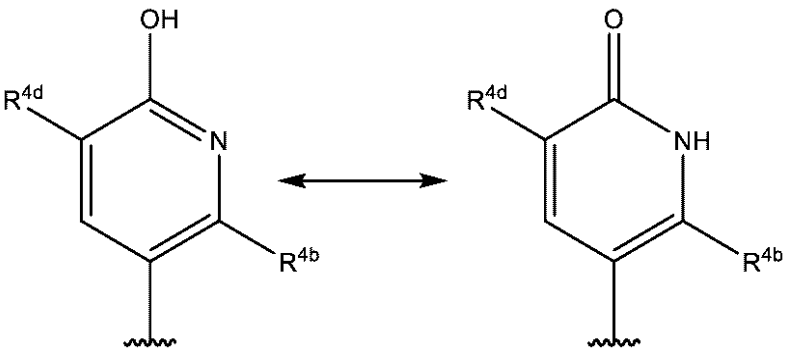
【化３４４】



の間で互変異性化することができ、

Ｒ^{4c}がヒドロキシルである時、Ｒ^{4c}置換基を有するピリジン環は、

【化３４５】



の間で互変異性化され、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、$C_{1\sim6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の前記２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルである）

の構造を有する、請求項１２９に記載の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグ。

【請求項１３１】

Zが、CHであり、

R^1が、水素、メチル、またはクロロであり、

R^2が、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4b}が、Hであり、

R^{4c}が、－NHR^8であり、R^8が、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、

R^{4d}が、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、－C（＝O）NH_2、－C（＝O）$NHCH_3$、または－C（＝O）$N(CH_3)_2$であり、かつ

各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１３０に記載の化合物。

【請求項１３２】

Zが、CHであり、

R^1が、水素またはクロロであり、

R^2が、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3が、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4b}が、Hであり、

R^{4c}が、－NHR^8であり、R^8が、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、

R^{4d}が、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、－C（＝O）NH_2、－C（＝O）$NHCH_3$、または－C（＝O）$N(CH_3)_2$であり、かつ

各R^{10}が独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項１３０に記載の化合物。

【請求項１３３】

R^2が、－OCH_2CHF_2、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである、請求項１３０に記載の化合物。

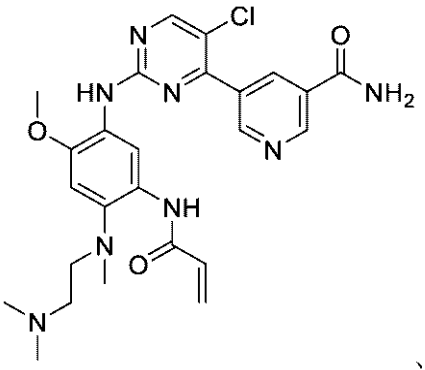
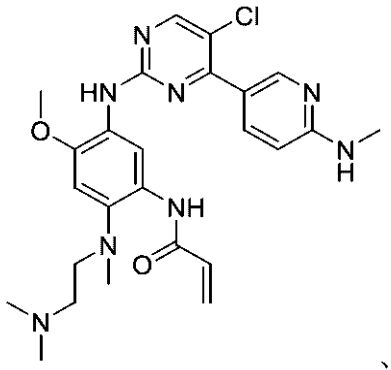
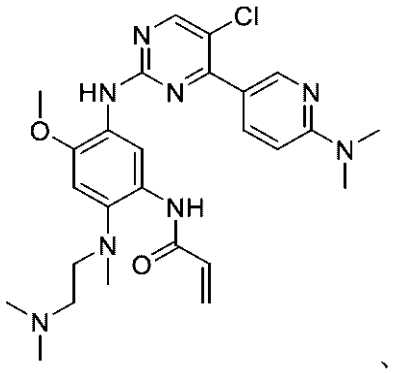
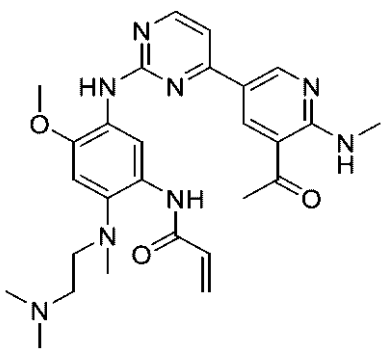
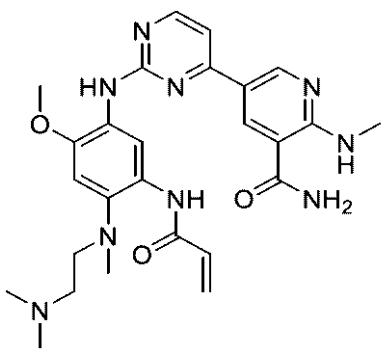
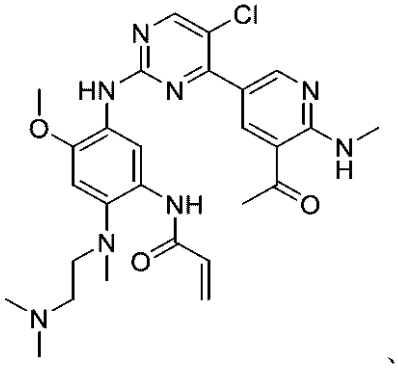
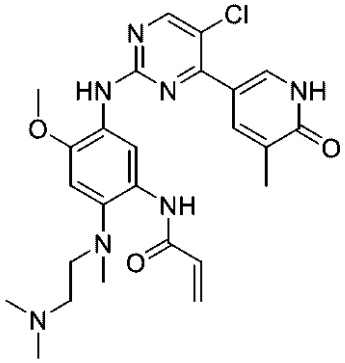
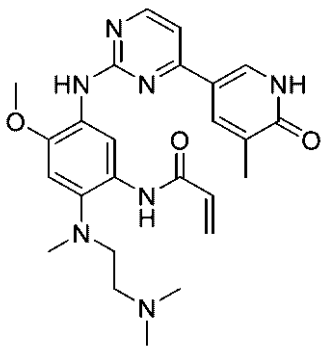
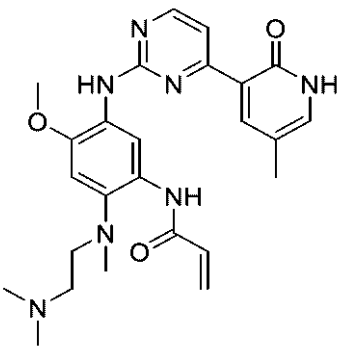
【請求項１３４】

R^3が、－$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$である、請求項１３０～１３３のいずれか１項に記載の化合物。

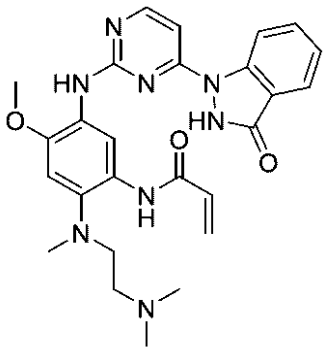
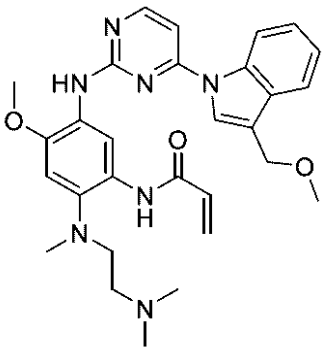
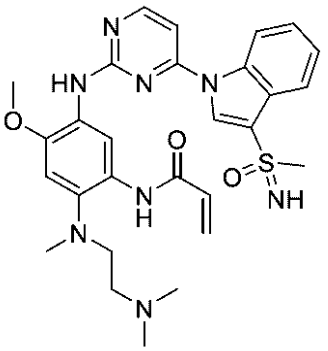
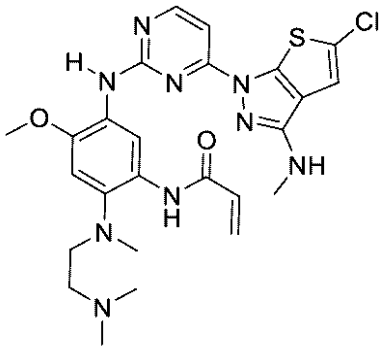
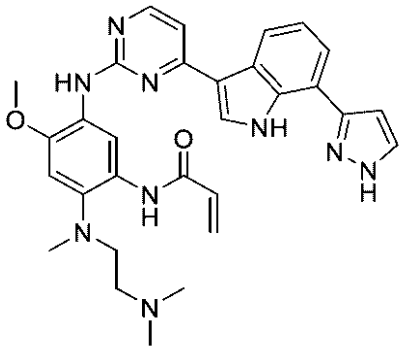
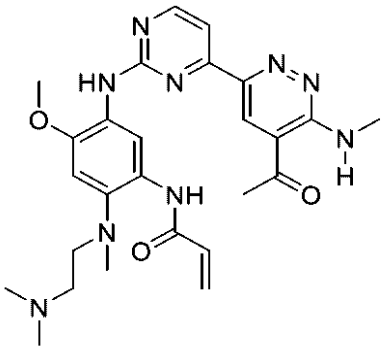
【請求項１３５】

R^{10}が、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである、請求項１３０に記載の化合物。

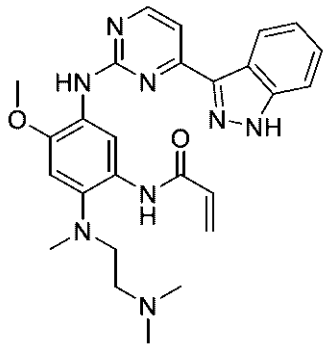
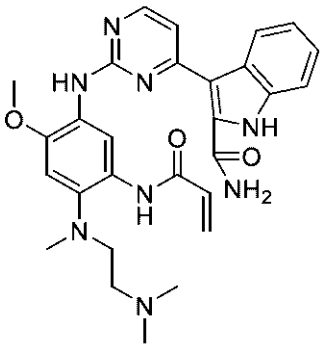
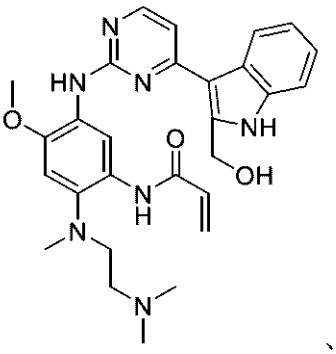
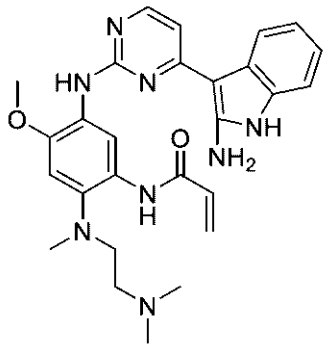
【請求項１３６】
R^{4b}が、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である、請求項１３０に記載の化合物。
【請求項１３７】
R^{4c}が、Ｈまたは－NR^8R^9である、請求項１３０に記載の化合物。
【請求項１３８】
R^{4d}が、Ｈ、$C_{1\sim6}$アシル－、または－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9である、請求項１３０に記載の化合物。
【請求項１３９】
R^{4b}が、Ｈである、請求項１３０に記載の化合物。
【請求項１４０】
R^8及びR^9が独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである、請求項１３０に記載の化合物。
【請求項１４１】
【化３４６】


、

、

、
【化３４７】

、

、

、

、

、または

から選択される、請求項１３０に記載の化合物。
【請求項１４２】
次の：

【化３４８】


、

、

、

、

、

、

【化３４９】


、

、

、または


のうちの１つから選択される化合物。

【請求項１４３】

請求項１～１４２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項１４４】

がんの処置を必要とする患者においてそれを行う方法であって、治療的有効量の、請求項１～１４２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項１４５】

前記がんが、肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、頭頸部癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌、肝臓癌、及び胃癌から選択される、請求項１４４に記載の方法。
【請求項１４６】
前記がんが、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である、請求項１４４または１４５に記載の方法。
【請求項１４７】
前記がんが、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異からもたらされる、請求項１４６の方法。
【請求項１４８】
ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの前記変異が、ＮＰＧ、ＡＳＶ、またはＴ７９０Ｍから選択される、請求項１４７の方法。
【請求項１４９】
ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの前記変異が、エクソン１９挿入変異またはエクソン２１点変異と同時に起こるＴ７９０Ｍである、請求項１４８に記載の方法。
【請求項１５０】
前記患者が、請求項１～１４２のいずれか１項に記載の化合物以外のキナーゼ阻害薬に耐性を示す、請求項１４４～１４９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５１】
前記キナーゼ阻害薬が、ＥＧＦＲ阻害薬である、請求項１５０に記載の方法。
【請求項１５２】
ＥＧＦＲまたはその変異の阻害を必要とする患者においてそれを行うための方法であって、治療的有効量の、請求項１～１４２のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを前記患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項１５３】
前記変異が、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインにある、請求項１５２に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１６年１月７日に出願された米国仮出願第６２／２７６，２２１号、及び２０１６年９月２６日に出願された米国仮出願第６２／３９９，７３０号に対する優先権を主張し、これらのそれぞれは、あらゆる目的のために、全体として参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
発明の分野
本発明は、式（Ｉ）もしくはその準一般的構造または種の化合物、あるいは、その薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、及び／またはそのプロドラッグ、ならびに、このような化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、及び／もしくはプロドラッグを含む医薬組成物に関する。本発明の化合物及び塩は、キナーゼ、特に、上皮成長因子受容体ＥＧＦＲ、及びＥＧＦＲ阻害療法による処置に対する耐性を発生させることにおいて重要である、それの特定の変異体を阻害し、がんなどの異常な細胞増殖性障害を処置または改善するのに有用である。
【背景技術】
【０００３】
本発明は、ビアリールアミノ化合物に関し、これは、タンパク質キナーゼＰＫのサブクラスのうちの１つである特定のプロテインチロシンキナーゼＰＴＫの高い選択性のある阻害薬として有用である。ＰＫは、細胞内伝達における非常に重要なシグナル伝達エンティティであり、それらは、フォスファート基の、リン酸供与体として作用するＡＴＰから、タンパク質のチロシン側鎖上のフェノール性ヒドロキシルへの移動を触媒することにより

、多くのタンパク質を修飾する。頻繁に、チロシンキナーゼは、非常に大きな膜貫通タンパク質の細胞内ドメインに組み込まれ、これは、細胞外ドメイン中に同種のリガンド結合ドメインを有し、リガンド結合は、チロシンキナーゼを細胞内で活性化する。このような分子は、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）である。

【０００４】

構造的に、キナーゼは、非常によく理解される。タンパク質全体か、またははるかに大きいモジュラータンパク質の唯一のドメインとなり得るキナーゼドメインがあり、このドメインは、２つのローブからなる約３５ｋＤの基本的な保存構造を有し、Ｎ－末端ドメインは主に、β－シートで構成され、より大きいＣ－末端ドメインは主に、α－ヘリックスから構成される。２つのローブの間には、ＡＴＰ及び基質の双方に結合する深い裂溝がある。基質結合ドメインは非常に大きく、むしろ可変であり、異なるタンパク質基質間で区別し、リン酸化の特異性を維持するために使用される。この特異性は、非常に可変である可能性があり、ＭＥＫなどの一部の酵素は、１つの既知の基質のみを有し、他のものは、タンパク質中の数百の異なるヒドロキシルをリン酸化することができる。

【０００５】

リン酸化は、修飾タンパク質の立体配座を頻繁に変化させ、多くの場合、酵素を不活性形態から活性形態に変換し、もしくは逆もまた同様であり、またはタンパク質を特異的な結合パートナーと密接に会合させ、もしくは、ことによると、それらから解離し、細胞局在の変化、または機能多タンパク質複合体の組み立てもしくは分解をもたらす。細胞内へのシグナルのトランスデューサ、及び細胞表面から核内へのシグナルのトランスデューサの多くは、ＰＫであるか、またはＰＫ、特に、ＲＴＫにより制御されるかのいずれかである。このために、ＰＫのキナーゼ活性の阻害薬は、外部シグナルへの正常な応答、及びシグナル伝達分子自体の変異が通常引き起こす不適切な過応答の双方を減衰させる、細胞シグナル伝達に非常に劇的な効果を有する可能性がある。このような経路は、体内で非常に広く行き渡っているが、ほとんどの身体機能及びそれらの機能不全から生じる可能性がある疾患に、いろいろな形で関与している。ＰＫの阻害薬は、がん及び免疫学的障害、双方の疾患クラスを処置することに特に有用であり、ＰＫ、特にＲＴＫの過剰反応は、広く実証されており、それらは多くの場合、疾患のプロセス自体を引き起こすのに非常に重要な役割を果たしている。

【０００６】

キナーゼは、多くの疾患プロセス、特に、がんにおいて非常に重要なエフェクターであることが示されている。細胞増殖は、キナーゼにより多くの異なるレベルで、かつ細胞が増殖する正常な状況下で制御され、シグナルは、細胞の外部から送られなければならず、それらは、受容体に結合し、受容体を活性化する。細胞シグナル伝達の重要な受容体の多くは、キナーゼ、特に、ＲＴＫであるか、またはそれ自体、活性化受容体によって活性化されるキナーゼに直接結合している。これらのキナーゼが活性化されていると、それらは、順次、通常、いくつかのさらなるキナーゼを、リン酸化の増幅波に関与させるシグナル伝達カスケードを活性化し、これは、核において転写因子への転座、及びこれの活性化に最終的につながる。転写因子の活性化は、細胞に増殖周期を開始させるものを含む、細胞内の種々のプログラムを実施する産生されるタンパク質を生じる。通常、このプロセスが数時間進行すると、新たに合成されたタンパク質は、さらなる細胞外入力を必要とせずにプロセスを継続するであろう。増殖細胞周期が開始される場合、合成されたタンパク質の最初のセットは、細胞周期の後半の段階を引き起こすさらなる転写因子及びそのアクチベーター、ならびに細胞の複製及び分割プロセスを開始するエフェクターの双方を含む。キナーゼは、このプロセスの全てのステップの主要なコントローラーである。このプロセスが適切に制御されず、かつ細胞が、適切な外部制御なしに細胞周期を実行することができる時に、それらは、形質転換され、免疫系がそれらを根絶しなければ、腫瘍を形成する可能性がある。

【０００７】

形質転換細胞が検査される時、それらの変化しない特性の１つは、過剰リン酸化であり

、これらの細胞が、特に、いかなる成長因子も存在しない場合に、キナーゼ活性の全体的な過多を示す。過剰リン酸化は、細胞内の非常に多種多様な変異により引き起こされる可能性がある。例えば、受容体結合キナーゼのうちの１つに対し自らのリガンドを不適切に産生する細胞による。または、これらのキナーゼのうちの１つは、その発現の適切な制御不全、もしくは細胞に存在する遺伝子の複数の余分なコピーのいずれかに起因して、大量に過剰発現され得る。非常に一般的な別の遺伝子欠損は、キナーゼのコード領域の変異であり、これは、構成的活性であり、かつキナーゼを活性化するのに適切なシグナルを必要としないキナーゼをもたらす。場合により、キナーゼは、不適切に活性でないことがあるが、標的分子からリン酸を除去することによってシグナル伝達を制限すると考えられるホスファターゼは、変異または欠失により不活性化される。細胞培養腫瘍及び臨床腫瘍由来の分離株の双方の検査は、ほとんどの場合、腫瘍細胞のリン酸化系においてこの種の欠陥を見出すであろう。

【０００８】

１９８０年代後半に、いくつかの低分子キナーゼ阻害薬が発見された。これらの分子は、ほとんどの場合、キナーゼの触媒裂溝に結合し、その結合部位についてＡＴＰと競合する。従って、それらは、ＡＴＰ競合的であり、その時以来発見されたほとんどの阻害薬は、このクラスに分類される。しかし、タンパク質と競合し（基質競合）、または、より一般的には、ＡＴＰ及び基質の双方と競合し（二重阻害薬）、または、受容体もしくは基質のいずれとも競合しない（非競合阻害薬）キナーゼ阻害薬が、まれに発見されている。細胞浸透性の違いを考慮した後、単離されたキナーゼ酵素阻害アッセイにおけるこれらの化合物の効力、及び細胞内のキナーゼの阻害の間に良好な相関があることが見出される。多くのキナーゼの場合、下流の標的のリン酸化の喪失及び細胞増殖の阻害の間にも優れた相関がある。この相関は、数多くの異なるキナーゼにおいて、何千回も示されているように、異常なキナーゼシグナル伝達は、形質転換細胞において制御不能な増殖を引き起こす可能性があること、及び多くの場合、過剰活性化キナーゼの遮断は、増殖を停止する可能性があることが、明らかに実証される。多くの場合、キナーゼ阻害薬単独では、実際に形質転換細胞にアポトーシスを誘導し、腫瘍の収縮を引き起こすことができる。細胞の種々の遺伝的病変は、細胞校正系により検出されているので、発生することが可能であり、結果として、いくつかのプロアポトーシス機序は通常、これらの細胞内で活性化されるが、異常なリン酸化は、進行中のアポトーシスプロセスの抑制に十分に関与し得る。有糸分裂中に中断される細胞が、非常に容易にアポトーシスになる傾向があるので、一部のキナーゼ阻害薬、特に、細胞周期の後期に関与するキナーゼを標的とするものは、本質的に細胞傷害性である。細胞内のこれらの能力がヌードマウス内の異種移植片として成長した腫瘍を予防することができたという良好な証拠は、最初は見つかるのが遅かったが、薬剤が改善されたので、キナーゼ阻害薬は、標的とされるキナーゼ腫瘍遺伝子を発現する腫瘍の成長を遅らせることができることを実証することが日常的になり、より良い薬剤は、腫瘍のサイズを、多くの場合、測定不能な点まで後退させ、まれに、腫瘍は、投与を停止した後に再成長せず、動物が腫瘍を治癒し得たことを示唆する。さらに、インビボでの有効性は、腫瘍曝露に関連した後に、細胞活性及び酵素活性と相関する。

【０００９】

臨床的証拠は見つかるのに時間がかかり、これは、おそらく部分的には、臨床腫瘍が多くの場合、慎重に管理された条件下で成長した腫瘍よりもはるかに複雑であることが理由であり、部分的には、マウスがヒトよりもはるかに生化学的に強力であり、より大きな相対用量の薬物に対して耐性がある可能性があることが理由であり、主に、任意の所与の無作為に提示するヒト腫瘍に、阻害する適切なキナーゼがどれであるかを知ることは、通常、非常に困難であることが理由である。しかし、本当に優れた薬物動態特性を有する融合発がん性ＴＫ　ＢＣＲ－ＡＢＬのかなり強力な阻害薬であるイマチニブは、２０００年に慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）について承認された。ＣＭＬ患者（腫瘍は、ほとんどが、２つの形態のＢＣＲ－ＡＢＬのうちの１つを含有する）の約２／３は、処置が非常によく奏効し、通常は、白血病細胞は、循環からほぼ完全に消失するので、このキナーゼ阻害薬は

、非常に説得力のある臨床的概念実証を提供する。驚くべきことに、この遮断がある中での変異は、非常に遅く見え、処置の１０年後でさえも、薬物は依然として、患者の８０％に有効である。これは、一般的な症例であることが証明されておらず、おそらく部分的には、ほとんどの腫瘍が、ＣＭＬよりも生物学的病歴のかなり後期に見出され、遺伝的に異質になるのに、はるかに長くかかっていることが理由であり、部分的には、ＣＭＬがＢＣＲ－ＡＢＬに依存するように１つのがん遺伝子に依存する腫瘍が非常に少ないことが理由である。

【００１０】

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬

上皮成長因子ＲＴＫ（ＥＧＦＲ、ｅｒｂＢ－１）の２つの４－アニリノキナゾリン阻害薬であるゲフィチニブ及びエルロチニブは、約１０年前に肺癌での使用について承認された。ＥＧＦＲは、固形腫瘍に見られる最も一般的な制御不能なキナーゼのうちの１つであり、過剰発現または変異は、小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）を含む腫瘍型の５０％以上において頻繁に見られる。ＥＧＦＲを過剰発現する多種多様な異種移植片に対するこれらの阻害薬の優れた活性にもかかわらず、非常に限られた活性がＮＳＣＬＣにおいて見られ、患者の約１０％のみに薬物が奏効した。平均奏効は１年程度しか持続しない。但し、場合により、はるかに持続的な奏効者が見出される。驚くべきことに、ＥＧＦＲ、特に、結腸直腸癌（ＣＲＣ）を過剰発現することが知られている他の腫瘍型では、有意な活性が実証されなかった。但し、抗ＥＧＦＲモノクローナル抗体であるＥｒｂｉｔｕｘは、ＣＲＣにおいて非常に良好な臨床活性を示しており、このために、使用目的で承認されている。

【００１１】

ＮＳＣＬＣ奏効者の綿密な検査が行われた時、大部分の良好な奏効者は、少数の単一変異ＥＧＦＲ（ｓｍ－ＥＧＦＲ）のうちの１つを有し、発現レベルにかかわらず、野生型受容体を含有するもの（ｗｔ－ＥＧＦＲ）は通常、認識可能な程度まで奏効しないことが見出された。このような変異は、ＣＲＣでは非常にまれであり、これは、過剰発現したｗｔ－ＥＧＦＲまたは過剰発現した自己分泌リガンド発現に向かう傾向がある。これらの変異体、特に、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ及びＥＧＦＲ　ｄｅｌ７４６－７５０が分析された時、双方が本質的に活性化されている特性を有することが見出された。これは、それらは外部シグナルなしで増殖を引き起こし、ｗｔ　ＥＧＦＲの阻害薬に対する類似の親和性を有しながら、ｗｔ　ＥＧＦＲよりも弱く（より高いK_m）ＡＴＰにも結合することを意味する。これは、これらの阻害薬がＡＴＰ競合的であるので、酵素から離れたＡＴＰと競合して、影響を受けやすい変異体のキナーゼ活性を停止させることが、ｗｔよりも容易であり、変異体における阻害薬の効力を事実上増大させたことを意味した。同時に、元の変異事象以来、シグナルが確実に過剰に活性化されていたので、これらの腫瘍は、ほとんどの腫瘍よりも多く、増殖及び生存に関するＥＧＦＲシグナル伝達に依存するようになった。

【００１２】

先に述べたように、肺癌などの固形腫瘍は通常、発見される時までにかなりの年月を経ており、おそらく平均して、元の形質転換ファウンダー細胞が発生してから６～１２年後である。形質転換された細胞の特性の１つは、それらがＤＮＡ複製品質管理に対する制御を失うため、自発的変異率が非形質転換細胞のものよりもはるかに高いことである。変異は、ＤＮＡ複製中に最も容易に起こるので、これらの細胞は、非常に迅速に複製しており、これにより、変異率はさらに増加する。結果として、腫瘍が年月を経るにつれて、変異数が増加の一途をたどることになり、それは、元の腫瘍と幾分異なり互いに幾分異なる遺伝的性質を伴う腫瘍のサブクローンが経時的に発生するために、統計的にそのようになる。これらのサブクローンは、入手可能な限られたリソースのために、それらの間で競争するので、身体それ自体との生存闘争に関与するだけでなく、互いに生存闘争に関与する。例えば、効果的な阻害薬を添加することにより、新しい環境に比較的適応しにくくなるように、優性腫瘍クローンの環境を変化させる時、該阻害薬の影響を同様に受けていない場合、以前はあまり良好ではなかったマイナークローンが、空いているニッチを受け継ぐことができ得る。あるいは、クローンを完全に死滅させるか、または完全に増殖を停止させ

ない限り、それは、変異を引き起こし続けることになり、変異が阻害をうまく避けた場合、このサブクローンは、阻害薬または阻害された親クローンのいずれかからも妨害されることなく、ここでは、自由に増殖することになる。従って、自然選択により、がんが、感染症と同様に、薬物耐性を生じることができるはずであることが予測され、選択プロセスが単一宿主内の腫瘍サブクローン間の競争により主に引き起こされるが、全体の効果は、より積極的なサブクローンに有利に働くことであり、腫瘍は一般的に、進行するにつれて、より致命的になる。

【００１３】

ゲフィチニブ及びエルロチニブの奏効者が追跡された時、耐性の発症はいくつかの異なる遺伝的変化と相関する可能性があることが見出された。まれに、腫瘍は、腫瘍を引き起こすために全く異なるシグナル伝達系を獲得するように見えるが、通常、耐性は元の系の調整を伴う。ＥＧＦＲは、ｅｒｂＢ－２、ｅｒｂＢ－３、及びｅｒｂＢ－４と共に、ＲＴＫのｅｒｂＢ（Ｉ型）サブファミリーのメンバーである。これらの受容体は、それらに二量体化を誘導するリガンドにより活性化され、ＥＧＦＲ－ＥＧＦＲホモ二量体は、シグナル伝達に、かなり一般的に使用されているが、このファミリーにおけるより通常の経路は、リガンドがヘテロ二量体を誘導するためのものであり、シグナル伝達エンティティが、例えば、ＥＧＦＲ：ｅｒｂＢ－２またはｅｒｂ－Ｂ２：ｅｒｂＢ－３及び適切なリガンドとなるようなものである。系を再活性化するための最も簡単な手段は、他のｅｒｂＢのうちの１つの発現を増加させることであり、これは、処置の前でさえ頻繁に見られ、多くのｗｔ　ＥＧＦＲ過剰発現腫瘍がＥＧＦＲ阻害に応答しない理由を説明するのに役立ち得る。幾分関連する機序は、ＲＴＫ　ＨＧＦＲを含み、これは、ｅｒｂＢファミリーメンバーではないが、過剰発現した時に、ｅｒｂＢファミリーメンバー、特に、ｅｒｂＢ－３と共に、発がん性ヘテロ二量体を形成することが明らかになっており、ＨＧＦＲの過剰発現は、ＥＧＦＲ阻害薬に対する一般的な耐性機序である。少なくとも実験室環境では、ＨＧＦＲ阻害薬のこれらの細胞への添加は、ＥＧＦＲ阻害薬に対する感受性を回復させる。第３の、最も一般的な耐性モードは、ＥＧＦＲのさらなる変異であり、ＥＧＦＲ阻害薬に対する感受性を低減させる二重変異受容体（ｄｍ－ＥＧＦＲ）を得る。これらのうちの最も一般的なものは、いわゆる「ゲートキーパー」変異Ｔ７９０Ｍであり、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍなどの二重変異体を有するＮＳＣＬＣは、続いてＥＧＦＲ阻害薬に対する耐性を発生させている初期奏効者に一般に見られる。このようなサブクローンが最初からずっと存在していたかどうか、またはそれらが処置後にのみ生じるかどうかは、知られていないが、変異が短期奏効者に既に存在していたことが最も予想されるようであり、後で耐性を発生する長期奏効者において、デノボ変異として生じ得る。

【００１４】

最初に、これらの変異は、阻害薬を、変異酵素への結合から立体的に遮断し、従って、その親和性及び有効性を低減させることが考えられた。しかし、より最近の研究は、最も一般的な変異が、阻害薬の親和性にごくわずかな影響を及ぼすが、ＡＴＰ結合親和性のｗｔ　ＥＧＦＲのものへの回復、または、場合によっては、ｗｔ　ＥＧＦＲのものの多くとも１０倍の回復をもたらし、その結果、阻害薬の達成可能な濃度は、もはや治療上有用な程度までシグナル伝達を停止させるのに十分に高くはないことを示す。原則としては、ＡＴＰの親和性の増加を克服するのに十分な阻害薬の親和性に向上させることを単純に必要とするが、実際には、これは、ゲフィチニブ及びエルロチニブが、既に良好なＰＫ特性を有する非常に強力なサブナノモルのＥＧＦＲ阻害薬であり、さらに、ｗｔ　ＥＧＦＲにより引き起こされる腫瘍に対するあまり良好でない活性を有するので、行うことが非常に困難である。さらに、Ｔ７９０Ｍ変異体は、ＥＧＦＲのエルロチニブ及びゲフィチニブに対する親和性を低減させないが、アニリノキナゾリン化学型のこれらの２つの阻害薬における親和性を増加させる可能性がある手段を制限する。従って、Ｔ７９０Ｍ型変異体に対する高い親和性を見つけるために、新しい化学テンプレートが試験されており、いくつか、特に、後述するタイプのＵ字型の阻害薬は、この領域で多くの将来性を有するように見える。

【００１５】
ＥＧＦＲ受容体は、身体の全体にわたって、特に、双方ともに増殖的に非常に活性な組織である胃腸上皮及び皮膚全体において、重要な役割を果たす。ＥＧＦＲ阻害薬の主要な用量制限毒性のうちの２つが皮膚発疹及び重篤なＧＩ障害であるので、これらは、ほぼ確実に主に作用機序に基づいた毒性である。腫瘍がｗｔ　ＥＧＦＲより引き起こされる限り、これは、特に、胃腸管曝露が必須である経口薬の場合、合理的な設計により回避することが非常に困難であるが、腫瘍が変異ＥＧＦＲにより引き起こされる場合、承認薬物に見られる毒性を軽減することができ得る。ＥＧＦＲ阻害薬が奏効するＮＳＣＬＣでは、最初の標的は、ｗｔ－ＥＧＦＲではないが、限られた数のｓｍ－ＥＧＦＲのうちの１つであり、後の標的は、ｄｍ－ＥＧＦＲであり、これらの双方は、少なくとも原則的として、ｗｔ－ＥＧＦＲと異なるＳＡＲを有するはずであり、ｗｔ－ＥＧＦＲよりも大幅に良好な、ｓｍ－ＥＧＦＲ及び／またはｄｍ－ＥＧＦＲに対する親和性を有する阻害薬を見つけることにより、少なくとも副作用を低減する理論的可能性を得る。ＥＧＦＲ及び変異ＥＧＦＲの間の類似性に起因して、ならびに、元の阻害薬が既に、（内因性親和性でなくＡＴＰ競合に起因して）ｗｔ－ＥＧＦＲよりも良好な、ｓｍ－ＥＧＦＲの阻害薬であったからこそ作用したことに起因して、これは、達成するのが困難な功績であることが予想され得る。残念ながら、臨床的観察は、腫瘍を引き起こす異常なＥＧＦＲ系が、意味のある有効性を生じるために、非常に大きく抑制される必要があり、これに対し、制限毒性を誘導するのに十分高いレベルの正常組織におけるｗｔ－ＥＧＦＲシグナル伝達の抑制が比較的達成しやすいことを提示する。しかし、ＥＧＦＲ変異体特に、Ｔ７９０Ｍ　ＤＭ－のＥＧＦＲに対する親和性が増強されたＥＧＦＲ阻害薬が見出されており、これらの多くの例は、文献にあり、いくつかは、目下臨床試験にある。本特許出願は、これらの基準の１つに適合する化合物について記載する。

【００１６】
ｗｔ　ＥＧＦＲよりもかなり大きな、変異ＥＧＦＲに対する親和性を有するＥＧＦＲの阻害薬は、ｗｔ　ＥＧＦＲがＥＧＦＲシグナル伝達に関与している非形質転換組織においてＥＧＦＲシグナル伝達に対する効果があったとしても、比較的少ない効果を有しながら、最適な用量で、その変異体が引き起こす腫瘍の増殖を阻害することができるはずであり。これは、かなりの大きい用量の変異選択的ＥＧＦＲ阻害薬が投与されることが可能になり、変異が引き起こす腫瘍に対する有効性及び治療指数の双方を増加させるはずである。ＡＴＰ結合に対する変異の影響のため、それは本質的に、エルロチニブ及びゲフィチニブの奏効者に既に起こっているものであり、応答する変異は、主に、競合するリガンドＡＴＰに対するそれらの親和性の減少に起因して、ｗｔ　ＥＧＦＲよりも阻害薬に対する感受性が高いという点に留意すべきである。いくつかの第３世代ＥＧＦＲ阻害薬が目下明らかにされており、いくつかは臨床にある。これらの化合物は一般に、最初にＵ字型ジアニリノピリミジン足場に基づいた非可逆的阻害薬であるが、これはいくつかの関連足場に拡張されているが、全てがジアニリノピリミジンと類似した様式で結合する。一般に、これらの化合物は、Ｔ７９０Ｍ変異を含有する変異ＥＧＦＲの非常に強力な阻害薬であり、ｗｔ　ＥＧＦＲ及び他の変異の一部に対し幾分強力でない。このプロファイルのために、適切なＥＧＦＲ変異により引き起こされる腫瘍に対する非常に強い阻害効能を維持しながら、ｗｔ　ＥＧＦＲ阻害の作用機序に基づいた毒性は、かなり低減するはずである。従って、このタイプの化合物は、１次エルロチニブまたはゲフィチニブ療法に以前に感受性のある患者が耐性を示すようになった後、２次療法として特に有用であり得る。これらの阻害薬が、適切な変異受容体が、以前のように強力に阻害されることを可能にするだけではなく、それらは、それ自体、ＥＧＦＲ阻害を介して機序が導入する明らかな毒性を誘導せずに、これを行うはずである。本発明の大環状アミン阻害薬は、ｗｔ　ＥＧＦＲよりも変異体を優先して阻害するこれらの薬剤の類似の選択的プロファイル、及び優れた薬物動態特性を有するＥＦＧＲの非可逆的阻害薬であり、それ故、ＮＳＣＬＣ及び変異ＥＧＦＲキナーゼのこのサブファミリーにより引き起こされる他の任意の腫瘍の２次処置のための優れた薬物であることが判明するであろう。

【００１７】
特にＥＧＦＲ阻害薬の効能を増加させる別の方法は、１９９０年代半ばに開発された。タンパク質上の多くの部位は、それらが本質的に求核性であり、システインチオールが主な例であり、リジンアミン、ヒスチジンイミダゾール、及びセリン、スレオニン、ならびにチロシンヒドロキシルもそれほど高くはないがその可能性があること、またはそれらが、多くのアミダーゼの触媒性ヒドロキシルのように意図的に活性化されていることのいずれかのために、極めて強く求核性である。このような残基は多くの場合、どちらかというと穏和な条件下でタンパク質を修飾する親電子物質により標的化することができる。修飾された残基の機能及びタンパク質上のその位置に依存して、これは、酵素機能の喪失をもたらすことも、もたらさないこともある。ＴＫのサブセットがシステイン残基をＡＴＰ結合裂溝の端に使用して、ＡＴＰのリボースに水素結合を形成するが、大部分がこの目的のためにスレオニンを使用することが理解されていた。ＥＧＦＲファミリーは全て、このシステインを含有する（ＥＧＦＲ中の$Ｃ^{797}$）。このシステインは、ＡＴＰ結合部位で結合した阻害薬に結合したアルキル化部分によりアルキル化することができ、システイン硫黄の付近に親電子物質を提示すると仮定された。実に、第１世代のＥＧＦＲ阻害薬の多くは、ＥＧＦＲ上の$Ｃｙｓ^{797}$または他の求核物質を十分に標的化し得る強力な親電子物質であった。残念ながら、この阻害は非常に強力な阻害薬をもたらさず、またはそれは非常に選択的な阻害薬をもたらさずに、親電子物質が、多種多様なタンパク質、特に、キナーゼと反応するのに十分な活性及び十分な識別力があること、ならびにこれらの多くの場合、アルキル化は、酵素の触媒ドメインまたは制御「スイッチ領域」のいずれかで起こっていたことを示唆していた。この概念を有用にするために、潜在的なＰＫ及び毒性の理由の双方のために、アルキル化部分は、体内の広範囲の求核物質と無差別に反応させたくないので、本質的に反応性が低い必要があるであろう。アルキル化薬を、高い選択性でこの必然的にどちらかというと弱い親電子物質と反応させるために、化合物自体は、結合部位に対する高い（非共有結合）親和性の双方を有する必要性があり、弱い親電子物質を、親電子物質のすぐ近くに配置する立体配座で、優先的に結合しなければならないことが示された。最後に、反応が、阻害薬の血漿中半減期に比べて速くする必要があり、そうしなければその大部分が、重要なシステインと決して反応することなく、身体から洗い流されてしまうことも見出された。このような非可逆的阻害化合物が発見され、それらは、理論上の等効性可逆的阻害薬よりも非常に強力な、インビボでのＥＧＦＲの阻害薬であるだけでなく、おまけに、それらは、（少なくとも、アニリノキナゾリン及び関連する３－シアノキノリンの場合に）むしろ不十分なｅｒｂＢ－２及びｅｒｂＢ－４阻害テンプレートを、全てのｅｒｂＢの非常に強力な阻害薬にすることが判明し、これは、結合様式がアルキル化部分の配置において実際に良好であった場合、標的に対する非常に高い非共有結合親和性は、それほど重要ではないことを実証している。臨床に入った第２世代のＥＧＦＲ阻害薬のほとんどは、アクリルアミド誘導体を親電子物質として使用するＥＧＦＲの非可逆的阻害薬であり、それらは、可逆的阻害薬よりも、一般に臨床では、活性があるように見えるが、より高い毒性を有する傾向もあるため、唯一、アファチニブが承認を得るのに十分に良好なプロファイルを示している。

【００１８】
多くの異なるクラスのキナーゼ阻害薬が開発されており、いくつかが首尾よく承認されて、市販されている。多数のキナーゼの強力な阻害を生じるように見える分子足場のうちの１つは、一連の３つの連結された環であり、これらのうちの２つ、頻繁に、３つ全ては、キナーゼに結合する時にＵ字型構造を形成することができる芳香族である。２つの遠位環は、結合により、または１～３つの原子鎖からなる種々のリンカーを介して、中心環に直接結合することができる。ほとんどの場合、環窒素に隣接するＮＨ基を有する窒素含有ヘテロ芳香族系である中心環は、キナーゼにおける不変構造であるいわゆるＤＦＧループの直前のＮ末端葉及びＣ末端葉の間のキナーゼのヒンジドメイン中の残基骨格に結合した１～３つの水素結合を形成し、これは、達成されるべき酵素の活性立体配座に向けて、正確に配置されなければならない。阻害薬のこの端はまた、非常に疎水性である傾向がある

キナーゼのアデニン結合領域の一部を占めるが、Ｕの「基部」を形成する２つの環は、頻繁にＡＴＰ分子の残りが通常占める空間の一部を満たす幅広いチャネルを占める。具体的なキナーゼに対するかなり多くの親和性が、これらのコア環を、標的キナーゼにおける有望な独特の構造決定基との良好な相互作用を生じ、及び／または阻害したくないキナーゼとの好ましくない相互作用を生じる、選択された置換基で修飾することによりもたらされるが、種々のキナーゼについて多くの親和性及び選択性は、３つの環の間の種々のねじれ及び曲げ角度からもたらされ、標的キナーゼに対する親和性を最適化する一部の置換基は、それ自体、タンパク質と直接相互作用することがないが、３つの環の最も安定な立体配座を互いに制御し得る。従って、一部の置換基の目的は、キナーゼと直接相互作用するよりはむしろ、結合に好ましい立体配座を安定化するために、阻害分子の全体的な内部エネルギーに影響を及ぼすことであってよい。

【００１９】

臨床に入った第１世代及び第２世代のＥＧＦＲ／ｅｒｂＢ－２阻害薬のいずれもが、Ｕ字型結合様式を示さない。それらは、β４シート及びαＣヘリックス間の裂溝に結合する４－アニリノ（または拡張４－アニリノ）基を有し、これは、重要なＬ^{745}－Ｄ^{855}塩橋の後ろにあり、このＤ^{855}のＤＦＧループは、一部である。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

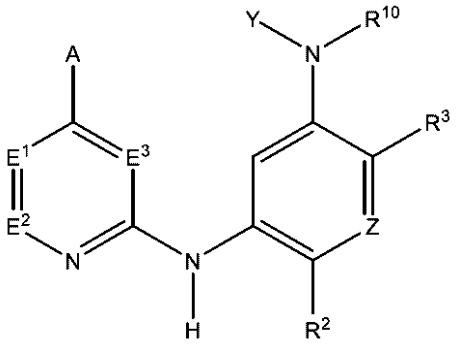
【００２０】

本発明は部分的には、現在のＥＧＦＲベースの阻害療法に対し耐性を示すプロテインキナーゼ、特に、Ｉ型受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）ファミリーまたはｅｒｂＢファミリー、最も特に、特定の変異形態のＥＧＦＲ受容体の活性を選択的に調節することができる新規化合物ならびにその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル及び／またはプロドラッグを提供する。この阻害活性は、限定されないが、細胞増殖及び細胞浸潤性、転移の阻害、アポトーシスの誘導、または血管形成の阻害を含む生物学的機能に影響を及ぼす。本発明の化合物または塩を、単独で、または他の治療剤または緩和剤と組み合わせて含む医薬組成物及び薬品も提供される。

【００２１】

一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）：

【化１】

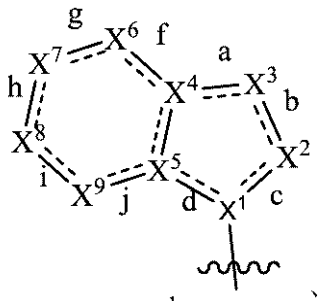


（Ｉ）、

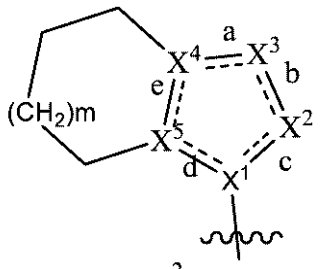
（式中、

Ａは、

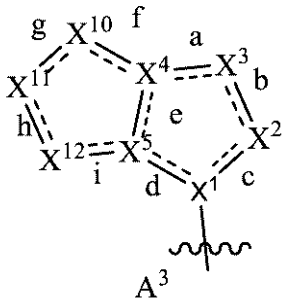
【化２】



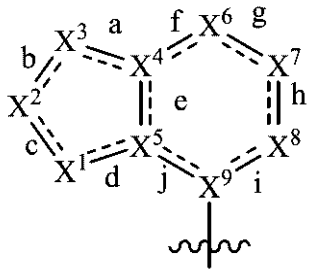
、



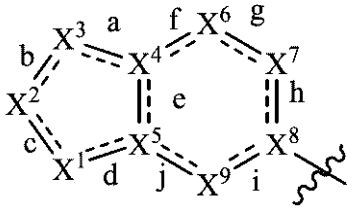
、



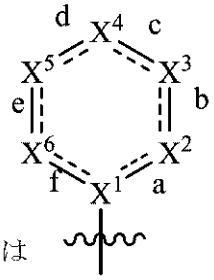
A^1 A^2 A^3



、



、または



A^{4a} A^{4b} A^5

であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちのいずれもが、それらに結合した２つの（形式）二重結合を有さず、

X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃ、もしくはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、$=NR^{13}$、$(=O)_2$、$(O)(NR^{13})$、R^4、及びR^{13}からなる群より選択され、または

代わりに、X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のそれぞれは、Ｃ、ＣＨ、CR^4、$C(R^4)_2$、CR^{13}、CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、$C=NR^{13}$、Ｎ、NR^4、NR^{13}、Ｎ（Ｏ）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、及びＯからなる群より選択され、

A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^4及びX^5のそれぞれは独立して、ＣまたはＮであり、X^4及びX^5のうちの少なくとも１つは、形式二重結合に関与しなければならず、

X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちの少なくとも４つは、Ｃ、CR^4、または$C(R^4)_2$であり、

A^1、A^2、A^3、及びA^5では、X^1は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

A^{4a}では、X^9は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

A^{4b}では、X^8は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

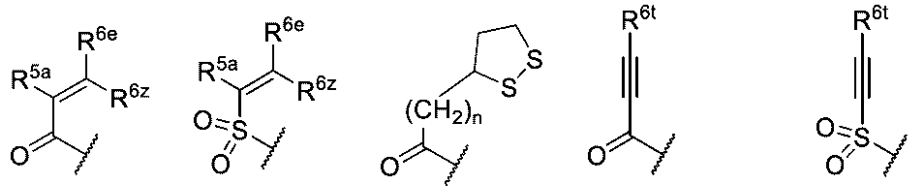
A^{4a}及びA^{4b}では、X^1は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、またはCR^4であり、

A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^2は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、$S(O)_x$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、Ｃ（Ｏ）、またはCR^4であり、

A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^3は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、またはCR^4であり、

A^5では、X^2、X^3、X^4、X^5、及びX^6のうちの少なくとも３つは、Ｃ、Ｃ（Ｒ

^{4}）$_{2}$、Ｃ＝Ｏ、またはＣＲ^{4}であり、
Ｅ^{1}及びＥ^{2}は独立して、Ｃ－Ｒ^{1}またはＮであり（但し、Ｅ^{1}及びＥ^{2}が双方ともにＮでない）、
Ｅ^{3}及びＺは独立して、ＣＨまたはＮであり、
Ｙは、
【化３】



、、、、、または

であり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、エテニル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＨＯ、ＣＨ$_{2}$ＯＨ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＣＯ$_{2}$Ｍｅ、ＣＯＮＨＭｅ、ＣＯＮＭｅ$_{2}$、及びシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、Ｒ^{10}、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{2～6}$アルケニル－Ｒ^{7}、Ｃ$_{2～6}$アルキニル－Ｒ^{7}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｒ^{7}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、Ｃ（Ｒ^{5}）＝Ｃ（Ｒ^{5}）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、またはＲ^{7}であり、
各Ｒ^{4}は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、カルボキシ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルキルオキシカルボニル－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル－、－Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アシルオキシ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＣ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{13}Ｒ^{13}Ｎ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アシルＮ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{1～6}$アシルＮ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）（Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{0～6}$アルキルＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}ＮＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{10}ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｓ（Ｏ）$_{x}$Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（＝Ｏ）（＝ＮＲ１３）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{13}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（＝ＮＲ^{13}）（＝ＮＲ^{13}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（＝ＮＲ^{13}）（＝ＮＲ^{13}）－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{13}）Ｃ$_{1～6}$アルキル－、Ｒ^{7}Ｓ（＝ＮＲ^{13}）（＝ＮＲ^{13}）－Ｃ$_{1～6}$アルキ

ル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルケニル、R^7－$C_{3\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{3\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、R^7－$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)$－、R^7－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、R^7－$(CH_2)_p$オキシカルボニル－、－C（＝O）NR^8R^9、R^7－$(CH_2)_p$－N（R^{10}）－C（＝O）－、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－N（R^{10}）C（＝O）－$C_{1\sim6}$アルコキシ－、R^7（CH_2）$_p$O－、R^7（CH_2）$_p$OC（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^7（CH_2）$_p$N（R^{10}）－C（＝O）O－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^8R^9N－C（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（R^{10}）－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^7－$(CH_2)_p$OC（＝O）N（R^{10}）C$_{2\sim6}$アルコキシ－、R^8R^9NC（＝O）N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル$C_{1\sim6}$アルコキシ－、R^7（CH_2）$_p$OC（＝O）$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、R^7－$(CH_2)_pC(=O)O$－、－NR^8R^9、－N$R^{13}R^{13}$、R^8R^9N－$C_{2\sim6}$アルキル－N（R^{10}）－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル－N（R^{10}）－、R^8R^9N－C（＝O）－N（R^{10}）－、R^7－$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_2$－N（R^{10}）－、R^{10}S（O）$_2$－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_2$－N（R^{10}）－、R^7SO_2－N（R^{10}）－、チオ、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_x$－、R^7－$(CH_2)_pS(O)_2$－、R^7SO_2－、$C_{1\sim6}$アルキル－S（＝O）（＝NR^{13}）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝O）（＝NR^{13}）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－、R^7S（＝O）（＝NR^{13}）－、R^7S（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{6\sim}C_{12}$アリール－$C_1\sim C_6$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－$C_1\sim C_6$アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－$C_1\sim C_6$アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－$C_1\sim C_6$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－$C_1\sim C_6$アルキル－であり、

R^3では、R^5は、H、F、CF_3、CHF_2、または$C_1\sim C_6$アルキルであり、

Y^1及びY^2では、R^{5a}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1\sim6}$アルキル、$CF_2CH_2NR^8R^9$、$CH_2NR^8R^9$、CN、または$C_{1\sim6}$アルキルであり、

Y^1及びY^2では、R^{6e}は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、$(CH_2)_mCHR^{10}R^7$、$CF_2(CH_2)_mCHR^{10}R^7$、または$C(R^{10})_2R^7$であり、

Y^4及びY^5では、R^{6t}は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、$(CH_2)_mCHR^{10}R^7$、$C(R^{10})_2R^7$であり、

Y^1及びY^2では、R^{6z}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、Y^1及びY^2では、R^{6e}及びR^{6z}は、一緒になって、$R^{6e}R^{6z}C=$を形成し、または

代わりに、Y^1及びY^2では、R^{6e}及びR^{6z}は、双方が結合しているsp^2炭素原子と共に、４～７員脂環式環を形成し、環原子のうちの１つは、NR^8、O、S（O）$_x$、S（＝O）（＝NR^8）、P＝O、P（＝O）（OR^8）、OP（＝O）（OR^8）Oで任意に置き換えられ、かつ脂環式環は、ハロゲン、オキソ、OH、OR^8、及びNR^8

R^9からなる群より選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、

R^7は、ＯＨ、NR^8R^9、$O(CH_2)_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－Ｓ，Ｓ－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルアミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、Ｉ－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルであり、これらの全ては、ＯＨ、OR^{10}、オキソ、ハロゲン、R^{10}、CH_2OR^{10}、または$CH_2NR^8R^9$で任意に置換されてもよく、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$ハロアルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、C_3～C_6ハロアルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルケニル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルケニル－C_1～C_6アルキル－、$C_{1\sim6}$アシル、C_1～C_6アシル－C_1～C_6アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、C_6～C_{12}アリール－C_1～C_6アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、または５～１２員ヘテロアリール－C_1～C_6アルキル－であり、R^8及びR^9はさらに独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で置換されてもよく、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、または$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、

各R^{11}は独立して、水素、C_1～C_6アルキル、C_3～C_6アルケニル、C_3～C_6アルキニル、C_3～C_6シクロアルキル、C_6～C_{12}アリール、４～１２員ヘテロシクリル、もしくは５～１２員ヘテロアリールであり、または、代わりに、２つのR^{11}は、

それらに結合したヘテロ原子（複数可）と共に、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される５～８員ヘテロシクリル環を形成し、

各R^{12}は独立して、$C_1\sim C_6$アルキル、$C_2\sim C_6$アルケニル、$C_2\sim C_6$アルキニル、$C_3\sim C_6$シクロアルキル、$C_6\sim C_{12}$アリール、４～１２員ヘテロシクリル、及び５～１２員ヘテロアリールから選択され、

各R^{13}は独立して、H、－CD_3、シアノ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$アシル－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)$－$C_{1\sim6}$アルキル－、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルオキシカルボニル－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pO$－$C(=O)$－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^8R^9N－$C(=O)C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－$N(R^{10})$－$C(=O)C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pOC_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pO$－$C(=O)$－$OC_{2\sim6}$アルキル－、R^8R^9N－$C(=O)OC_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル－$N(R^{10})C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})$－$C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^8R^9N－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシル$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{1\sim6}$アシル$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{0\sim6}$アルキル$C(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pOC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^8R^9NC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^{10}SO_2$－$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7$－$SO_2$－$N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(O)_x$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7$－$(CH_2)_pS(O)_xC_{2\sim6}$アルキル－、$R^7SO_2C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(=O)(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル$S(=O)(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(=NR^{10})(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル$S(=NR^{10})(=NR^{10})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7S(=O)(=NR^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7S(=NR^{13})(=NR^{13})$－$C_{2\sim6}$アルキル－、－$C_{3\sim6}$アルケニル、－$C_{3\sim6}$ハロアルケニル、$R^7$－$C_{4\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{4\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、$R^7$－$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、$R^7$－$(CH_2)_pC(=O)$－、$R^7$－$C_{1\sim6}$アルキル－$C(=O)$－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－$C(=O)$－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－$C(=O)$－、$C_{1\sim6}$アルキル$S(O)_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－$C(=O)$－、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$R^7$－$(CH_2)_p$オキシカルボニル－、－$C(=O)NR^8R^9$、$R^7$－$(CH_2)_p$－$N(R^{10})$－$C(=O)$－、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－$N(R^{10})C(=O)$－$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^7(CH_2)_pO$－、$R^7(CH_2)_pOC(=O)OC_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})$－$C(=O)O$－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^8R^9N$－$C(=O)OC_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C(=O)N(R^{10})$－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^7$－$(CH_2)_pOC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^8R^9NC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^7(CH_2)_pOC(=O)C_{1\sim6}$アルコキシ－、－$C_{1\sim6}$アシルオキシ、$R^7$－$(CH_2)_pC(=O)O$－、－$NR^8R^9$、$R^8R^9N$－$C_{2\sim6}$アルキル－$N(R^{10})$－、$R^7$－$C_{2\sim6}$アルキル－$N(R^{10})$－、$C_{1\sim6}$アシル－$N(R^{10})$－、$C_{1\sim6}$

アルコキシカルボニル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{10}Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－、Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{10}）－、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルケニル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルケニル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－であり、あるいは

代わりに、２つのＲ^{4}、２つのＲ^{13}、または、Ｒ^{13}及びＲ^{4}は、それらに結合した原子と共に、芳香族または部分的には飽和であり得る、かつＮ、Ｏ、及びＳから選択される多くとも２つのヘテロ原子を含有し得る５～７員環を形成し、５～７員環は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択される置換基で任意にさらに置換され、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｎ＝１、２、または３であり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

【００２２】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、ＣＮ１０５０８５４８９Ａ、ＷＯ２０１５／１２７８７２、ＷＯ２０１３／０１４４４８、ＣＮ１０５００１２０８Ａ、ＣＮ１０４８４４５８０Ａ、ＷＯ２０１５／１７５６３２、ＷＯ２０１５／１８８７７７、ＷＯ２０１６／１０５５２５、ＷＯ２０１６０６０４４３、ＷＯ２０１６／０２９８３９、ＷＯ２０１６／０５４９８７、ＷＯ２０１６／０１５４５３、ＷＯ２０１６／０７０８１６、及び／またはＷＯ２０１５／１９５２２８で例示されている化合物を除外する。

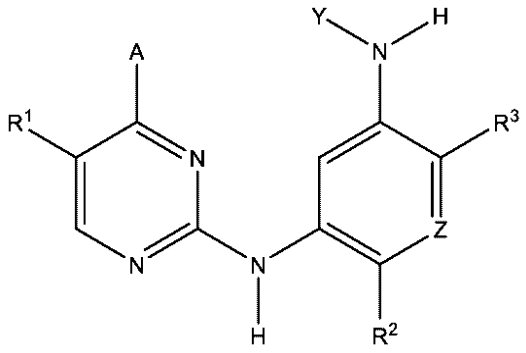
【００２３】

一実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、ＣＮ１０４７６１５８５Ａ及び／またはＣＮ１０４７６１５４４Ａに例示されている化合物を除外する。

【００２４】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＢ）：

【化４】

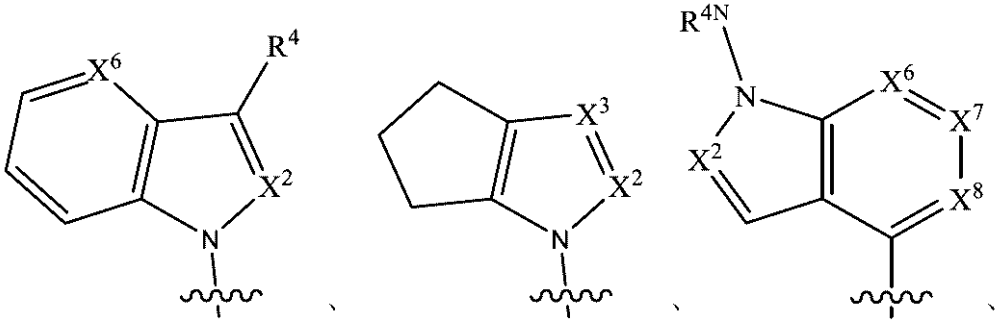


（ＩＢ）、

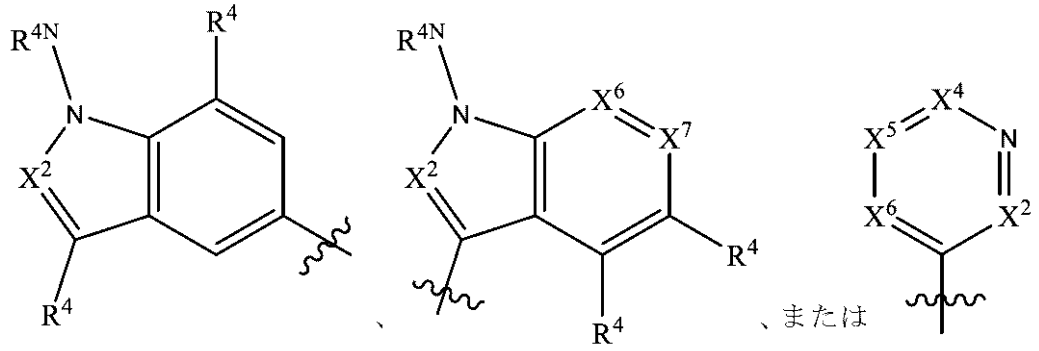
（式中、

Ａは、

【化５】



A^{1a} 、 A^{2a} 、 $A^{4a'}$ 、



$A^{4b'}$ 、 A^{1b} 、または A^{5a}

であり、

X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8のそれぞれは独立して、CR^4またはNであり、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8のうちの多くとも２つは、Nであり、

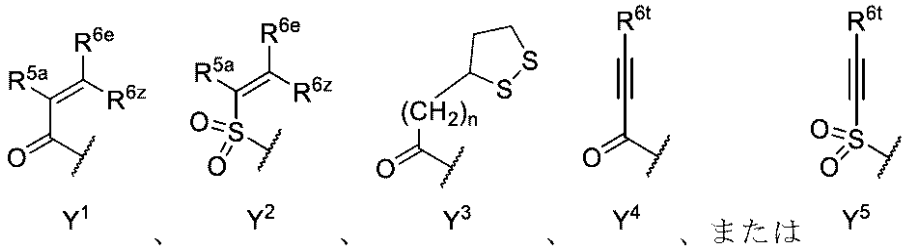
X^{10}及びX^{12}のそれぞれは独立して、S、N、またはCR^4であり、

X^{10}及びX^{12}のうちの少なくとも１つは、Sであり、

Zは、ＣＨまたはＮであり、

Ｙは、

【化６】



Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、または Y^5

であり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、－CF_3、－CHF_2、－ＣＨＯ、－CH_2OH、－$CONH_2$、－CO_2Me、－ＣＯＮＨＭｅ、－$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、－Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、－Ｏ（CH_2）$_pR^7$、－Ｎ（R^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_pR^7$、

またはR^{7}であり、
各R^{4}は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－C$_{1～6}$アルキル、－C$_{1～6}$ハロアルキル、－カルボキシ－C$_{1～6}$アルキル、－C$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、R^{8}R^{9}N－C$_{1～6}$アルキル－、－C$_{2～6}$アルケニル、－C$_{2～6}$アルキニル、C$_{1～6}$アシル－、R^{7}－（CH$_{2}$）$_{p}$C（＝O）－、C$_{1～6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－C$_{1～6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^{8}R^{9}、ヒドロキシル、－C$_{1～6}$アルコキシ、－C$_{1～6}$アシルオキシ、－NR^{8}R^{9}、C$_{1～6}$アシル－N（R^{10}）－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、（C$_{1～6}$アルキル）SO$_{2}$－、またはR^{7}SO$_{2}$－であり、
R^{4N}は、H、－CD$_{3}$、－C$_{1～6}$アルキル、－C$_{1～6}$ハロアルキル、または－CH$_{2}$C（＝O）NR^{8}R^{9}であり、
Y^{1}及びY^{2}では、R^{5a}は、H、F、Cl、CF$_{3}$、CHF$_{2}$、CF$_{2}$C$_{1～6}$アルキル、CF$_{2}$CH$_{2}$NR^{8}R^{9}、CH$_{2}$NR^{8}R^{9}、CN、またはC$_{1～6}$アルキルであり、
Y^{1}及びY^{2}では、R^{6e}は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、CF$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、またはC（R^{10}）$_{2}$R^{7}であり、
Y^{4}及びY^{5}では、R^{6t}は、C$_{1～6}$アルキル、C$_{3～6}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、C（R^{10}）$_{2}$R^{7}であり、
Y^{1}及びY^{2}では、R^{6z}は、H、F、Cl、CF$_{3}$、CHF$_{2}$、CF$_{2}$C$_{1～6}$アルキル、もしくはC$_{1～6}$アルキルであり、または
代わりに、Y^{1}及びY^{2}では、R^{6e}及びR^{6z}は、一緒になって、＝CR$^{6e'}$R$^{6z'}$（アレン）を形成し（式中、R$^{6e'}$は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、CF$_{2}$（CH$_{2}$）$_{m}$CHR^{10}R^{7}、もしくはC（R^{10}）$_{2}$R^{7}であり、R$^{6z'}$は、H、F、Cl、CF$_{3}$、CHF$_{2}$、CF$_{2}$C$_{1～6}$アルキル、もしくはC$_{1～6}$アルキルである）、または
代わりに、Y^{1}及びY^{2}では、R^{6e}及びR^{6z}は、双方が結合しているsp^{2}炭素原子と共に、４～７員脂環式環を形成し、環原子のうちの１つは、NR^{8}、O、S（O）$_{x}$、S（＝O）（＝NR^{8}）、P＝O、P（＝O）（OR^{8}）、OP（＝O）（OR^{8}）Oで任意に置き換えられ、かつ脂環式環は、ハロゲン、オキソ、OH、OR^{8}、及びNR^{8}R^{9}からなる群より選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、
R^{7}は、OH、NR^{8}R^{9}、O（CH$_{2}$）$_{q}$NR^{8}R^{9}、C$_{1～6}$アルコキシ、C$_{1～6}$アルコキシ－C$_{1～6}$アルコキシ、C$_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－S，S－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルアミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（３R）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３S）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３aR，６aR）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－b］ピロール－１（２H）－イル、Ｉ－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２（ジメチルアミノ）

－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルであり、これらの全ては、ＯＨ、ＯＲ^{10}、オキソ、ハロゲン、Ｒ^{10}、ＣＨ$_2$ＯＲ^{10}、またはＣＨ$_2$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で任意に置換されてもよく、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{3\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－（Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル）、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルケニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、かつ

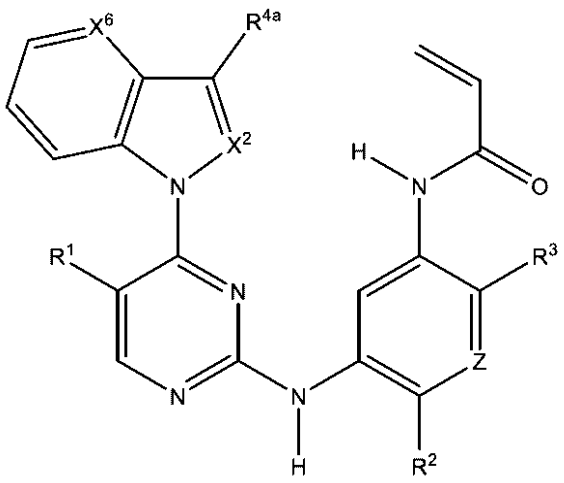
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００２５】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＩＩＢ）：

【化７】



（ＩＩＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、またはＮであり、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}またはＮ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｒ^{7}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4a}は、シアノ、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、ＯＨ、ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、シクロプロピル、単環式もしくは二環式Ｃ$_{4\sim8}$シクロアルキル、（Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル）－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

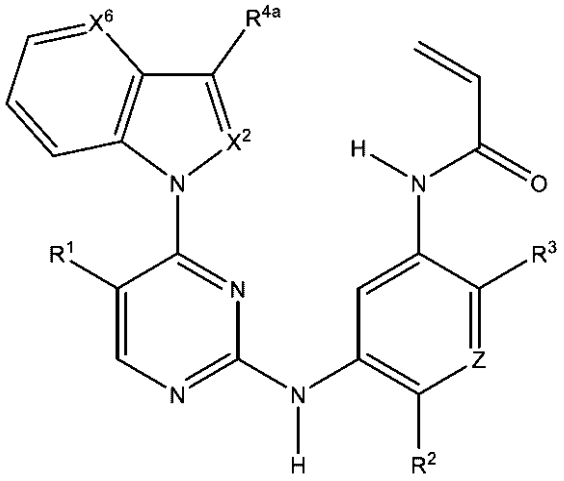
【００２６】

式（ＩＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、ＺはＮであり、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、またはシクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【００２７】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＶＢ）：

【化８】



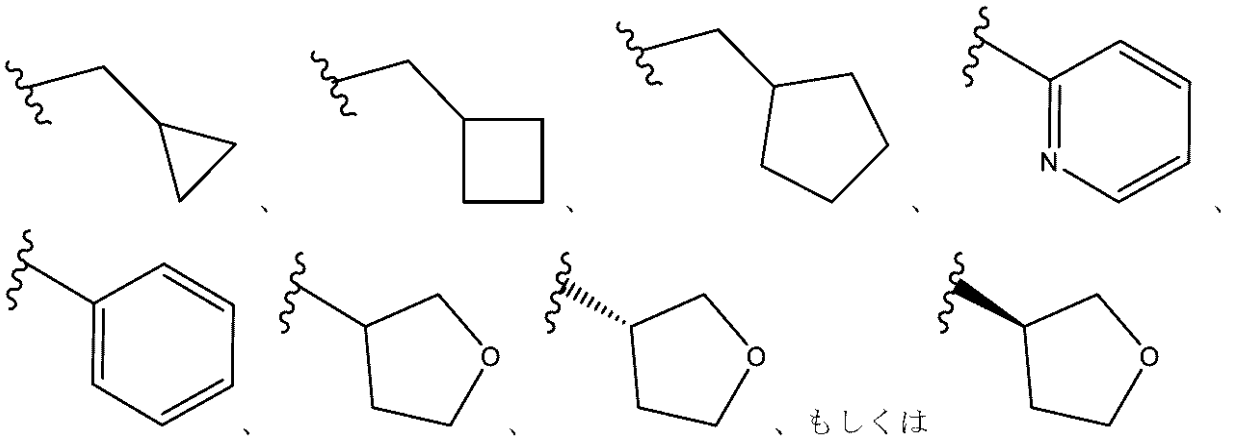
（ＩＶＢ）、

（式中、
X^2は、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、またはＮであり、
X^6は、ＣR^4またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、－ＣＦ$_3$、またはシアノから選択され、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（R^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^4は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4a}は独立して、シアノ、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^8R^9、－ＮR^8R^9、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ－、（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）ＳＯ$_2$－、またはR^7ＳＯ$_2$－であり、
R^7は、－ＯＨまたは－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ

$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルであり、
ｑ＝２、３、または４である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００２８】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＣＨ、CCH_3、またはＮであり、
X^6は、ＣＨ、CCH_3、またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化９】

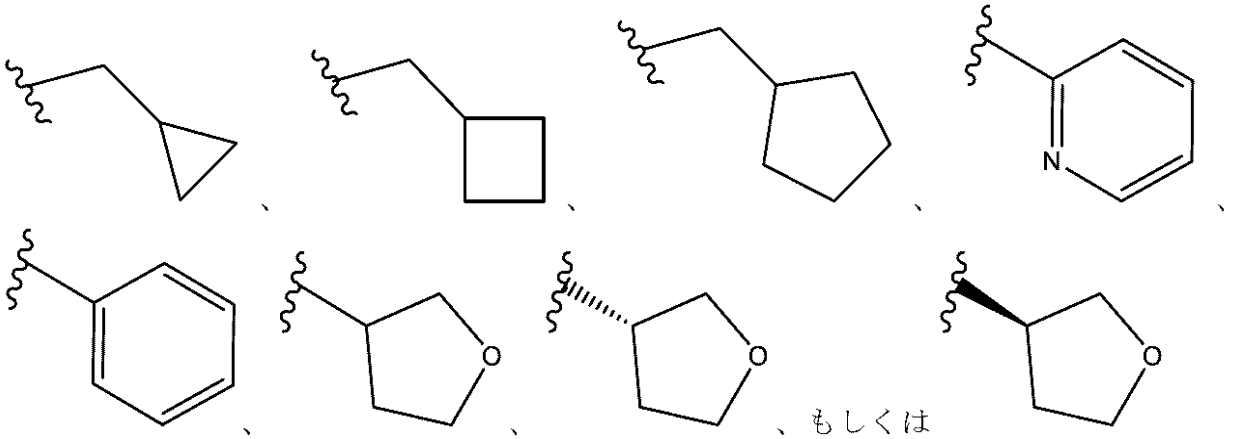


であり、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００２９】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＣＨまたはＮであり、
X^6は、ＣＨまたはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は、水素であり、
R^2は、$-OCH_2CHF_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化１０】



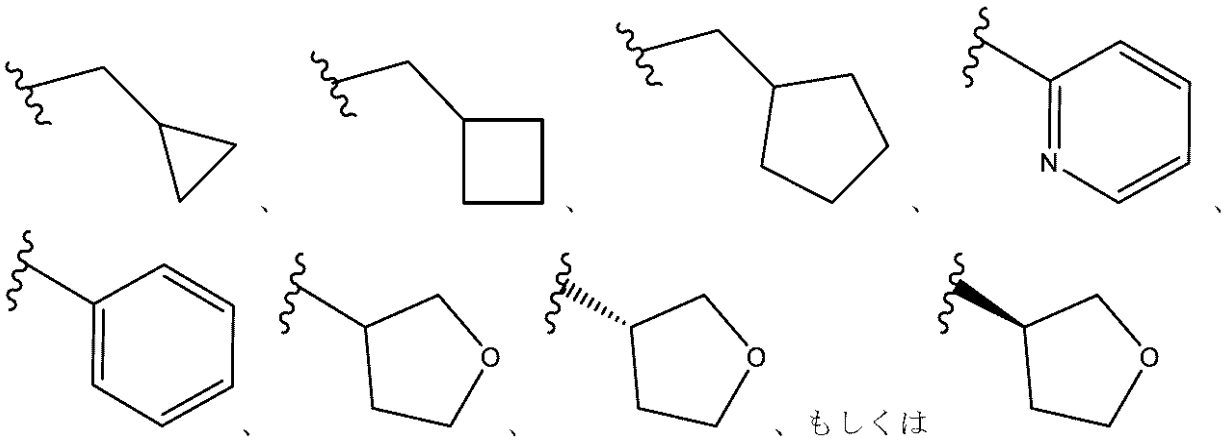
、もしくは

であり、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００３０】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、Nであり、
X^6は、CH、CCH_3、またはNであり、
Zは、CHまたはNであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化１１】



であり、または

代わりに、Ｒ[8]及びＲ[9]は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ[10]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのＲ[10]であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ[10]は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００３１】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ[2]は、Ｎであり、

Ｘ[6]は、ＣＨまたはＮであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ[1]は、水素であり、

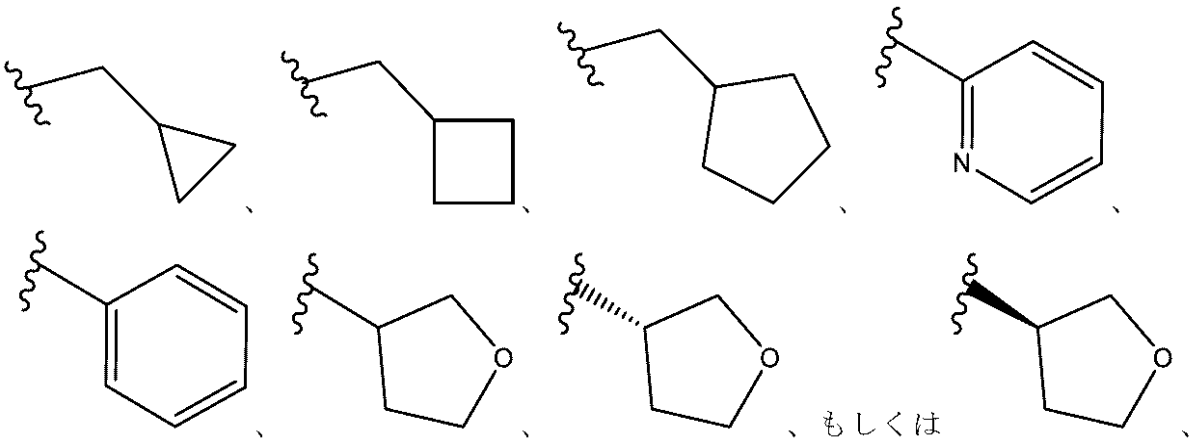
Ｒ[2]は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ[3]は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ[10]Ｒ[10]であり、

Ｒ[4a]は、－ＮＲ[8]Ｒ[9]であり、

Ｒ[8]及びＲ[9]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、

【化１２】



または

代わりに、Ｒ[8]及びＲ[9]は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素

環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００３２】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＮまたはＣＨであり、
X^6は、ＣＨであり、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－CH_2OH、－CH（OH）（CH_3）、－C（OH）（CH_3）$_2$、－CH（OH）（CH_2CH_3）、－C（OH）（CH_2CH_3）$_2$、または－C（OH）（CH_3）（CH_2CH_3）であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００３３】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＮまたはＣＨであり、
X^6は、ＣＨであり、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－CH_2OH、－CH（OH）（CH_3）、または－C（OH）（CH_3）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００３４】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＮまたはＣＨであり、
X^6は、ＣＨ、CCH_3、またはＮであり、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－C（＝O）NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。
【００３５】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＮまたはＣＨであり、
X^6は、ＮまたはＣＨであり、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－C（＝O）NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

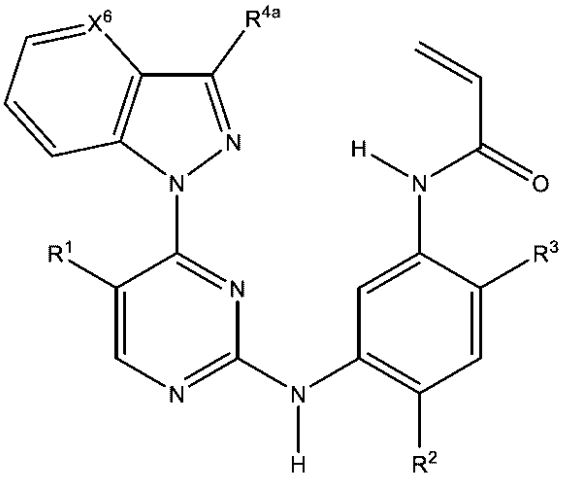
【００３６】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【００３７】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＶＢ）：

【化１３】



（ＶＢ）、

（式中、
X^6は、CR^4またはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、
R^4は、H、シアノ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4a}は、シアノ、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、－C（＝O）NR^8R^9、－$CH_2NR^8R^9$、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、（$C_{1\sim3}$アルキル）SO_2NH－、（$C_{1\sim6}$アルキル）SO_2－、またはR^7SO_2－であり、
R^7は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、シクロプロピル、単環式もしくは二環式$C_{4\sim8}$シクロアルキル、－（$C_{1\sim3}$アルキル）－（$C_{3\sim8}$シクロアルキル）、C_1～C_6アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００３８】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ^{6}は、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、またはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、またはクロロであり、

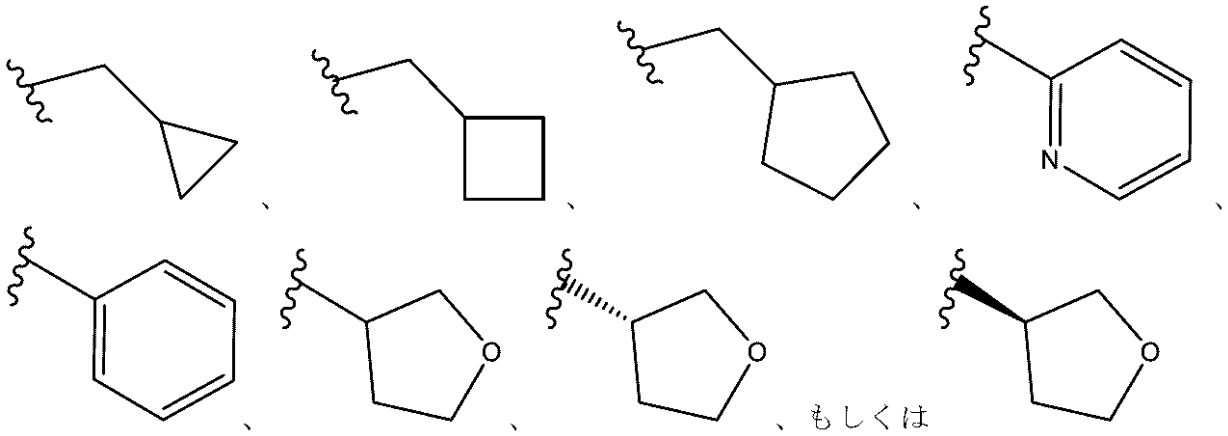
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、

【化１４】



、もしくは

であり、または

代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００３９】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ^{6}は、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素であり、

Ｒ^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

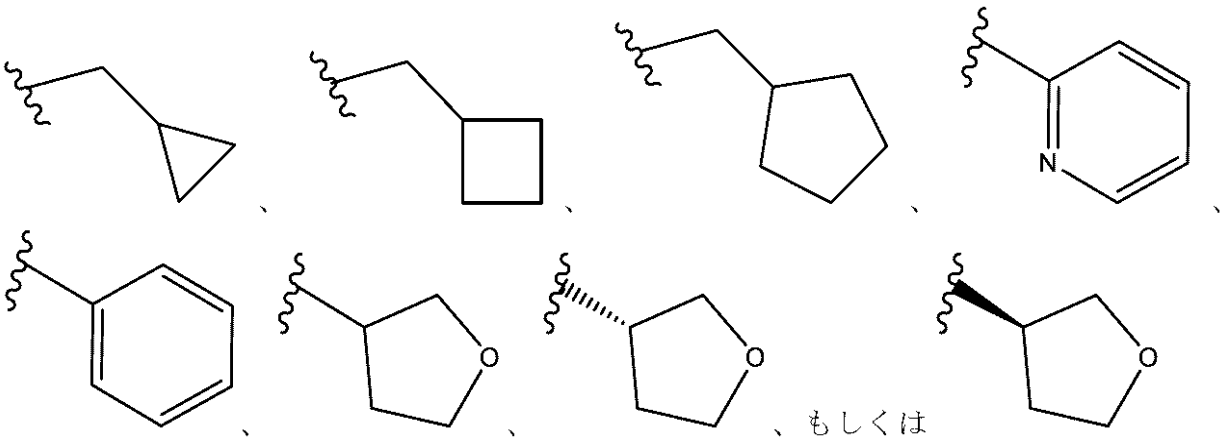
Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$

、

【化１５】



であり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００４０】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^6は、ＣＨであり、

R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、

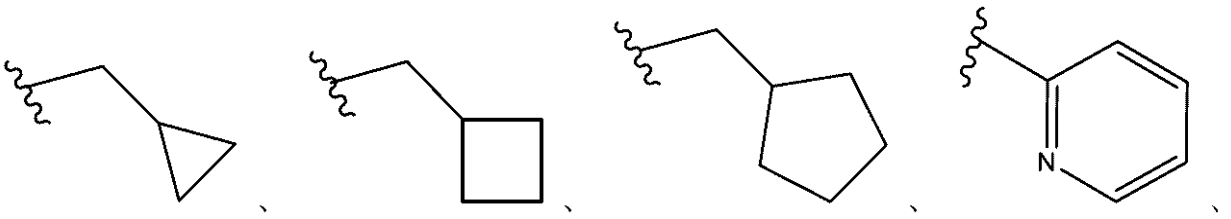
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

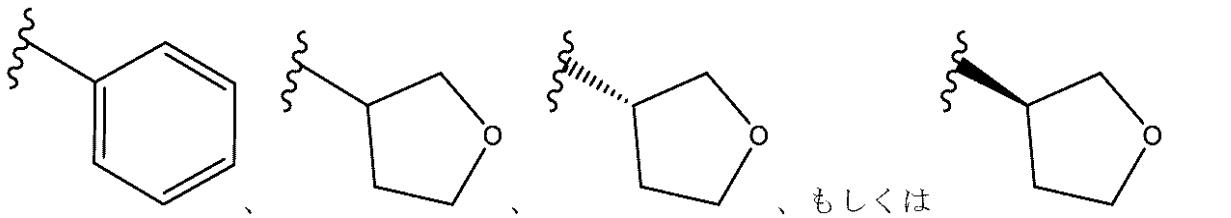
R^{4a}は、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$、

【化１６】



【化１７】



であり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００４１】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^6は、ＣＨであり、

R^1は、水素であり、

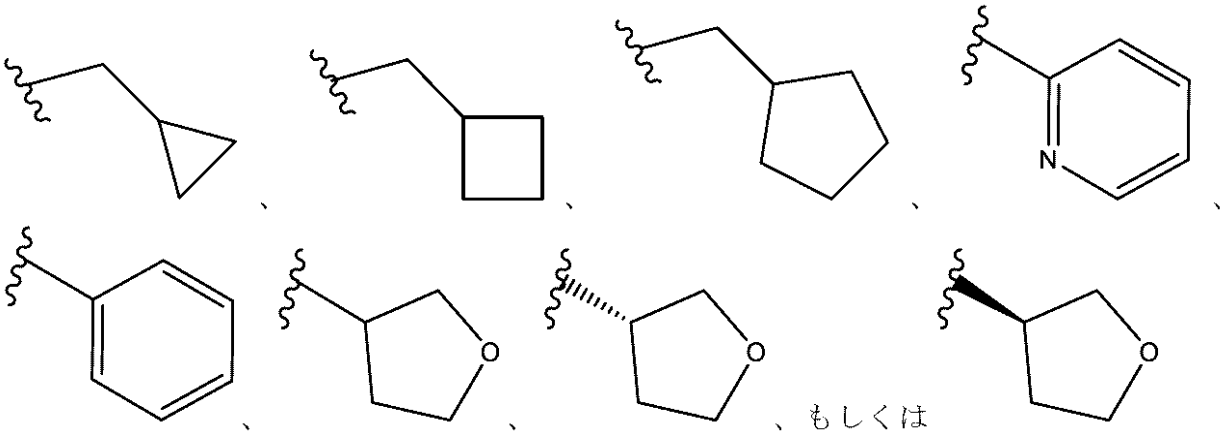
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）$CH(CH_3)_2$、

【化１８】



、もしくは

であり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００４２】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^6は、Ｎであり、

R^1は、水素であり、

R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００４３】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、Ｎであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００４４】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-CH_2OH$、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_3）、－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）$_2$、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_2CH_3）、－Ｃ（ＯＨ）（CH_2CH_3）$_2$、または－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）（CH_2CH_3）であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００４５】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-CH_2OH$、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_3）、または－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００４６】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、メトキシ、$-OCD_3$、またはエトキシである。

【００４７】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(R^{10})_2$である。別の実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

【００４８】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、またはイソプロピルである。

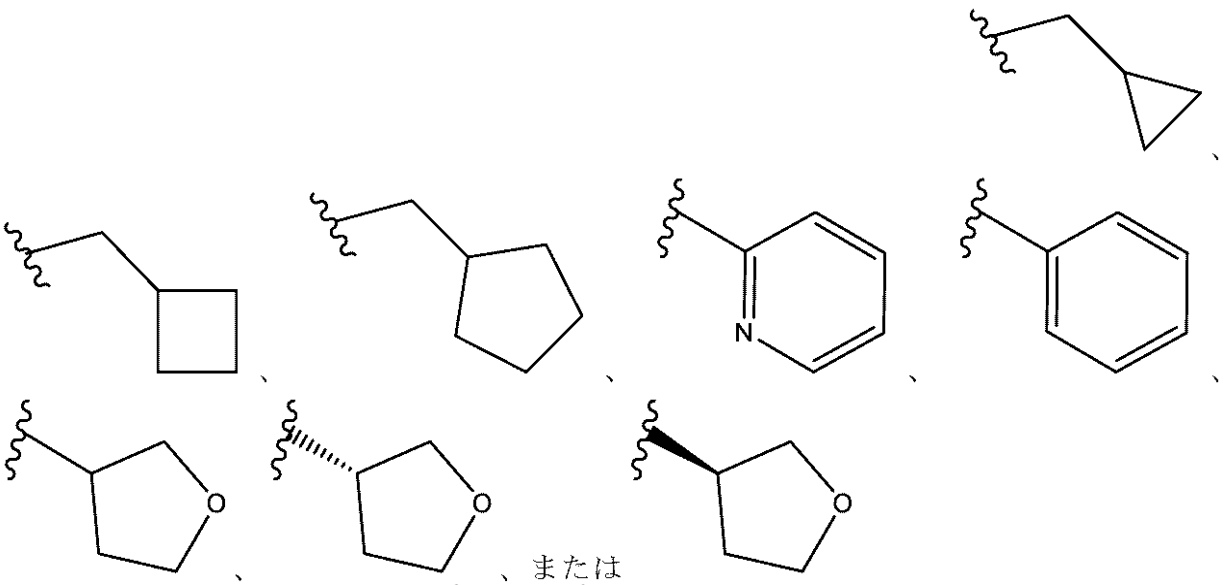
【００４９】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、$-NR^8R^9$または－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9である。別の実施形態では、R^{4a}は、$-C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキルである。

【００５０】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$、

【化１９】



である。別の実施形態では、R^8及びR^9は独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

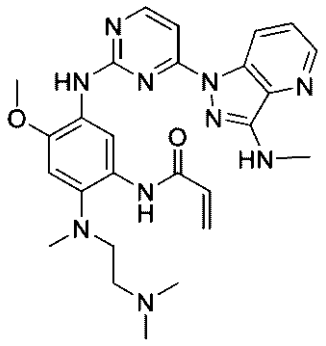
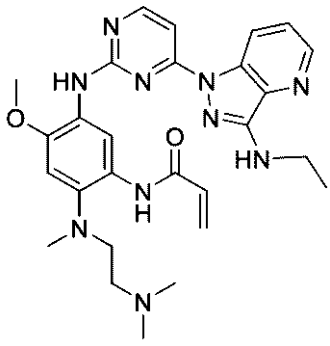
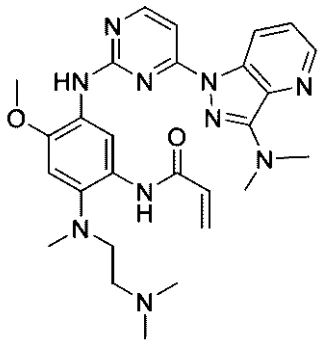
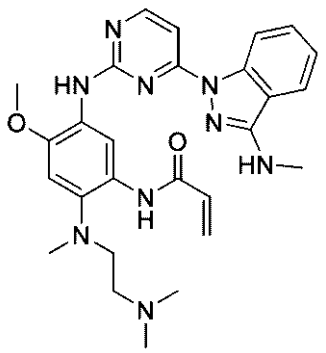
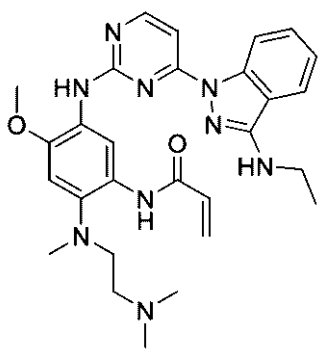
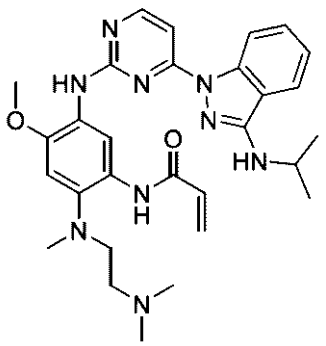
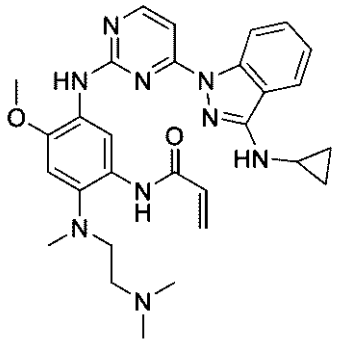
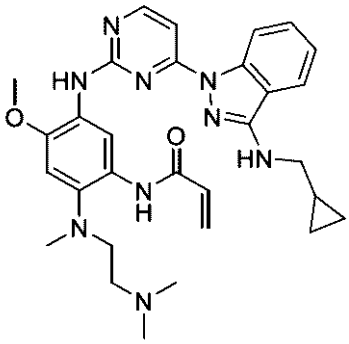
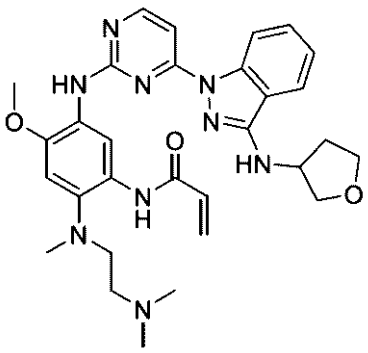
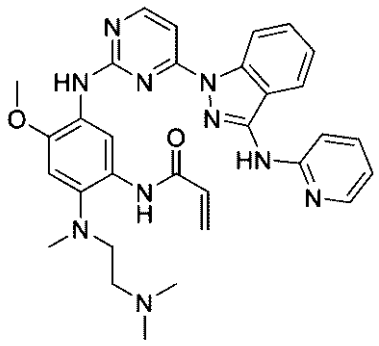
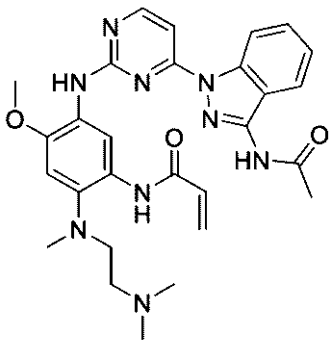
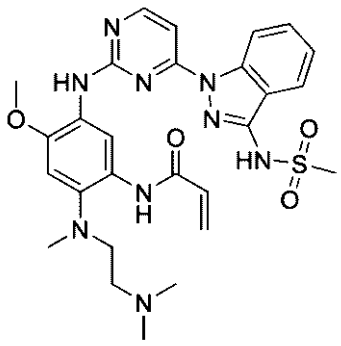
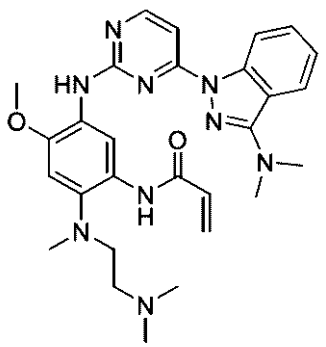
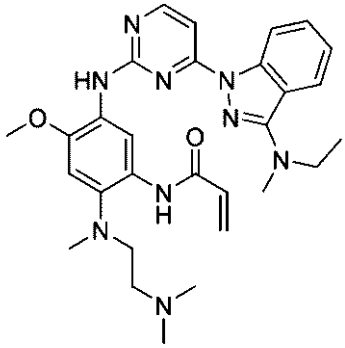
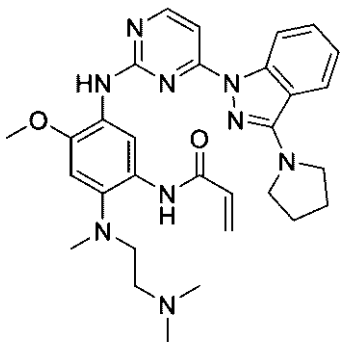
【００５１】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、X^6は、Ｎ、ＣＨ、またはＣ（CH_3）である。

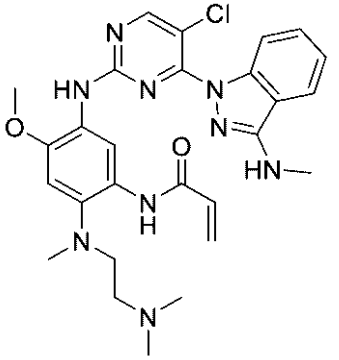
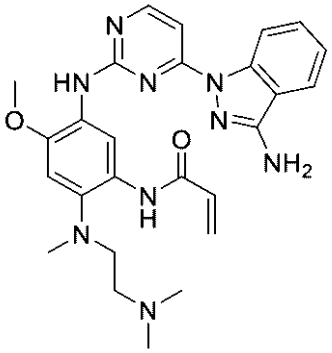
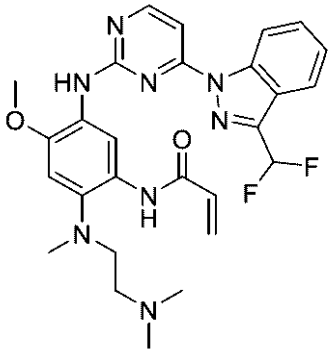
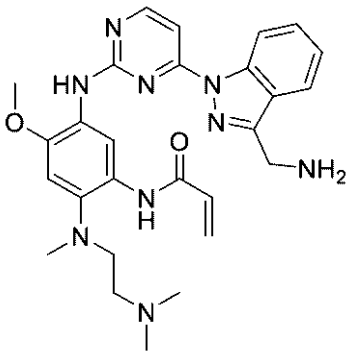
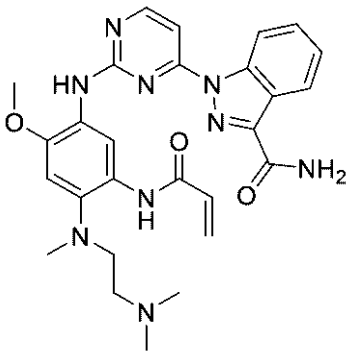
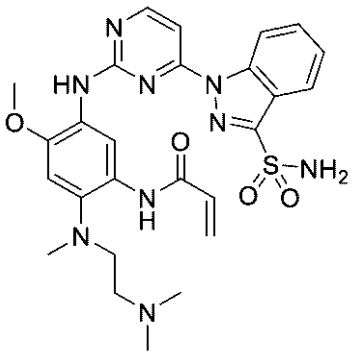
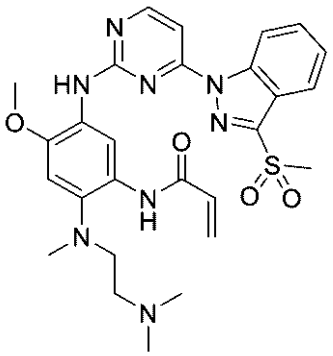
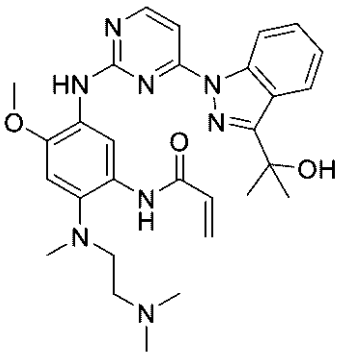
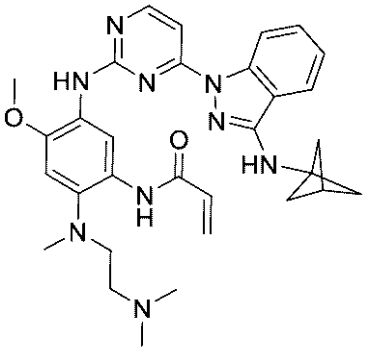
【００５２】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化２０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２１】

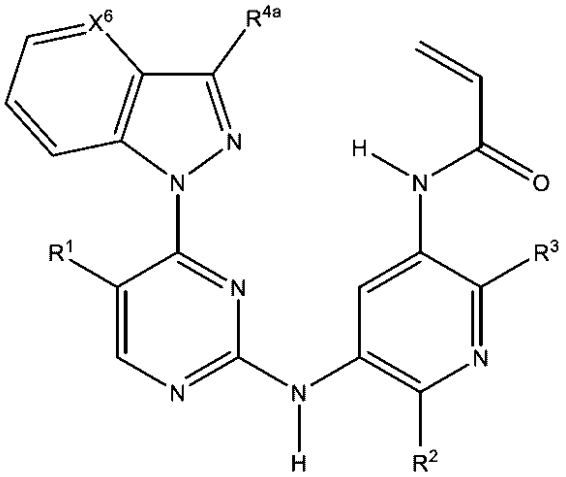

、

、

、

、

、

、

、

、または


から選択される。

【００５３】

本開示の一実施形態は、式（ＶＩＢ）：

【化２２】



（ＶＩＢ）、

（式中、

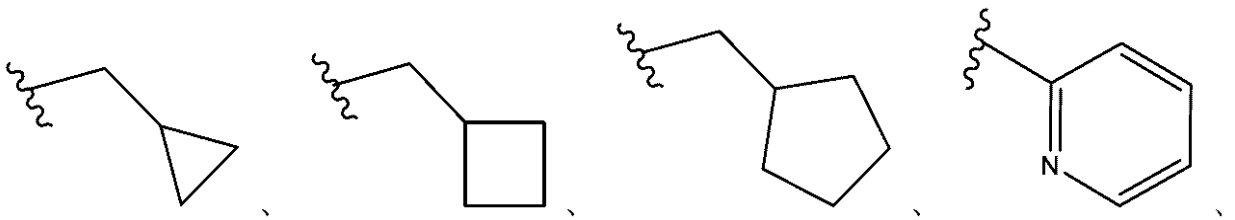
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、

R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル$-NR^{10}R^{10}$であり、
R^4は、H、CH_3、CH_2CH_3、またはイソプロピルであり、
R^{4a}は、シアノ、$-C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$-C(=O)-$、$-C(=O)NR^8R^9$、$-NR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アシル$-N(R^{10})-$、$(C_{1\sim3}$アルキル$)SO_2NH-$、またはR^7SO_2-であり、
R^7は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル$-(C_{1\sim3}$アルキル$)-$、$C_1\sim C_6$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

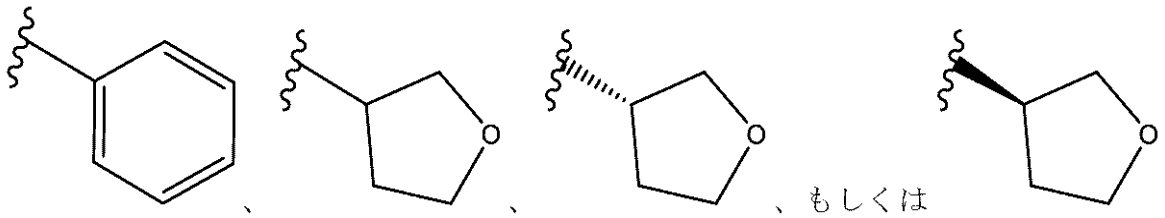
【００５４】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、CH、CCH_3、またはNであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化２３】



【化２４】



であり、または

代わりに、Ｒ[8]及びＲ[9]は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ[10]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのＲ[10]であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ[10]は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００５５】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ[6]は、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ[1]は、水素であり、

Ｒ[2]は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ[3]は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ[10]Ｒ[10]であり、

Ｒ[4a]は、－ＮＲ[8]Ｒ[9]であり、

Ｒ[8]及びＲ[9]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、

各Ｒ[10]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００５６】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ[6]は、ＣＨであり、

Ｒ[1]は、水素であり、

Ｒ[2]は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ[3]は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ[10]Ｒ[10]であり、

Ｒ[4a]は、－ＮＲ[8]Ｒ[9]であり、

Ｒ[8]及びＲ[9]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、または

代わりに、Ｒ[8]及びＲ[9]は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ[10]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのＲ[10]であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ[10]は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【００５７】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ[6]は、ＣＨであり、

Ｒ[1]は、水素であり、

R^2は、$-OCH_2CHF_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００５８】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、またはエトキシである。

【００５９】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

【００６０】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、H、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、またはイソプロピルである。

【００６１】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、$-NR^8R^9$である。

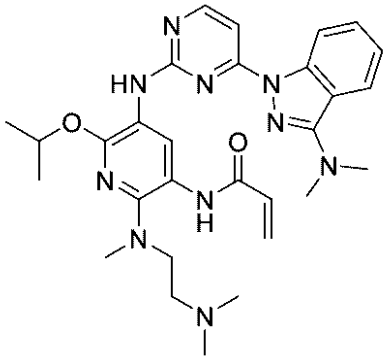
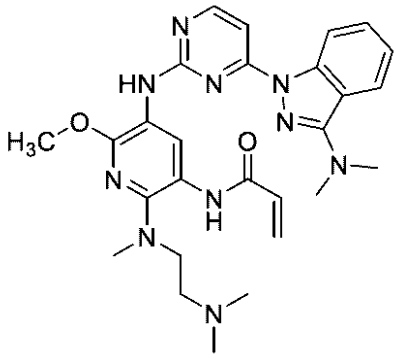
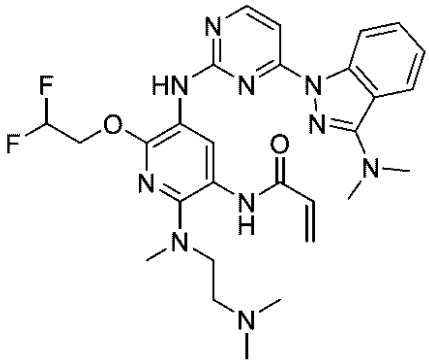
【００６２】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、H、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【００６３】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化２５】

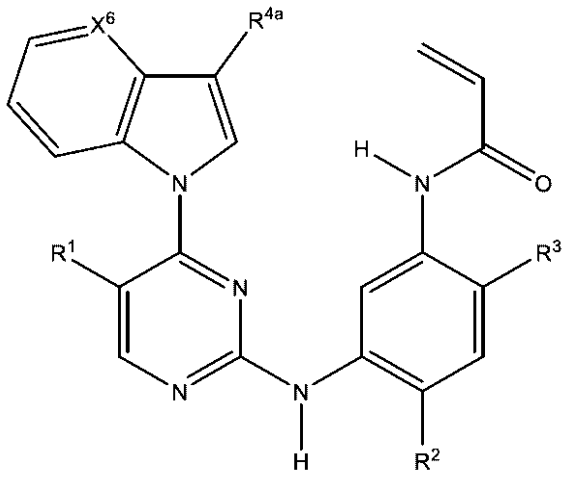

、

、または


から選択される。

【００６４】

本開示の一実施形態は、式（ＶＩＩＢ）：

【化２６】



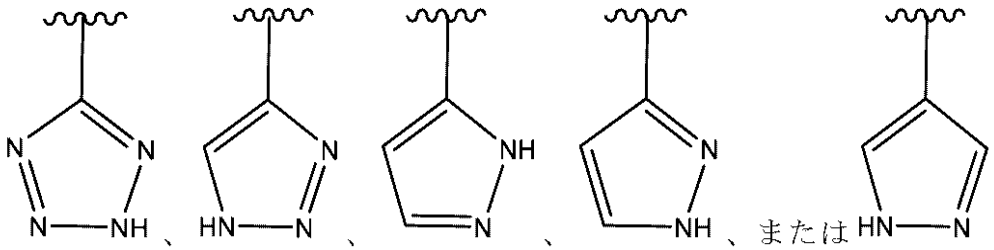
（ＶＩＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4a}は、シアノ、ハロ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｒ^{10}ＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００６５】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｘ^{6}は、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、またはクロロであり、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００６６】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００６７】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、R^7SO_2－であり、
R^7は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。
【００６８】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、R^7SO_2－であり、
R^7は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００６９】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、Ｎ、ＣＨ、またはCCH_3であり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、

【化２７】



であり、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００７０】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ^{6}は、ＮまたはＣＨであり、

Ｒ^{1}は、水素であり、

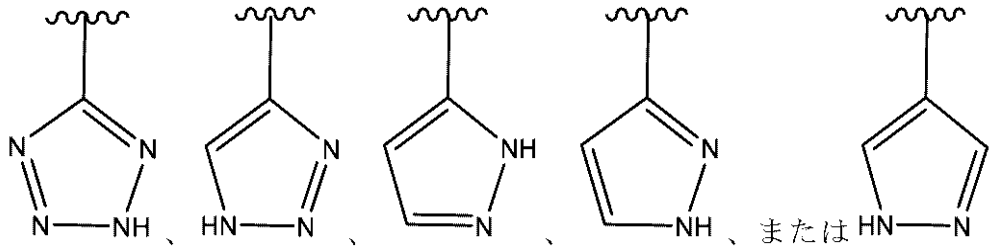
Ｒ^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}は、

【化２８】



であり、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００７１】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【００７２】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【００７３】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{10}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはイソプロピルである。

【００７４】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^9、－ＮＲ^{8}Ｒ^9、またはＲ^{7}ＳＯ$_2$－である。別の実施形態では、Ｒ^{4a}は、シアノ、ハロ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、Ｒ^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

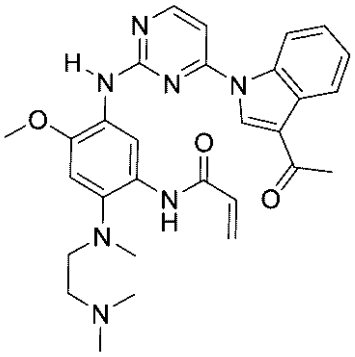
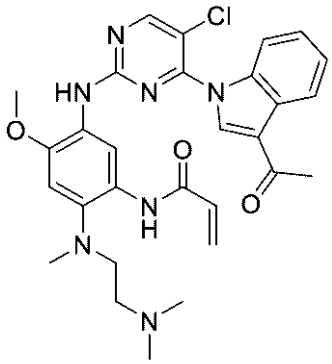
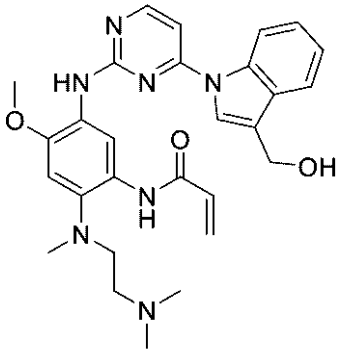
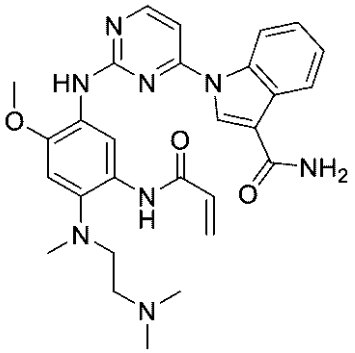
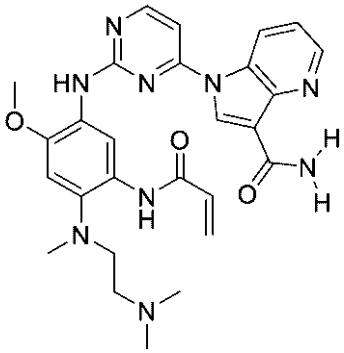
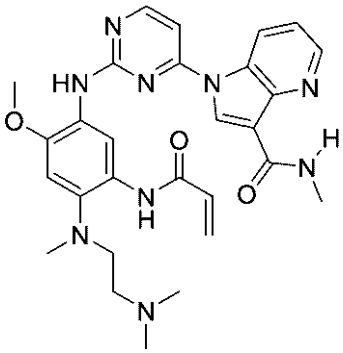
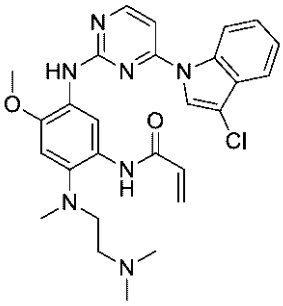
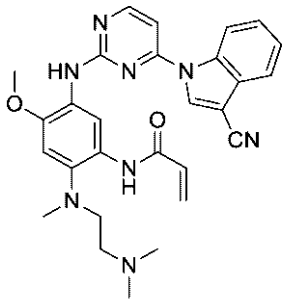
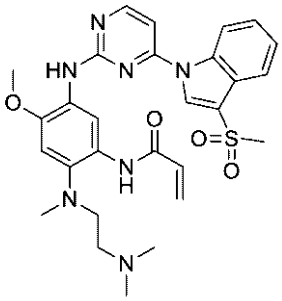
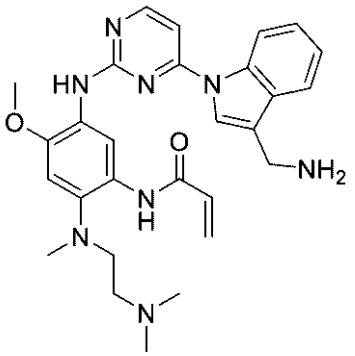
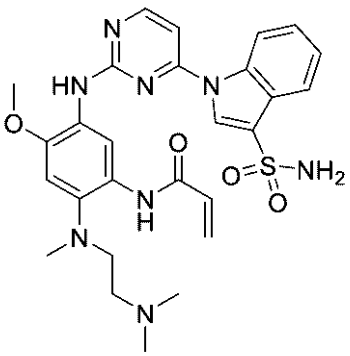
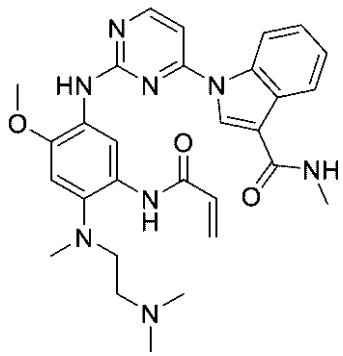
【００７５】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

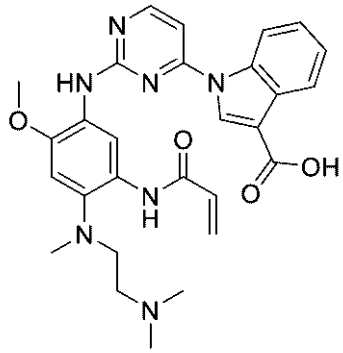
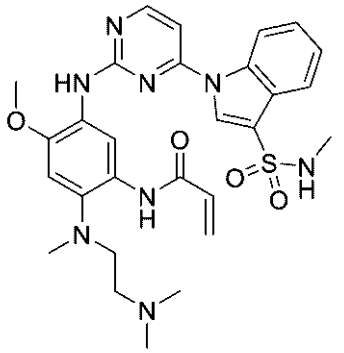
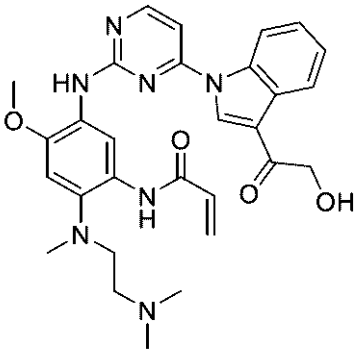
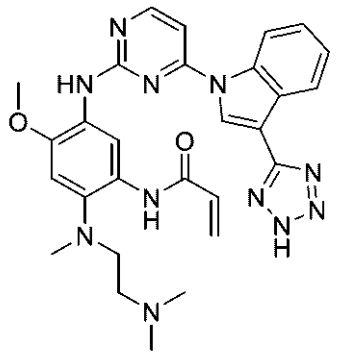
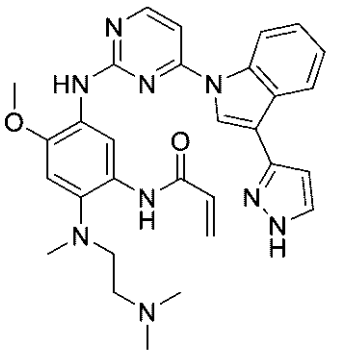
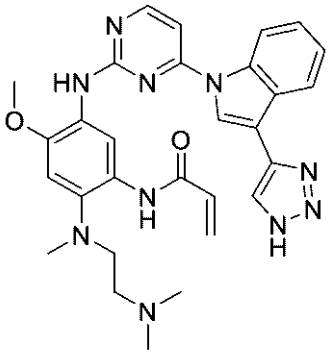
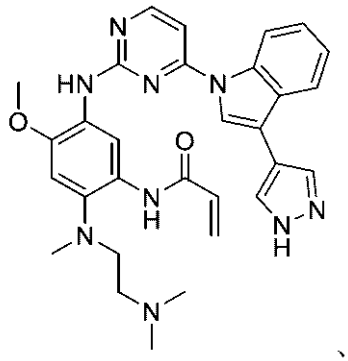
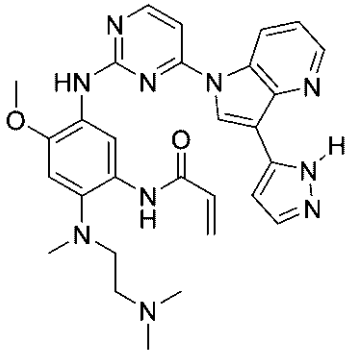
【００７６】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化２９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化３０】

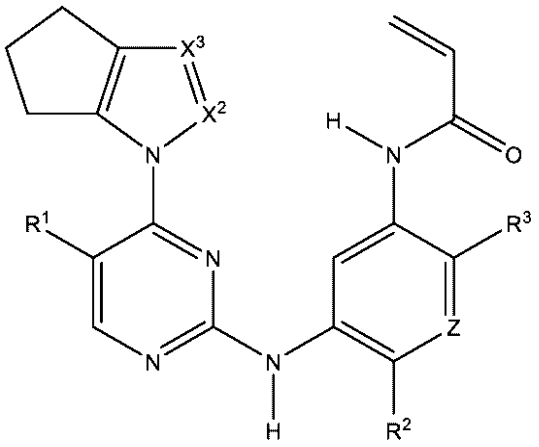

、

、

、

、

、

、

、または


から選択される。

【００７７】

本開示の一実施形態は、式（ＶＩＩＩＢ）：

【化３１】


（ＶＩＩＩＢ）、

（式中、

Ｘ^{2}及びＸ^{3}のそれぞれは独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり、Ｘ^{2}及びＸ^{3}の一方は、Ｎであり、他方は、ＣＲ^{4}であり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、CHO、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、CONHMe、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、O（CH_2）$_pR^7$、N（R^{10}）C（＝O）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_p$C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、かつ

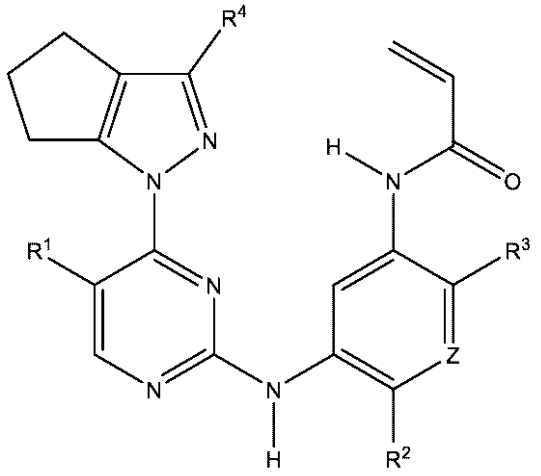
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００７８】

本開示の一実施形態は、式（ＩＸＢ）：

【化３２】



（ＩＸＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００７９】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【００８０】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、またはエトキシである。

【００８１】

式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）CH_2CH_2N（CH_3）$_2$である。

【００８２】

式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

【００８３】

式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^4は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、－NR^8R^9、またはR^7SO_2－である。

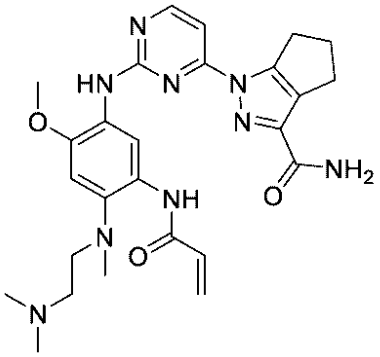
【００８４】

式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【００８５】

式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は：

【化３３】

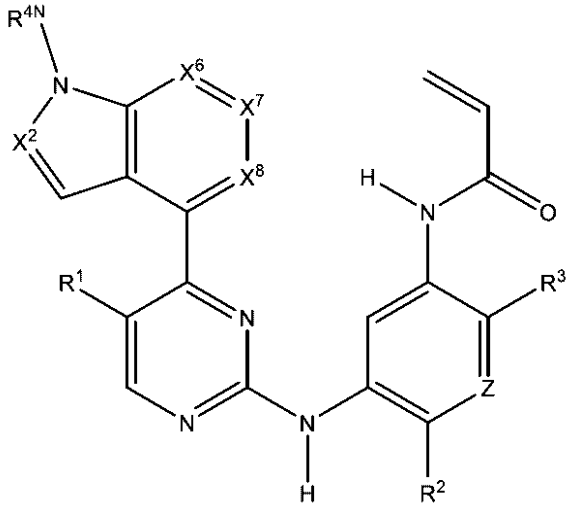


である。

【００８６】

本開示の一実施形態は、式（ＸＩＩＩＢ）：

【化３４】



（ＸＩＩＩＢ）、

（式中、

X^2、X^6、X^7、及びX^8のそれぞれは独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^6、X^7、及びX^8のうちの多くとも２つは、Ｎであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

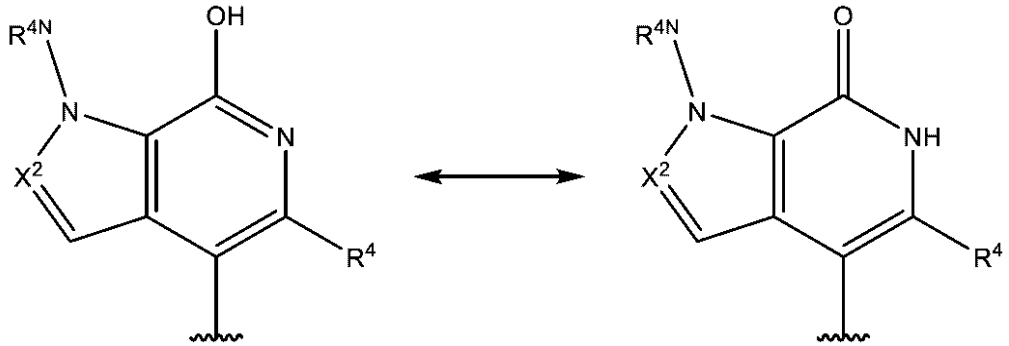
R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、O（CH_2）$_pR^7$、N（R^{10}）C（＝O）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_pC$（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、－OCD_3、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^{4N}は、H、－CD_3、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、

X^6がC－OHであり、X^7がNであり、かつX^8がCR^4である時、X^2を含有する二環式環は、

【化３５】



の間で互変異性化することができ、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

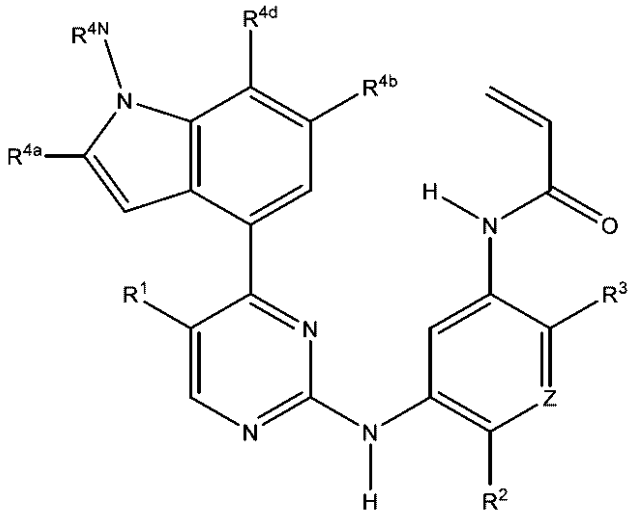
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２

つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【００８７】
本開示の一実施形態は、式（ＸＩＶＢ）：
【化３６】



（ＸＩＶＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、または－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4b}及びＲ^{4d}の一方は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、他方は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、Ｃ$_{1～6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1～6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、

及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。
【００８８】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、またはクロロであり、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4d}は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。
【００８９】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素またはクロロであり、
Ｒ^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4d}は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００９０】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素であり、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4b}は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈまたはメチルであり、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【００９１】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素であり、

R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4b}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【００９２】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。

【００９３】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

【００９４】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

【００９５】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。

【００９６】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、Ｈ、－CH_3、またはハロである。

【００９７】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9または－NR^8R^9であり、R^{4d}は、Ｈである。

【００９８】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9または－NR^8R^9であり、R^{4b}は、Ｈである。

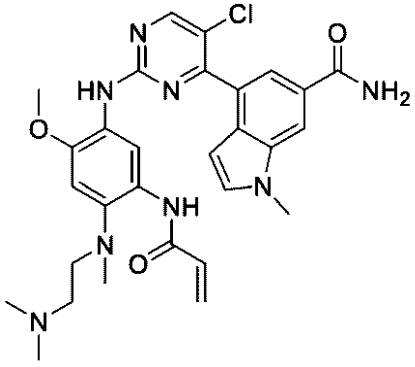
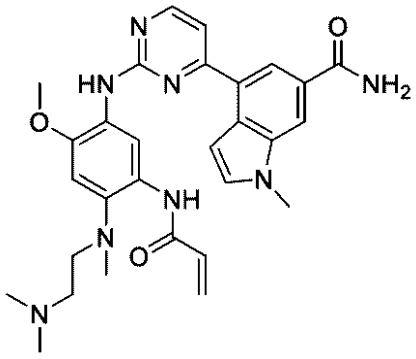
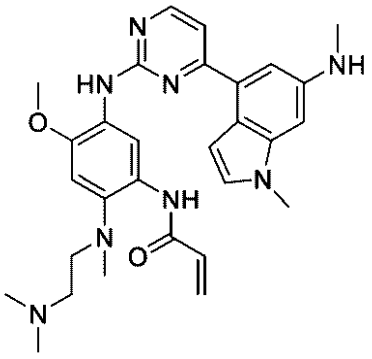
【００９９】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

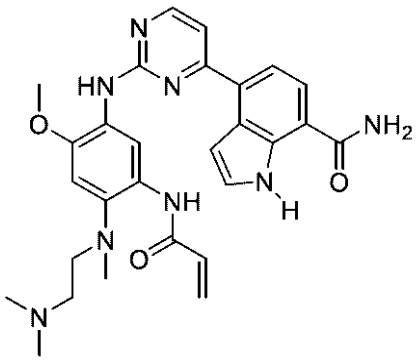
【０１００】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化３７】


、

、

、

【化３８】



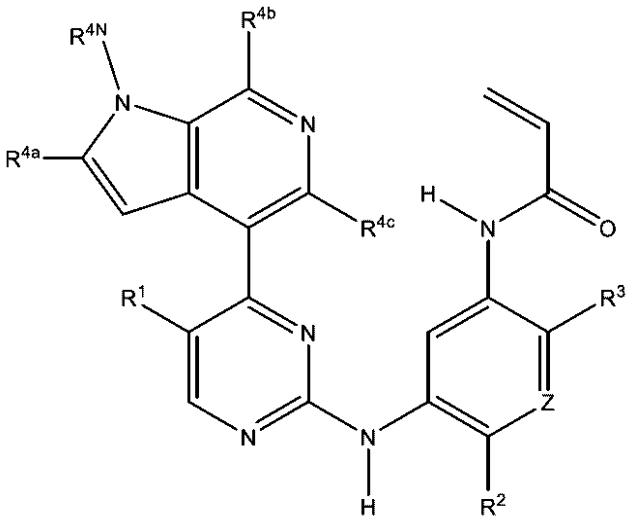
または

から選択される。

【０１０１】

本開示の一実施形態は、式（ＸＶＢ）：

【化３９】



（ＸＶＢ）、

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、

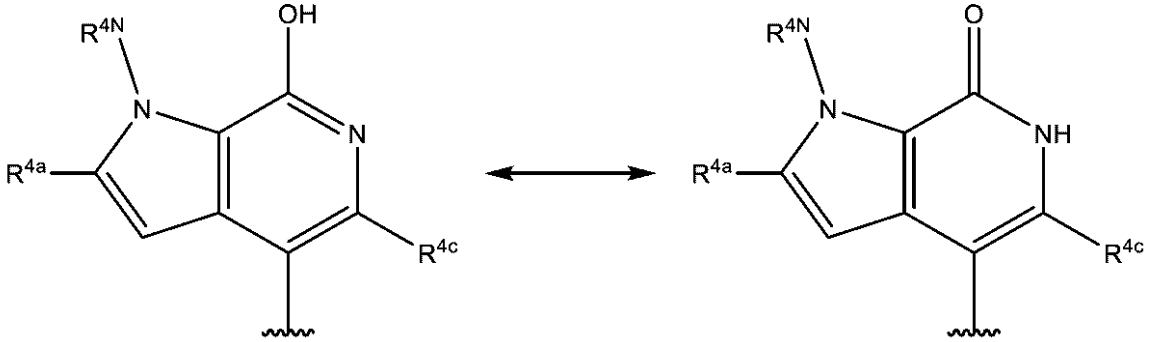
Ｒ^{4b}は、水素、ヒドロキシル、－ＯＣＤ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

Ｒ^{4c}は、Ｈであり、

Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、

Ｒ^{4b}が－ＯＨである時、二環式環は、

【化４０】

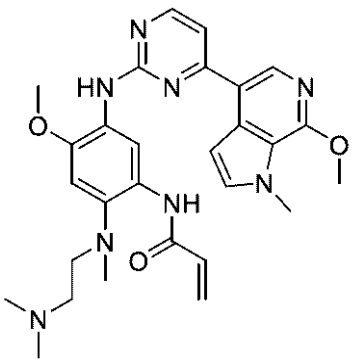
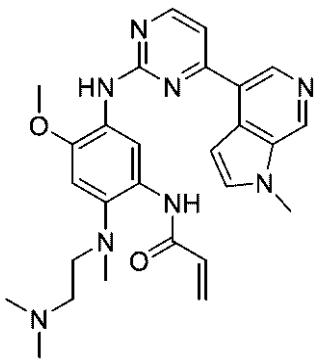
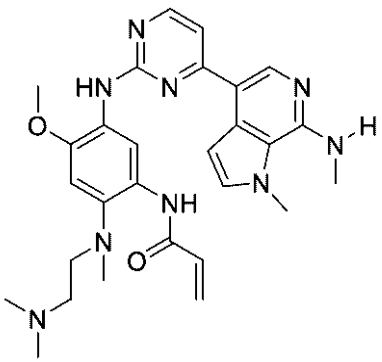


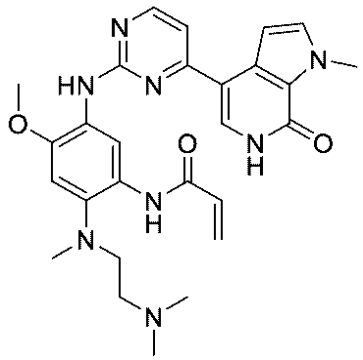
の間で互変異性化することができ、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１０２】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素であり、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}は、－ＯＣＤ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4c}は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、メチル、またはエチルであり、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

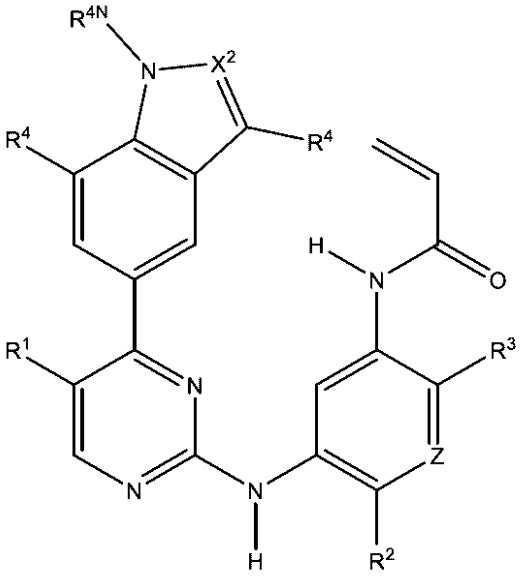
【０１０３】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
Ｒ^{1}は、水素であり、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＤ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－ＣＦ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}は、－ＯＣＤ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシであり、
Ｒ^{4c}は、Ｈであり、

R^{4N}は、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０１０４】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、－OCH_2CHF_2、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。
【０１０５】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。
【０１０６】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。
【０１０７】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、H、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。
【０１０８】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、H、－CH_3、またはハロである。
【０１０９】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、H、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、－C（＝O）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、R^{4c}は、Hである。
【０１１０】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０１１１】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、
【化４１】


、

、

、または
【化４２】


から選択される。
【０１１２】
本開示の一実施形態は、式（ＸＶＩＢ）：

【化４３】



（ＸＶＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{2}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、エテニル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＨＯ、ＣＨ$_{2}$ＯＨ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＣＯ$_{2}$Ｍｅ、ＣＯＮＨＭｅ、ＣＯＮＭｅ$_{2}$、及びシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｒ^{7}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、またはＲ^{7}であり、
各Ｒ^{4}は独立して、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、－Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、ヒドロキシル、アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$アシルオキシ、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{7}は、ＯＨ、ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、またはＣ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{3\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルケニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキルＣ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素

環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、Ｃ$_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、もしくはＣ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

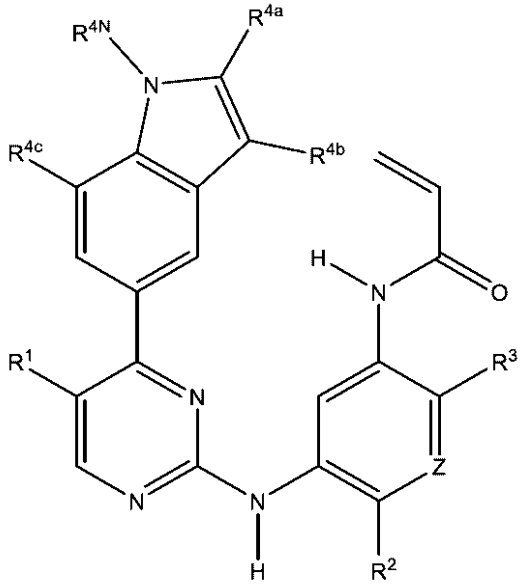
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１１３】

本開示の一実施形態は、式（ＸＶＩＩＢ）：

【化４４】



（ＸＶＩＩＢ）、

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}及びＲ^{4b}はそれぞれ独立して、Ｈ、ハロ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、または－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルであり、

Ｒ^{4c}は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

R^{4N}は、H、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－CD_3であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、$C_{1\sim6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１１４】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCH_2CHF_2、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4c}は、シアノまたは－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4N}は、H、－CD_3、メチル、またはエチルであり、
R^8及びR^9は独立して、Hまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０１１５】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4c}は、シアノまたは－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4N}は、H、－CD_3、メチル、またはエチルであり、
R^8及びR^9は独立して、Hまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０１１６】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。

【０１１７】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

【０１１８】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、H、－CH_3、－CD_3、－

CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

【０１１９】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。

【０１２０】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}及びR^{4b}はそれぞれ、Ｈ、－CH_3、またはハロである。

【０１２１】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4c}は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、または－NR^8R^9である。

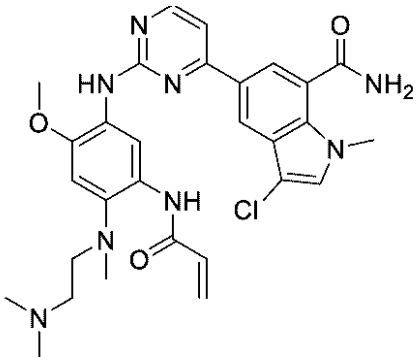
【０１２２】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

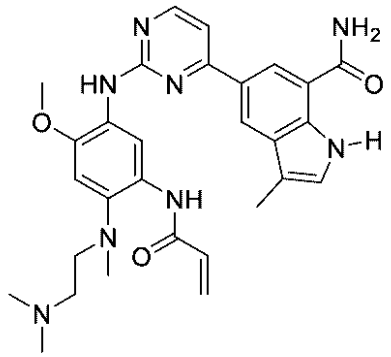
【０１２３】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

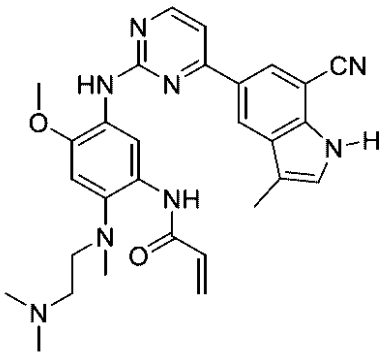
【化４５】



、



、または

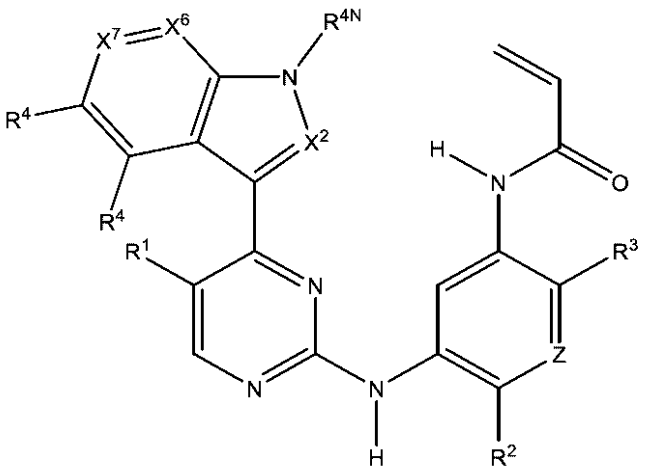


から選択される。

【０１２４】

本開示の一実施形態は、式（ＸＶＩＩＩＢ）：

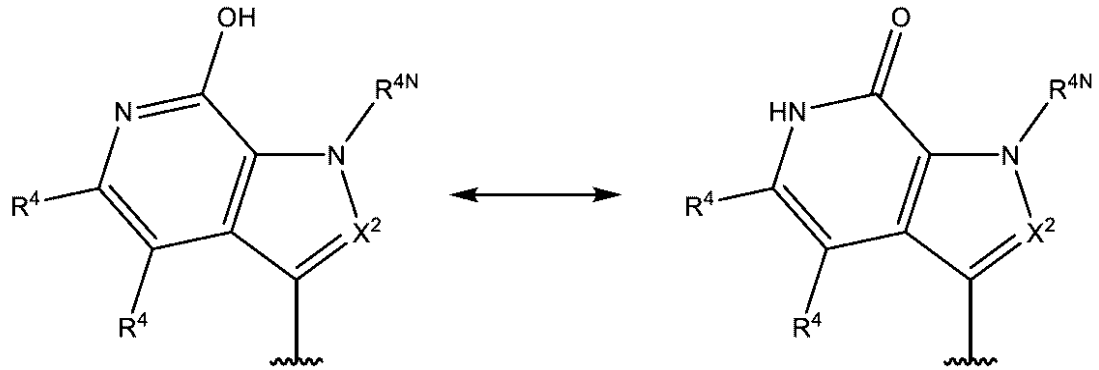
【化４６】



（ＸＶＩＩＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{2}、Ｘ^{6}、及びＸ^{7}はそれぞれ独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり、Ｘ^{2}、Ｘ^{6}、及びＸ^{7}のうちの多くとも２つは、Ｎであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、エテニル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＨＯ、ＣＨ$_{2}$ＯＨ、ＣＯＮＨ$_{2}$、ＣＯ$_{2}$Ｍｅ、ＣＯＮＨＭｅ、ＣＯＮＭｅ$_{2}$、及びシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｒ^{7}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{7}、またはＲ^{7}であり、
各Ｒ^{4}は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、－Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、ヒドロキシル、アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$アシルオキシ、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、または－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｘ^{6}がＣ－ＯＨであり、かつＸ^{7}がＮである時、Ｘ^{2}を含有する二環式環は、

【化４７】



の間で互変異性化することができ、

R^7は、OH、NR^8R^9、$O(CH_2)_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、$C_1\sim C_6$アシル、4～12員単環式または二環式ヘテロシクリル、4～12員単環式または二環式ヘテロシクリル－$C_1\sim C_6$アルキル－、$C_6\sim C_{12}$アリール、5～12員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも3つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも1つの他のヘテロ原子を含有する4～7員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S(O)$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも2つの他のヘテロ原子を含有する7～12員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも3つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、または

代わりに、2つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の2つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも1つの他のヘテロ原子を含有する5～6員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも3つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルであり、

p＝0、1、2、3、または4であり、

q＝2、3、または4であり、

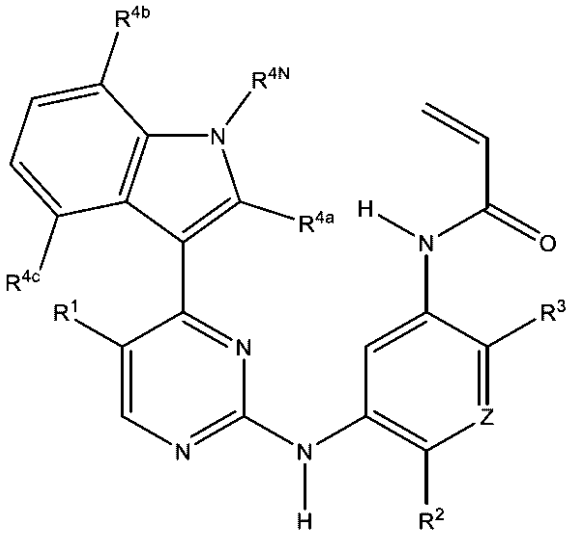
x＝0、1、または2である)

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【0125】

本開示の一実施形態は、式(XIXB):

【化48】



(XIXB)、

(式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、ハロ、または－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり、
Ｒ^{4b}は、Ｈ、ハロ、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{4c}は、Ｈ、ハロ、メチル、エチルまたはシアノであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}またはＲ^{4c}のうちの少なくとも１つは、Ｈではなく、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１２６】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、またはエトキシである。

【０１２７】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。

【０１２８】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{10}は、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、またはイソプロピルである。

【０１２９】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4N}は、Ｈ、または－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$である。

【０１３０】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4a}は、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、またはハロである。

【０１３１】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4b}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、またはシアノであり、Ｒ^{4c}は、Ｈである。別の実施形態では、Ｒ^{4c}は、メチル、エチル、またはハロであり、Ｒ^{4b}は、Ｈである。

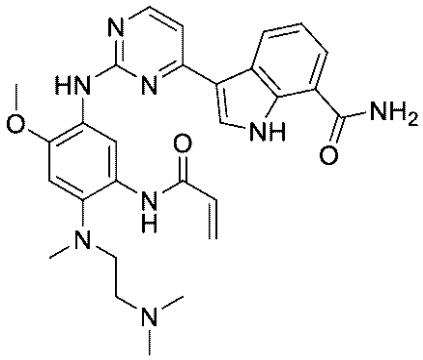
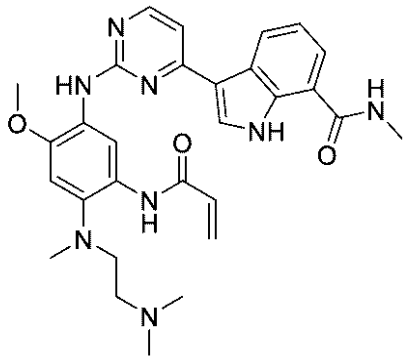
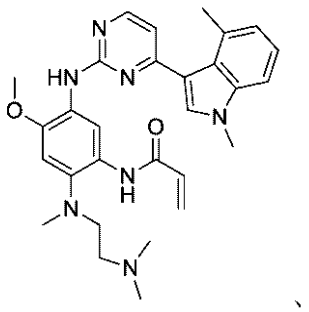
【０１３２】

式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

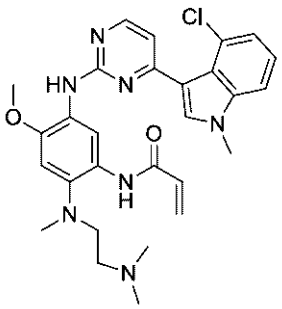
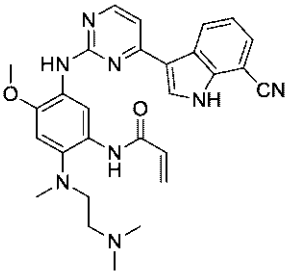
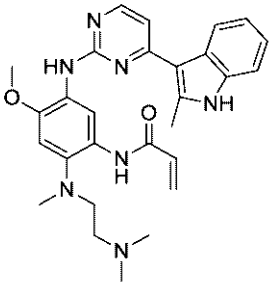
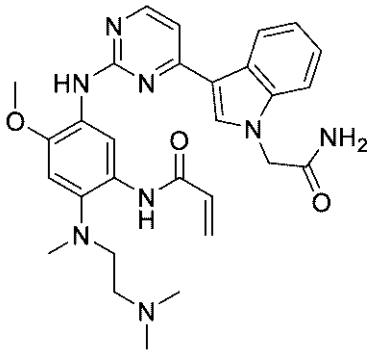
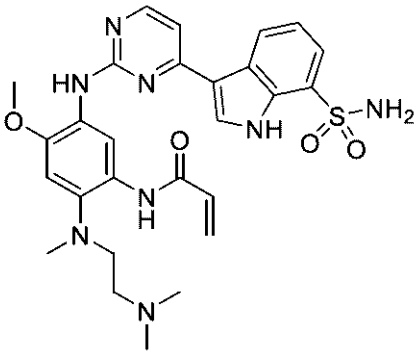
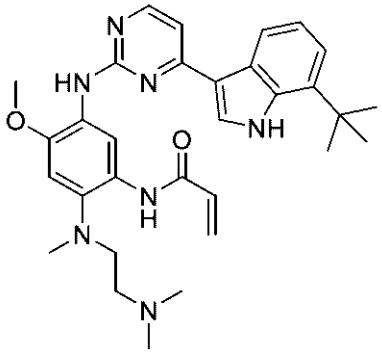
【０１３３】

式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化４９】


、

、

、

【化５０】

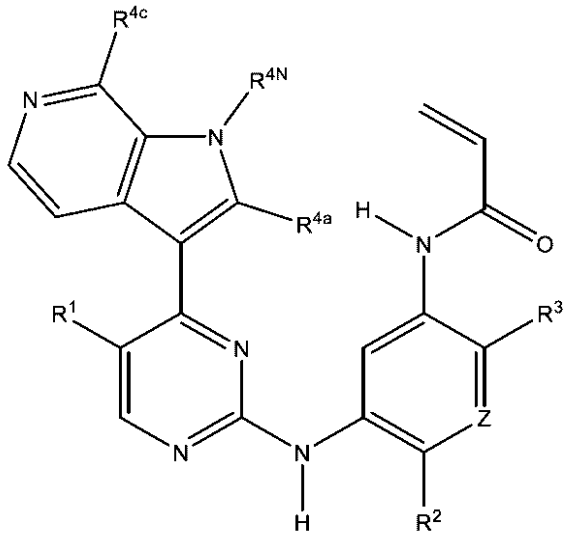

、

、

、

、

、または


から選択される

【０１３４】

本開示の一実施形態は、式（ＸＸＢ）：

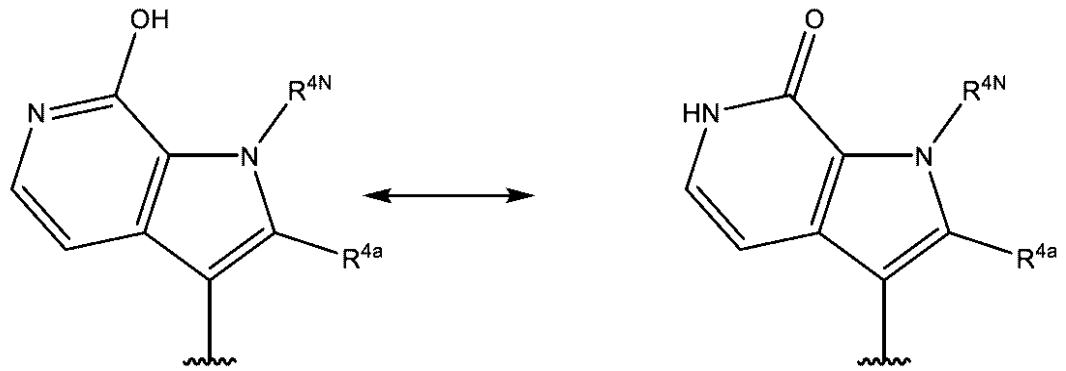
【化５１】



（ＸＸＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、ハロ、または－Ｃ$_{1\sim6}$アルキルであり、
Ｒ^{4c}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{4c}が－ＯＨである時、二環式環は、

【化５２】



の間で互変異性化することができ、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１３５】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈであり、
R^{4c}は、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、または－NR^8R^9であり、
R^{4N}は、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０１３６】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈであり、
R^{4c}は、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、または－NR^8R^9であり、
R^{4N}は、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０１３７】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。

【０１３８】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

【０１３９】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

【０１４０】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。

【０１４１】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、Ｈ、－CH_3、またはハロである。

【０１４２】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4c}は、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、または－NR^8R^9である。

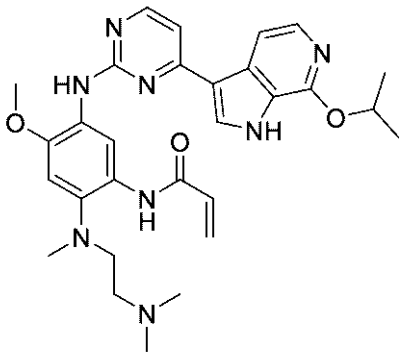
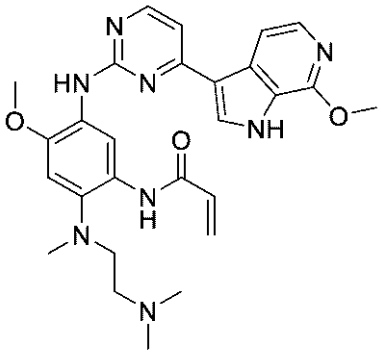
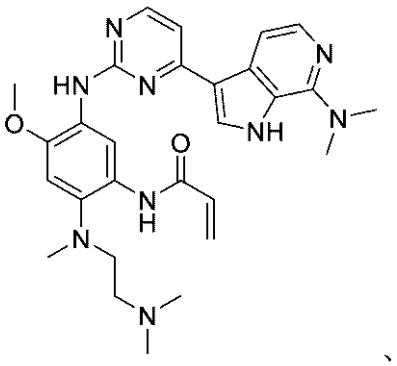
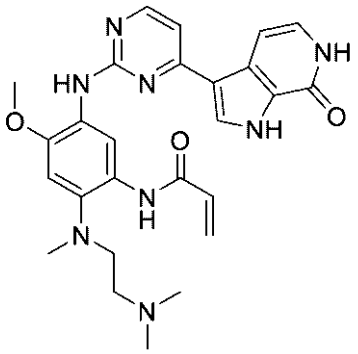
【０１４３】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【０１４４】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化５３】


、

、

、


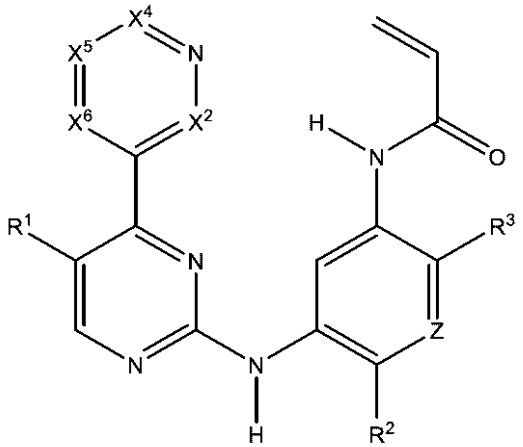
または

から選択される。

【０１４５】

本開示の一実施形態は、式（ＸＸＩＢ）：

【化５４】


（ＸＸＩＢ）、

（式中、

X^2、X^4、X^5、及びX^6のそれぞれは独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^4、X^5、及びX^6のうちの多くとも２つは、Ｎであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－ＯＣ

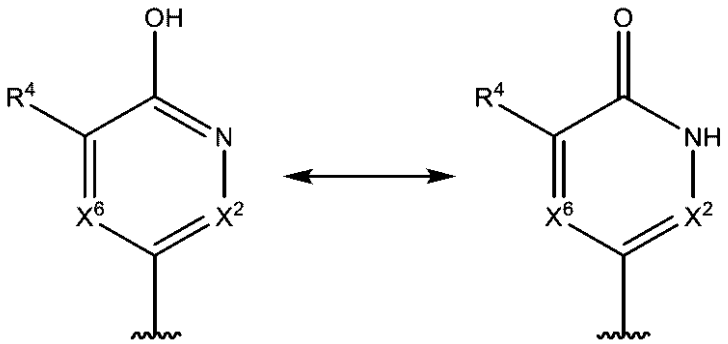
H_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、O（CH_2）$_pR^7$、N（R^{10}）C（＝O）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_pC$（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

X^5がCR^4であり、かつX^4がC－OHである時、X^2を含有する環は、

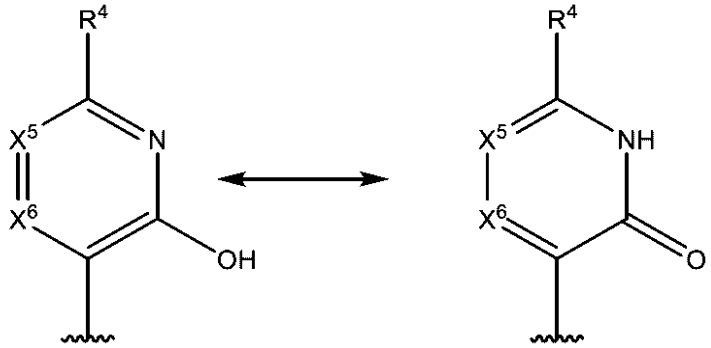
【化５５】



の間で互変異性化することができ、

X^4がCR^4であり、かつX^2がC－OHである時、X^2を含有する環は、

【化５６】



の間で互変異性化することができ、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}

から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{2～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{2～6}$アルキル－NR^8R^9であり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1～C_6$アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

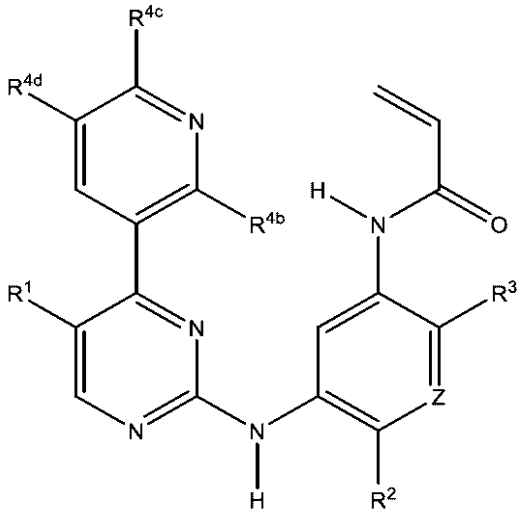
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１４６】

本開示の一実施形態は、式（ＸＸＩＩＢ）：

【化５７】



（ＸＸＩＩＢ）、

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、

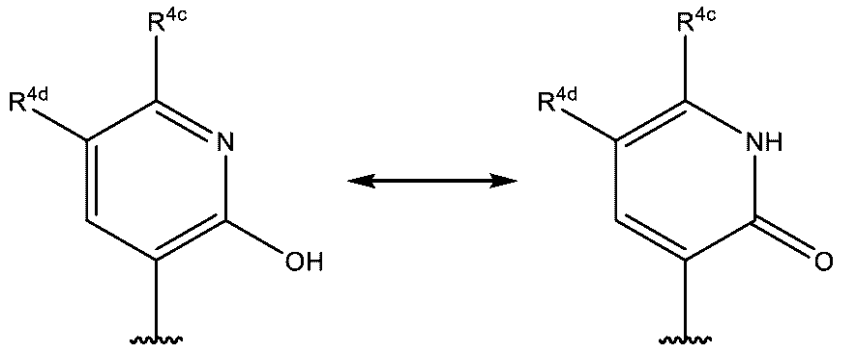
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2～6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4b}、R^{4c}、及びR^{4d}はそれぞれ、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、－$C_{1～6}$アルキル、シアノ、$C_{1～6}$アシル－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、

R^{4b}がヒドロキシルである時、R^{4b}置換基を有するピリジン環は、

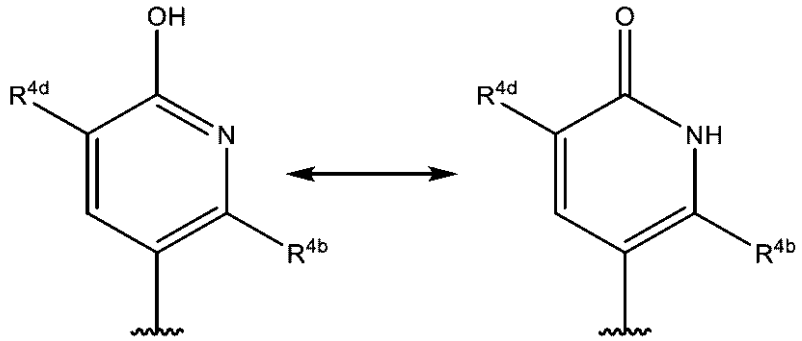
【化５８】



の間で互変異性化することができ、

Ｒ^{4c}がヒドロキシルである時、Ｒ^{4C}置換基を有するピリジン環は、

【化５９】



の間で互変異性化され、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０１４７】

式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｚは、ＣＨであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、またはクロロであり、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

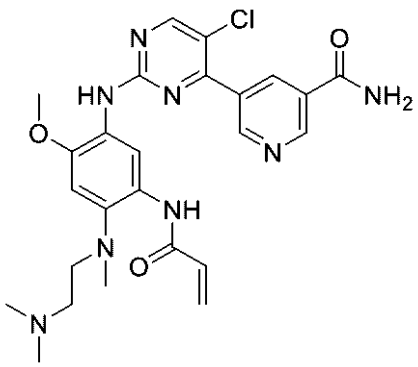
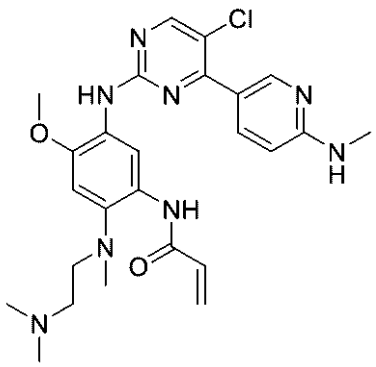
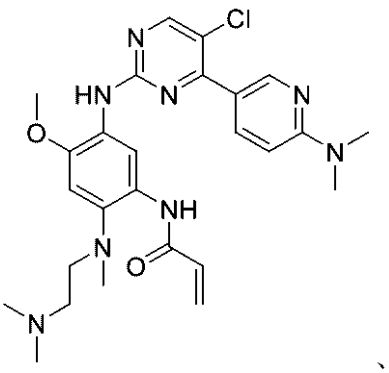
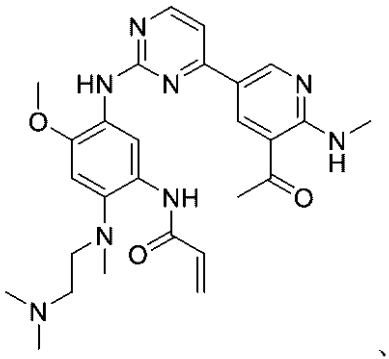
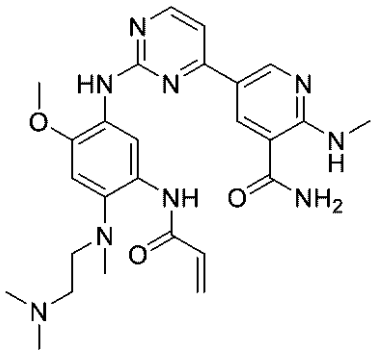
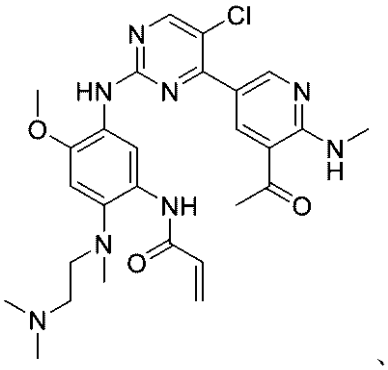
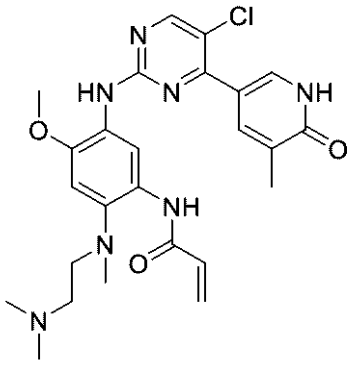
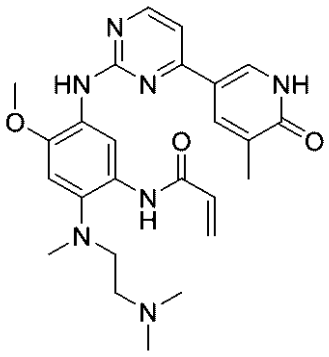
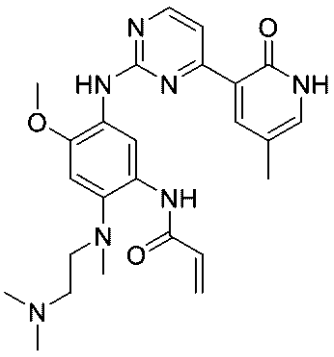
Ｒ^{4b}は、Ｈであり、

Ｒ^{4c}は、－ＮＨＲ^{8}であり（式中、Ｒ^{8}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルである）、

Ｒ^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$

）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０１４８】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^{1}は、水素またはクロロであり、
R^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮR^{10}R^{10}であり、
R^{4b}は、Ｈであり、
R^{4c}は、－ＮＨR^{8}であり（式中、R^{8}は、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである）、
R^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０１４９】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{2}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、またはエトキシである。
【０１５０】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０１５１】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはイソプロピルである。
【０１５２】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、Ｈ、または－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、R^{4b}は、Ｈである。
【０１５３】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4c}は、Ｈまたは－ＮR^{8}R^{9}である。
【０１５４】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4d}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、または－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{8}R^{9}である。
【０１５５】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{8}及びR^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０１５６】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、化合物は、

【化６０】

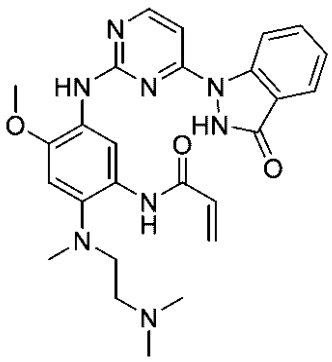
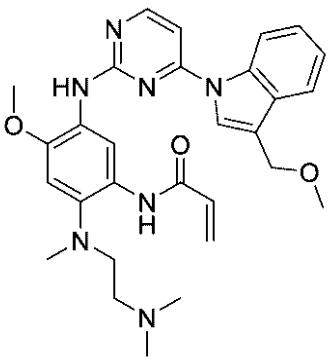
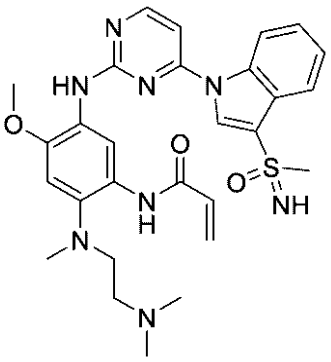

、

、

、

、

、

、

、

、または


から選択される。

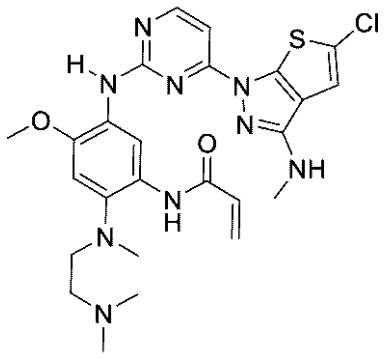
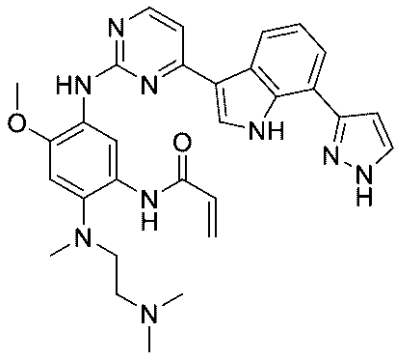
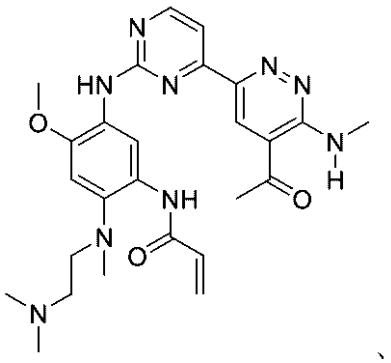
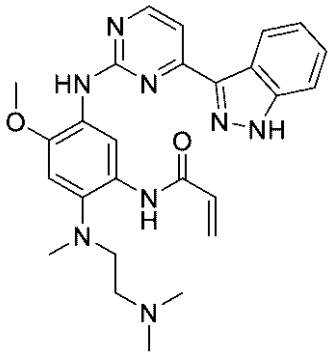
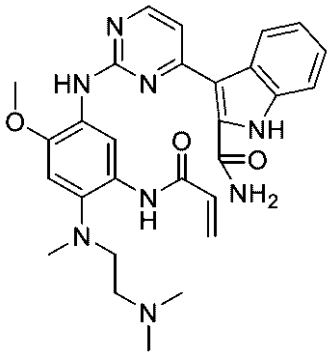
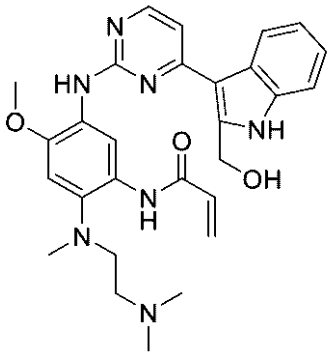
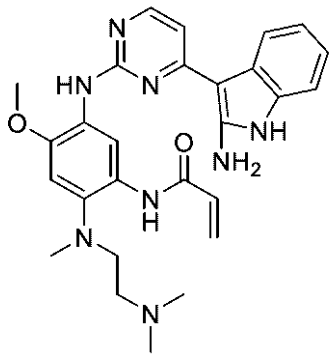
【０１５７】

一実施形態では、本開示は、次の化合物：

【化６１】


、

、

、

【化６２】


、

、

、

、

、

、または


のうちの１つ以上に関する。

【０１５８】

一実施形態では、本開示は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【０１５９】

一実施形態では、本開示は、治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを患者に投与することを含む、がんの処置を必要とする患者においてそれを行う方法に関する。

【０１６０】

一実施形態では、本明細書に開示の方法は、肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、頭頸部癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌、肝臓癌、及び胃癌から選択されるがんを処置するのに有用である。別の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。

【０１６１】

一実施形態では、本明細書に開示の方法は、がんの処置に関し、がんは、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異に起因する。一部の実施形態では、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異は、ＮＰＧ、ＡＳＶ、またはＴ７９０Ｍから選択される。一実施形態では、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異は、エクソン１９挿入変異またはエクソン２１点変異と同時に起こるＴ７９０Ｍである。

【０１６２】

一実施形態では、本明細書に開示の方法は、がんの処置に関し、患者は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ以外のキナーゼ阻害薬に対する耐性を示す。別の実施形態では、キナーゼ阻害薬は、ＥＧＦＲ阻害薬である。

【０１６３】

本開示はまた、治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを患者に投与することを含む、ＥＧＦＲまたはその変異の阻害を必要とする患者においてそれを行うための方法に関する。一実施形態では、変異は、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインにある。

【発明を実施するための形態】

【０１６４】

定義

「アルキル」という用語は、特定数の炭素原子を有する直鎖及び分枝鎖基を含む飽和一価脂肪族炭化水素ラジカルを指す。「$C_{1\sim6}$アルキル」または「C_1～C_6アルキル」という用語は、１～６つの炭素原子、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ペンチル、ヘキシルなど、を含有する分枝鎖または直鎖アルキルラジカルを指す。同様に、「$C_{1\sim4}$アルキル」または「C_1～C_4アルキル」という用語は、１～４つの炭素原子、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチルなど、を含有する分枝鎖または直鎖アルキルラジカルを指す。

【０１６５】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨード（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ）を指し、一部の場合では、置換アルキル基は、置換基に関して具体的に呼ばれ得る。例えば、「ハロアルキル」は、１つ以上のハロ置換基で置換され、かつ通常、１～６つの炭素原子及び１、２、または３つのハロ原子を含有する特定数の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、「C_1～C_6ハロアルキル」）を指す。従って、C_1～C_6ハロアルキル基は、トリフルオロメチル（－CF_3）及びジフルオロメチル（－CF_2H）を含む。

【０１６６】

同様に、「ヒドロキシアルキル」は、１つ以上のヒドロキシ置換基で置換され、かつ通常、１～６つの炭素原子及び１、２、または３つのヒドロキシを含有する特定数の炭素原子を有するアルキル基（すなわち、「C_1～C_6ヒドロキシアルキル」）を指す。従って、C_1～C_6ヒドロキシアルキルは、ヒドロキシメチル（－CH_2OH）及び２－ヒドロキシエチル（－CH_2CH_2OH）を含む。

【０１６７】

「$C_{1\sim6}$アルコキシ」、「C_1～C_6アルコキシ」、または「$OC_{1\sim6}$アルキル」という用語は、１～６つの炭素原子を含有する直鎖または分岐鎖のアルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシなど、を指す。「$C_{1\sim4}$アルコキシ」、「C_1～C_4アルコキシ」、「$OC_{1\sim4}$アルキル」という用語は、１～４つの炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖のアルコキシ基、例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、イソブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｔ－ブトキシなど、を指す。

【０１６８】

「$C_{3\sim6}$シクロアルコキシ」、「C_3～C_6シクロアルコキシ」、または「$OC_{3\sim6}$シクロアルキル」という用語は、３～６つの炭素原子を含有する環状アルコキシラジカル、例えば、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシなど、を指す。

【０１６９】

「アルコキシアルキル」は、１つ以上のアルコキシ置換基で置換される特定数の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルコキシアルキル基は、通常、アルキル部分に１～６つ

の炭素原子を含有し、１、２、または３つのＣ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ置換基で置換される。このような基は、本明細書では、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$アルコキシ－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルとして記載される場合がある。「アミノアルキル」は、このような基が本明細書でさらに定義されるように、１つ以上の置換または非置換アミノ基で置換される特定数の炭素原子を有するアルキル基を指す。

【０１７０】

アミノアルキル基は通常、アルキル部分に１～６つの炭素原子を含有し、１、２、または３つのアミノ置換基で置換される。従って、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アミノアルキル基は、例えば、アミノメチル（－ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$）、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノエチル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$）、３－（Ｎ－シクロプロピルアミノ）プロピル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ－^{C}Ｐｒ）、及びＮ－ピロリジニルエチル（－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ－ピロリジニル）を含む。

【０１７１】

「アルケニル」は、少なくとも２つの炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素二重結合からなる、本明細書で定義されるアルキル基を指す。通常、アルケニル基は、２～２０の炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルケニル」）、好ましくは、２～１２の炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$アルケニル」）、より好ましくは、２～８つの炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル」）、もしくは２～６つの炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル」）、または２～４つの炭素原子（「Ｃ$_{2～4}$アルケニル」）を有する。代表的な例としては、エテニル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－、２－、または３－ブテニルなどが挙げられる。「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル」は、２～６つの炭素原子、及び２つのｓｐ^{2}混成炭素原子の間に少なくとも１つの二重結合を含有する直鎖または分枝鎖状の基を表す。これは、それらが置換基を有するか、または、例えば、Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルケニルラジカルに、他のラジカルの置換基として現れる場合にも当てはまる。好適なＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニルラジカルの例は、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブテニル、イソブテニル、ｎ－ペンテニル、ｓｅｃ－ペンテニル、ｎ－ヘキセニル、ｓｅｃ－ヘキセニルなどである。アルケニル基は、置換されなくても、アルキルに適すると本明細書に記載されているのと同じ基で置換されてもよい。

【０１７２】

「アルキニル」は、少なくとも２つの炭素原子及び少なくとも１つの炭素－炭素三重結合からなる、本明細書で定義されるアルキル基を指す。アルキニル基は、２～２０の炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{20}$アルキニル」）、好ましくは、２～１２の炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{12}$アルキニル」）、より好ましくは、２～８つの炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル」）、もしくは２～６つの炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル」）、または２～４つの炭素原子（「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル」）を有する。代表的な例としては、エチニル、１－プロピニル、２－プロピニル、１－、２－、または３－ブチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキニル基は、置換されなくても、アルキルに適すると本明細書に記載されているのと同じ基で置換されてもよい。「Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル」は、２～６つの炭素原子、及び２つのｓｐ混成炭素原子の間に少なくとも１つの三重結合を含有する直鎖または分枝鎖状の基を表す。これは、それらが置換基を有するか、または、例えば、Ｏ－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$）アルキニルラジカルに、他のラジカルの置換基として現れる場合にも当てはまる。好適なＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニルラジカルの例は、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどである。

【０１７３】

本明細書で使用される「アルキレン」は、２つの他の基を一緒に結合させることができる特定数の炭素原子を有する二価ヒドロカルビル基を指す。場合により、それは、－（ＣＨ$_{2}$）ｎ－を指し、ｎは、１～８であり、好ましくは、ｎは、１～４である。明記された場合、アルキレンは、他の基で置換することもでき、１以上の不飽和度（すなわち、アルケニレンもしくはアルキニレン部分）、または環を含んでもよい。アルキレンの利用可能な原子価は、鎖の両端にある必要はない。従って、－ＣＨ（Ｍｅ）－及び－Ｃ（Ｍｅ）$_{2}$－は、シクロプロパン－１，１－ジイルなどの環状基、及びエチレン（－ＣＨ＝ＣＨ－）

またはプロピレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ＝ＣＨ－）などの不飽和基がそうであるように、用語「アルキレン」の範囲内にも含まれる。アルキレン基が任意に置換されると記載されている場合、置換基は、本明細書に記載のアルキル基に通常存在するものが含まれる。

【０１７４】

「ヘテロアルキレン」は、上記のアルキレン基を指し、アルキレン鎖の１つ以上の不連続な炭素原子は、－Ｎ－、－Ｏ－、－Ｐ－、または－Ｓ－、明示すると、例えば、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｐ（＝Ｏ）（Ｒ）－、－Ｓ（Ｏ）$_x$－、または－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ）－（式中、Ｒは、ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキルであり、ｘは、０～２である）で置き換えられる。例えば、基－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_{1～4}$－は、「Ｃ$_2$～Ｃ$_5$」－ヘテロアルキレン基であり、対応するアルキレンの炭素原子のうちの１つは、Ｏで置き換えられる。

【０１７５】

「アリール」または「芳香族」は、完全な共役π電子系を有し、かつ芳香族性を有する全て炭素の単環式または縮合多環式のものを指す。「Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール」及び「Ｃ$_6$～$_{12}$アリール」は、この用語に含まれ、６～１２の炭素の芳香族環系を包含し、環系内にヘテロ原子を含有しない。アリール基の例は、フェニル及びナフタレニルである。アリール基は、置換されても、置換されなくもよい。Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリールの隣接する環炭素原子上の置換基は、１つ以上の置換基、例えば、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシル、アミノ、及びハロゲン、で任意に置換される５もしくは６員炭素環式環、または１つ以上の置換基、例えば、オキソ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシル、アミノ、及びハロゲンで任意に置換される、Ｎ、Ｏ、及びＳ（Ｏ）$_x$（式中、ｘは、０、１、もしくは２である）から選択される１、２、もしくは３つの環ヘテロ原子を含有する５もしくは６員複素環式環を形成するために、組み合わせてもよい。アリール基の例としては、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、及びテトラヒドロナフチルが挙げられる。アリール基は、本明細書にさらに記載されるように、置換されなくても、置換されてもよい。

【０１７６】

「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」は、特定数の環原子を含有し、かつ芳香環の環員として、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む、芳香族性の周知の特徴を有する単環式または縮合二環式もしくは多環式環系を指す。ヘテロ原子を包含すると、５員環及び６員環における芳香族性が可能になる。通常、ヘテロアリール基は、５～２０の環原子（「５～２０員ヘテロアリール」）、好ましくは、５～１４の環原子（「５～１４員ヘテロアリール」）、より好ましくは、５～１２の環原子（「５～１２員ヘテロアリール」）または５～６つの環原子（「５～６員ヘテロアリール」）を含有する。ヘテロアリール環は、芳香族性が維持されるように、ヘテロ芳香環の環原子を介して塩基分子に結合している。従って、６員ヘテロアリール環は、環Ｃ原子を介して塩基分子に結合していてもよく、一方、５員ヘテロアリール環は、環ＣまたはＮ原子を介して塩基分子に結合していてもよい。ヘテロアリール基は、本明細書にさらに記載されるように、置換されなくても、置換されてもよい。本明細書で使用される場合、「５～６員ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１、２、または３つの環ヘテロ原子を含有するが、４つの窒素を有するテトラゾリルを含む５または６つの環原子の単環式基を指し、残りの環原子は、Ｃであり、加えて、完全な共役π電子系を有する。５または６員ヘテロアリールの隣接する環原子上の置換基は、１つ以上の置換基、例えば、オキソ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、アミノ、及びハロゲン、で任意に置換される縮合５もしくは６員炭素環、または１つ以上の置換基、例えば、オキソ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、アミノ、及びハロゲン、で任意に置換される、Ｎ、Ｏ、及びＳ（Ｏ）ｘ（式中、ｘは、０、１、または２である）から選択される１、２、もしくは３つの環ヘテロ原子を含有する縮合５または６員複素環式環を形成するために、組み合わせてもよい。該縮合環がそれ自体芳香族である場合、それは、第２の環がヘテロ原子を含有するかどうかにかかわらず、縮合（二環式）ヘテロ芳香族種と称される。薬学的に許容されるヘテロアリールは、本発明の化合物に結合するのに十分に安定であり、医薬組成物中に製剤化され、続

いて、それを必要とする患者に投与されるものである。

【０１７７】

独立して、Ｏ、Ｎ、及びＳから選択される、１、２、または３つのヘテロ原子を含有する５員ヘテロアリール環の例としては、ピロリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、及びチアジアゾリルが挙げられる。好ましい６員ヘテロアリール環は、１または２つの窒素原子を含有する。６員ヘテロアリールの例は、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、及びピラジニルである。縮合ヘテロアリール環の例としては、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、ベンゾイミダゾール、インダゾール、キノロン、イソキノリン、プリン、ピロロピリミジン、ナフチリジン、及びカルバゾールが挙げられる。

【０１７８】

本明細書で使用される「アリーレン」は、水素原子を核の２つの炭素原子のそれぞれから除去することにより、芳香族炭化水素から誘導される二価のラジカルを指す。よくある実施形態では、アリーレン環は、１，２－二置換または１，３－二置換アリーレンである。アリーレン部分のアリール環は、このような置換が示される範囲で、アリール環に適する基で利用可能な原子価の位置で任意に置換されていてもよい。好ましくは、アリーレン環は、Ｃ６～Ｃ１２アリーレン環、例えば、１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレン部分である。

【０１７９】

同様に、本明細書で使用される「ヘテロアリーレン」は、水素原子を核の２つの炭素のそれぞれまたは炭素原子及び窒素原子から除去することにより、ヘテロ芳香族環から誘導される二価のラジカルを指す。よくある実施形態では、ヘテロアリーレン環は、１，２－二置換または１，３－二置換ヘテロアリーレンである。ヘテロアリーレン部分のヘテロアリール環は、このような置換が示される範囲で、ヘテロアリール環に適する基で任意に置換される。好ましくは、ヘテロアリーレン環は、５～１２員、場合により、縮合ヘテロアリーレン環、より好ましくは、５～６員ヘテロアリーレン環であり、これらのそれぞれは、任意に置換されていてもよい。

【０１８０】

「ヘテロ脂環式」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」という用語は、環員として、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含む、特定数の環原子を含有する非芳香族、飽和または部分的不飽和環系を指すために、本明細書では同じ意味で使用されてもよく、複素環式環は、ＣまたはＮであり得る環原子を介して塩基分子に連結される。ヘテロ脂環式環は、１つ以上の他のヘテロ脂環式または炭素環式環に縮合されてもよく、この縮合環は飽和、部分的不飽和、または芳香族であってもよい。好ましくは、ヘテロ脂環式環は、環員として、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択される１～４つのヘテロ原子、より好ましくは、１～２つの環ヘテロ原子を含有する。但し、このようなヘテロ脂環式環は、２つの連続した酸素原子を含有しない。ヘテロ脂環式基は、置換されなくても、アルキル、アリール、またはヘテロアリールに適すると本明細書に記載されているのと同じ基で置換されてもよい。

【０１８１】

好ましいヘテロ脂環式基は、本明細書の定義に従って、３～１２員ヘテロ脂環式基、５～８員ヘテロシクリル（またはヘテロ脂環式）基、４～１２員ヘテロ脂環式単環、及び６～１２員ヘテロ脂環式二環を含む。本明細書で使用される場合、「３～１２員ヘテロ脂環式」は、３～１２の環原子を有する単環式または二環式基を指し、１、２、３、または４つの環原子は、Ｎ、Ｏ、Ｐ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）ｘ（式中、ｘは、０、１、２である）、及びＳ（＝Ｏ）（＝ＮＲ）から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は、Ｃである。環は、１つ以上の二重結合も有してもよい。しかし、環は、完全な共役π電子系を有さない。２つの環炭素原子上の置換基は、Ｎ、Ｏ、及びＳ（Ｏ）ｘ（式中、ｘは、０、１または２である）から選択される１、２、または３つの環ヘテロ原子を含有する炭素環式または

ヘテロ脂環式のいずれかである５または６員架橋環を形成するために組み合わせもよい。ヘテロ脂環式基は、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、Ｃ１～Ｃ６－アルキルなどで任意に置換される。

【０１８２】

よくある実施形態では、ヘテロ脂環式基は、炭素及び非炭素ヘテロ原子の双方を含む３～１２の環員、好ましくは、４～６つの環員を含有する。特定の好ましい実施形態では、３～１２員ヘテロ脂環式基を含む置換基は、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、及びチオモルホリニル環から選択され、これらのそれぞれは、このような置換が化学的意味を成す程度に、任意に置換されてもよい。

【０１８３】

例えば、限定されないが、ニトロ、ホスフィニル、ホスフィンアミド、スルホキシイミノ、及びスルホニル基などの基を形成するために、オキソまたはアザ基が、基底状態よりも高い形式酸化状態で、Ｎ、Ｐ、またはＳに結合している場合（例えば、N^{5+}、P^{5+}、S^{6+}）を除いて、または特定のヘテロ芳香族環、例えば、トリアジン、トリアゾール、テトラゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの場合を除いて、２つ以下のＮ、Ｏ、またはＳ原子が通常、連続して連結されていることが理解される。

【０１８４】

「シクロアルキル」は、特定数の炭素原子を含有する非芳香族、飽和、または部分的不飽和炭素環系を指し、これは、シクロアルキル環の炭素原子を介して塩基分子に連結している単環式、架橋、縮合、または螺旋二環式もしくは多環式環系であってよい。通常、本発明のシクロアルキル基は、３～１２の炭素原子（「Ｃ３～Ｃ１２シクロアルキル」）、好ましくは、３～８つの炭素原子（「Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル」）を含有する。他のシクロアルキル基は、４～７つの炭素の部分的不飽和部分（「Ｃ４～Ｃ７シクロアルケニル」）を含む。代表的な例としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、シクロヘプタン、シクロヘプタトリエン、アダマンタンなどが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されなくても、アルキルに適すると本明細書に記載されているのと同じ基で置換されてもよい。本明細書で使用される場合、「Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル」は、３～６つの炭素原子の、全て炭素の単環式または縮合環多環式基を指す。

【０１８５】

「シクロアルキルアルキル」は、アルキレンリンカー、通常は、Ｃ１～Ｃ４アルキレンを介して塩基分子に結合しているシクロアルキル環、通常は、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを記載するために使用されてもよい。シクロアルキルアルキル基は、炭素環及びリンカーの炭素原子の総数により記載され、通常は、４～１２の炭素原子（「Ｃ４～Ｃ１２のシクロアルキルアルキル」）を含有する。従って、シクロプロピルメチル基は、Ｃ４－シクロアルキルアルキル基であり、シクロヘキシルエチルは、Ｃ８－シクロアルキルアルキルである。シクロアルキルアルキル基は、置換されなくても、アルキル基に適すると本明細書に記載されているのと同じ基により、シクロアルキル及び／またはアルキレン部分で置換されてもよい。

【０１８６】

「アリールアルキル」基は、アルキレンまたは同様のリンカーを介して塩基分子に結合している本明細書に記載のアリール基を指す。アリールアルキル基は、環及びリンカー中の炭素原子の総数により記載される。従って、ベンジル基は、Ｃ７－アリールアルキル基であり、フェニルエチルは、Ｃ８－アリールアルキルである。通常は、アリールアルキル基は、７～１６の炭素原子（「Ｃ７～Ｃ１６アリールアルキル」）を含有し、アリール部分は、６～１２の炭素原子を含有し、アルキレン部分は、１～４つの炭素原子を含有する。このような基は、－Ｃ１～Ｃ４アルキレン－Ｃ６～Ｃ１２アリールとしても表されてもよい。

【０１８７】

「ヘテロアリールアルキル」は、アルキレンリンカーを介して塩基分子に結合している

上記のようなヘテロアリール基を指し、芳香族部分の少なくとも１つの環原子が、Ｎ、Ｏ、及びＳから選択されるヘテロ原子であるという点で、「アリールアルキル」とは異なる。ヘテロアリールアルキル基は、置換基を除き、環及びリンカーの非水素原子（すなわち、Ｃ、Ｎ、Ｓ、及びＯ原子）を合わせた総数に従って本明細書に記載される場合がある。従って、例えば、ピリジニルメチルは、「Ｃ７」－ヘテロアリールアルキルと称されてもよい。通常は、非置換ヘテロアリールアルキル基は、６～２０の非水素原子（Ｃ、Ｎ、Ｓ、及びＯ原子を含む）を含有し、ヘテロアリール部分は通常、５～１２の原子を含有し、アルキレン部分は通常、１～４つの炭素原子を含有する。このような基は、－Ｃ１～Ｃ４アルキレン－５～１２員ヘテロアリールとしても表されてもよい。

【０１８８】

同様に、「アリールアルコキシ」及び「ヘテロアリールアルコキシ」は、ヘテロアルキレンリンカー（すなわち、－Ｏ－アルキレン－）を介して塩基分子に結合したアリール及びヘテロアリール基を指し、基は、環及びリンカーの非水素原子（すなわち、Ｃ、Ｎ、Ｓ、及びＯ原子）を合わせた総数に従い記載されている。従って、－Ｏ－ＣＨ$_2$－フェニル基及び－Ｏ－ＣＨ$_2$－ピリジニル基はそれぞれ、Ｃ８－アリールアルコキシ基及びＣ８－ヘテロアリールアルコキシ基と呼ばれるであろう。

【０１８９】

アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキル、またはヘテロアリールアルコキシ基は、任意に置換されると記載されている場合、置換基は、二価のリンカー部分または基のアリールもしくはヘテロアリール部分のいずれかに存在してもよい。アルキレンまたはヘテロアルキレン部分上に任意に存在する置換基は、一般にアルキルまたはアルコキシ基について上に記載されたものと同じである一方、アリールまたはヘテロアリール部分上に任意に存在する置換基は、一般にアリールまたはヘテロアリール基について上に記載されたものと同じである。

【０１９０】

「ヒドロキシ」は、－ＯＨ基を指す。

【０１９１】

「アシル」は、一価の基－Ｃ（Ｏ）アルキルを指し、アルキル部分は、特定数の炭素原子（通常は、Ｃ１～Ｃ８、好ましくは、Ｃ１～Ｃ６またはＣ１～Ｃ４）を有し、アルキルに適する基で置換されてもよい。従って、Ｃ１～Ｃ４アシルは、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ４アルキル置換基、例えば、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３を含む。同様に、「アシルオキシ」は、一価の基－ＯＣ（Ｏ）アルキルを指し、アルキル部分は、特定数の炭素原子（通常は、Ｃ１～Ｃ８、好ましくは、Ｃ１～Ｃ６またはＣ１～Ｃ４）を有し、アルキルに適する基で置換されてもよい。従って、Ｃ１～Ｃ４アシルオキシは、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ４アルキル置換基、例えば、－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$を含む。

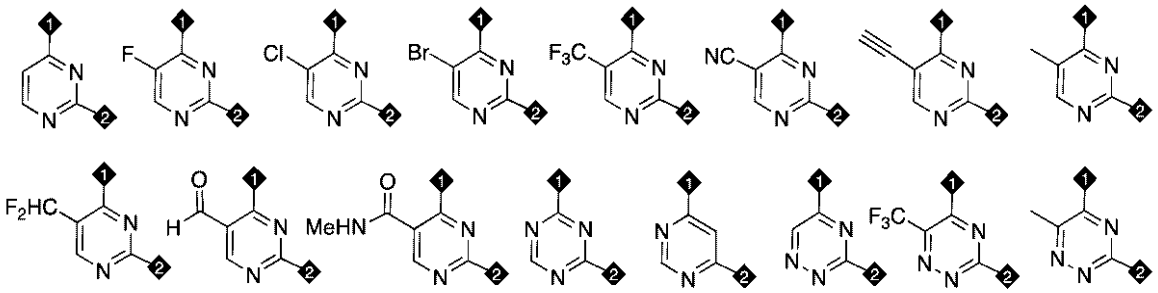
【０１９２】

「単環式または二環式環系」という用語は、特定数の環原子を含有する芳香族、飽和、または部分的不飽和環系を指し、環員としてＮ、Ｏ、及びＳから選択される１つ以上のヘテロ原子を任意に含んでもよく、複素環式環は、ＣまたはＮであり得る環原子を介して塩基分子に結合している。「シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロシクリル」、及び「ヘテロアリール」という用語は、この用語に含まれる。通常は、本発明の単環式または二環式環系は、４～１２員原子（「４～１２員単環式または二環式環系」）を含有する。二環式系は、１，１－融合（スピロ）、１，２－融合（融合）、または１，＞２融合（ブリッジヘッド）を介して結合していてもよい。代表的な例としては、シクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、ノルボルニル、スピロ［２．３］ヘキサン、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、ピロリル、チエニル、フラニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ベンゾチオフェニル、インドリルなどが挙げられる。

【０１９３】

中心のアジン系の代表例は、以下に示されるが、本発明は、これらの例に限定されない。

【化６３】



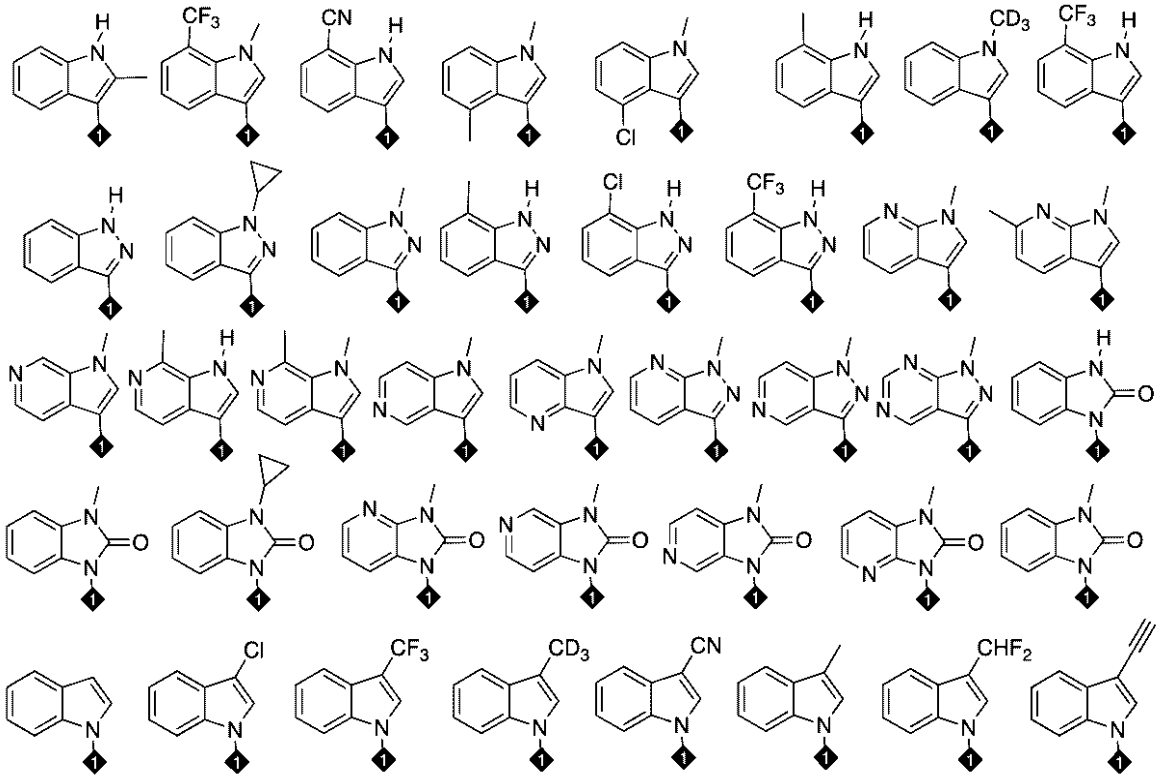
◆1 A Ａ１～Ａ４の結合点

◆2 A （ヘテロ）アリールアミノ基の結合点

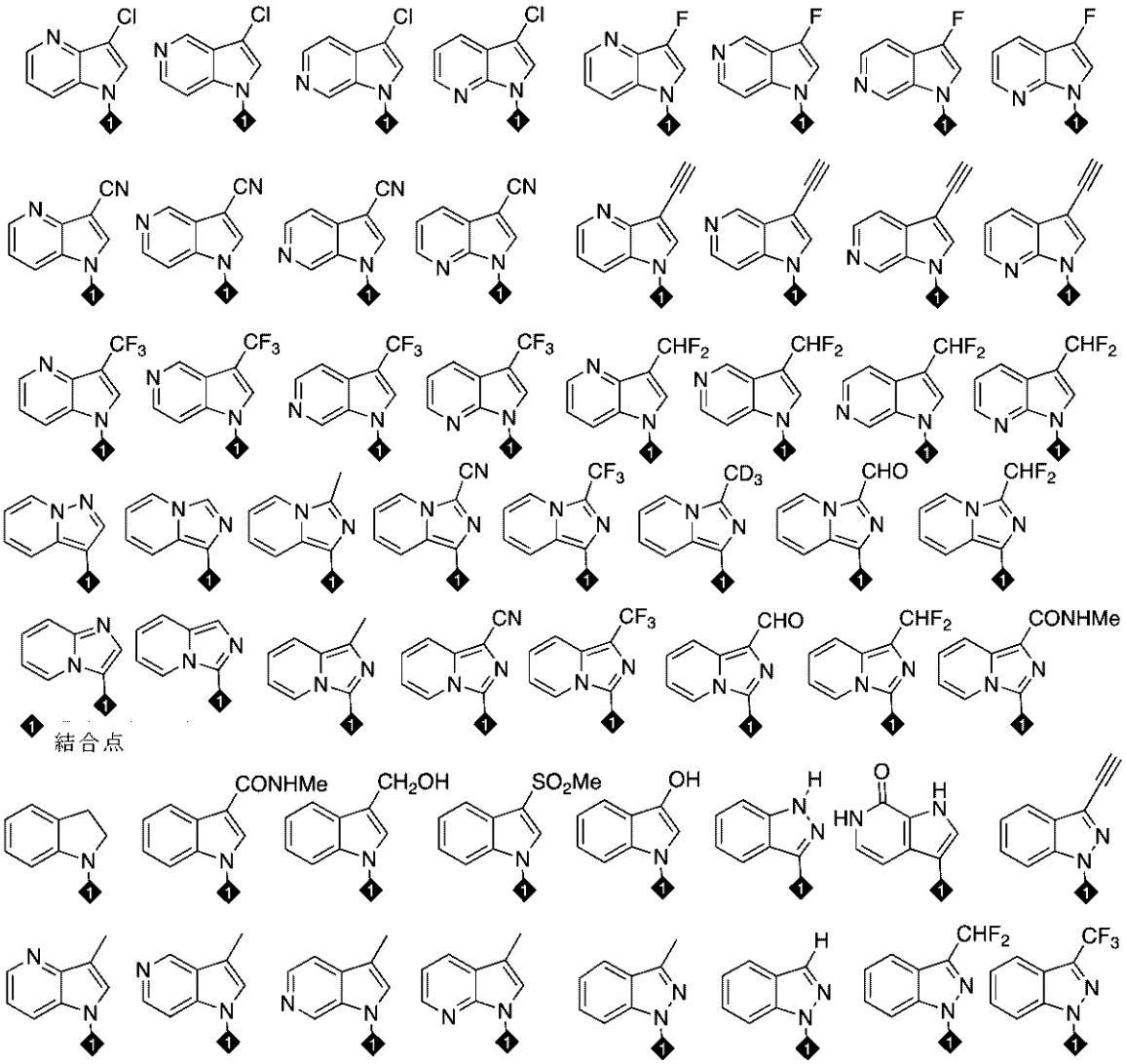
【０１９４】

Ａ[1]である可能性がある５，６－二環式アザ芳香族の代表例は、以下に示されるが、本発明は、これらの例に限定されない。

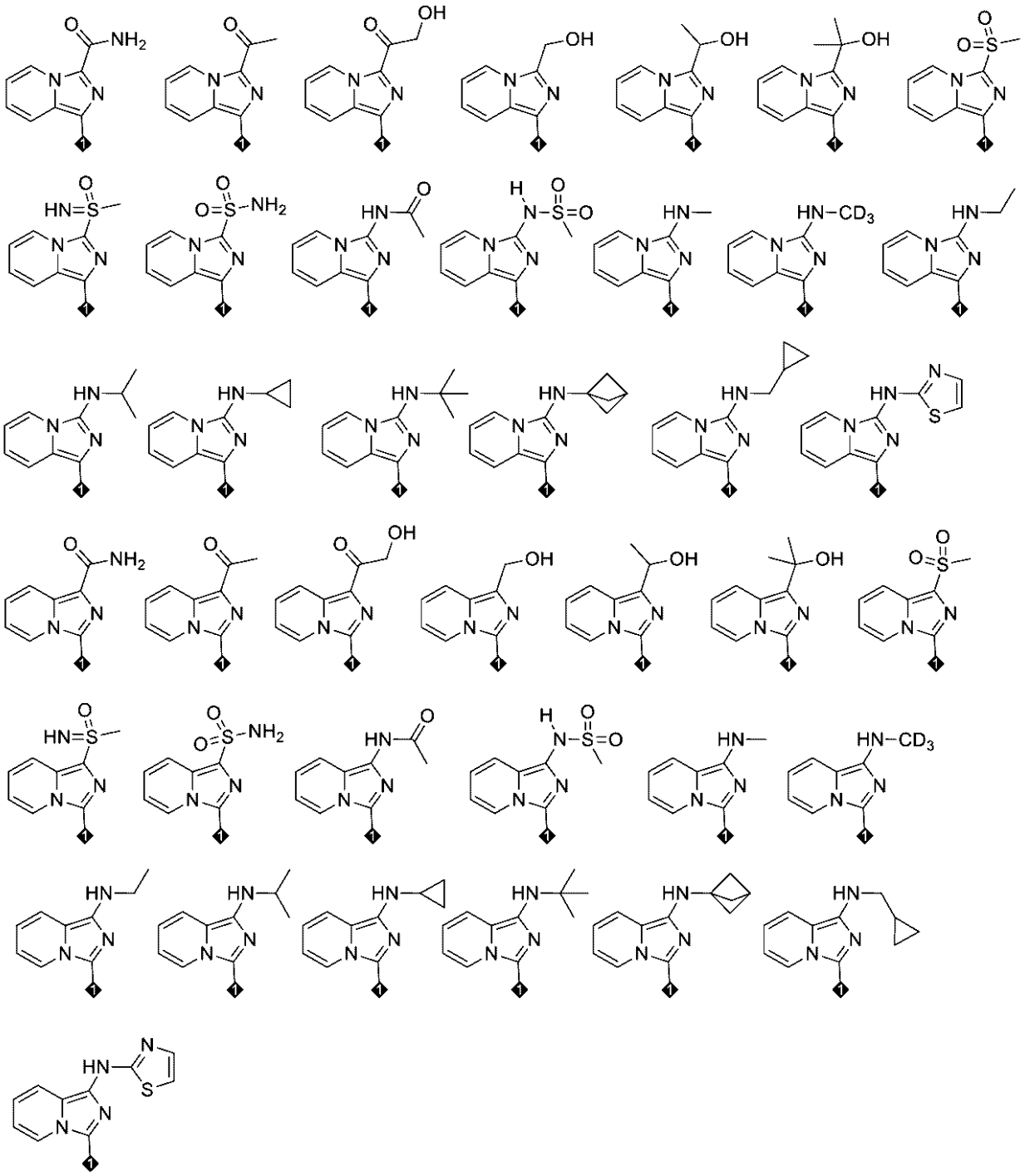
【化６４】



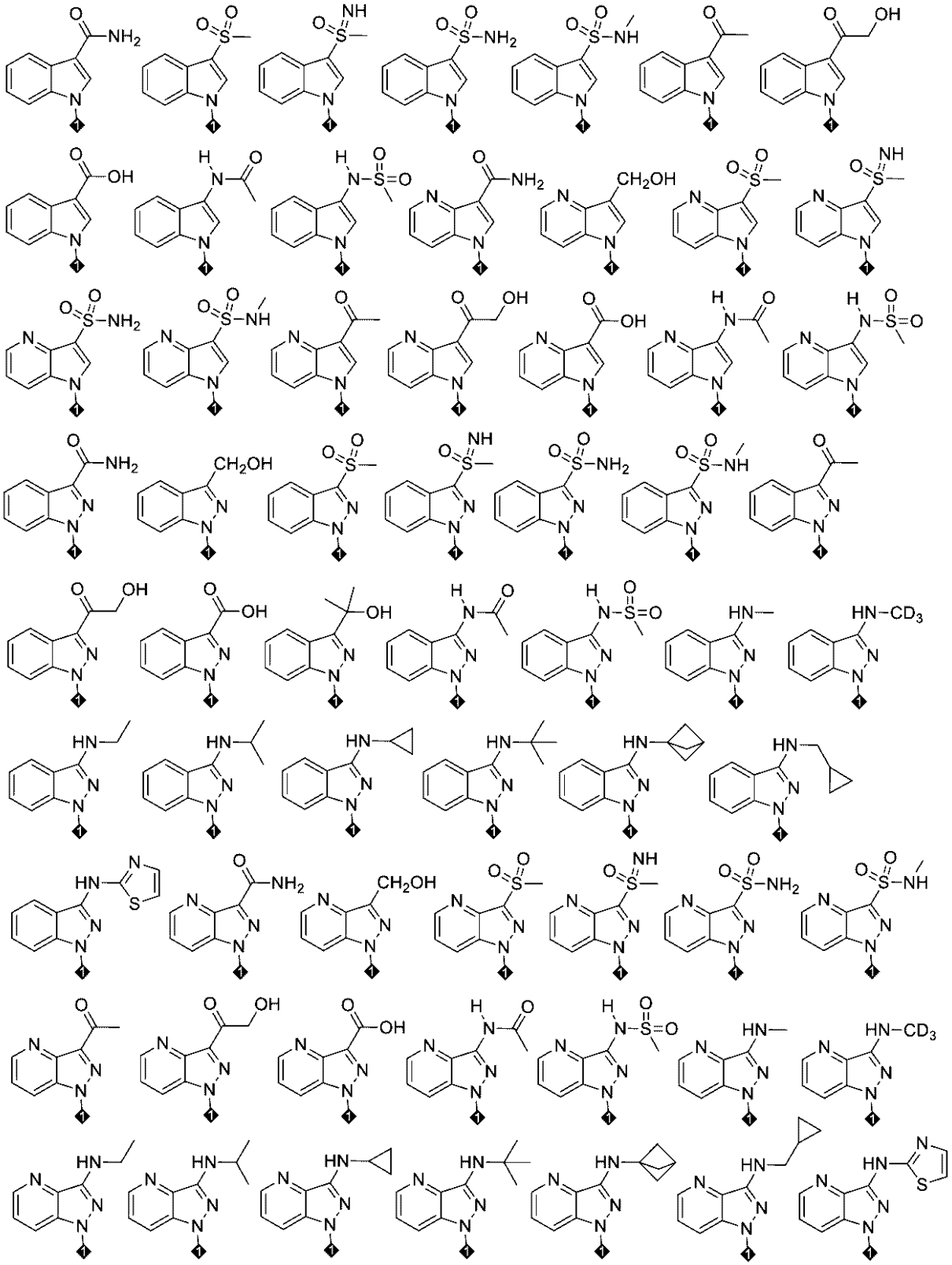
【化６５】



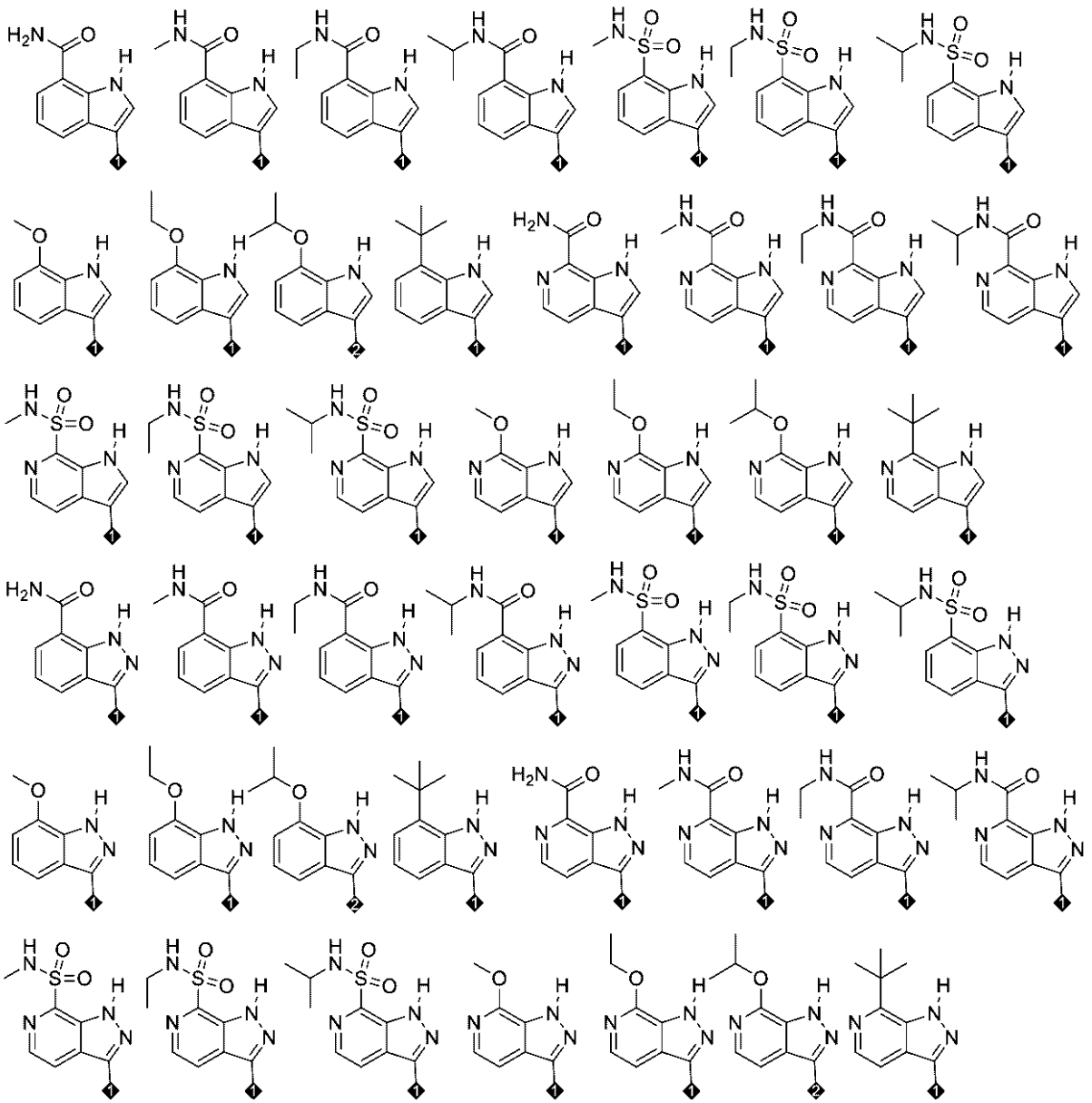
【化６６】



【化６７】



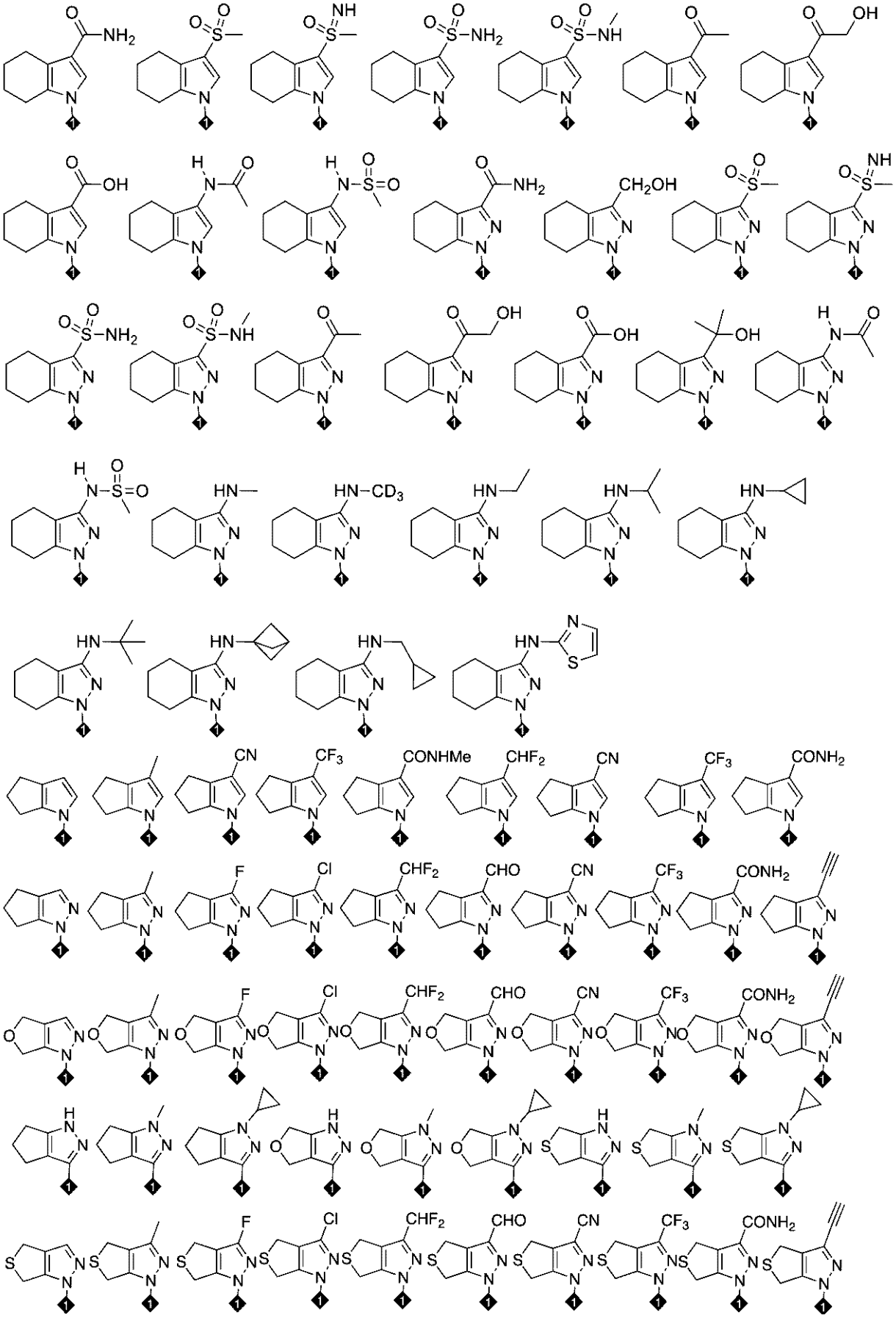
【化６８】



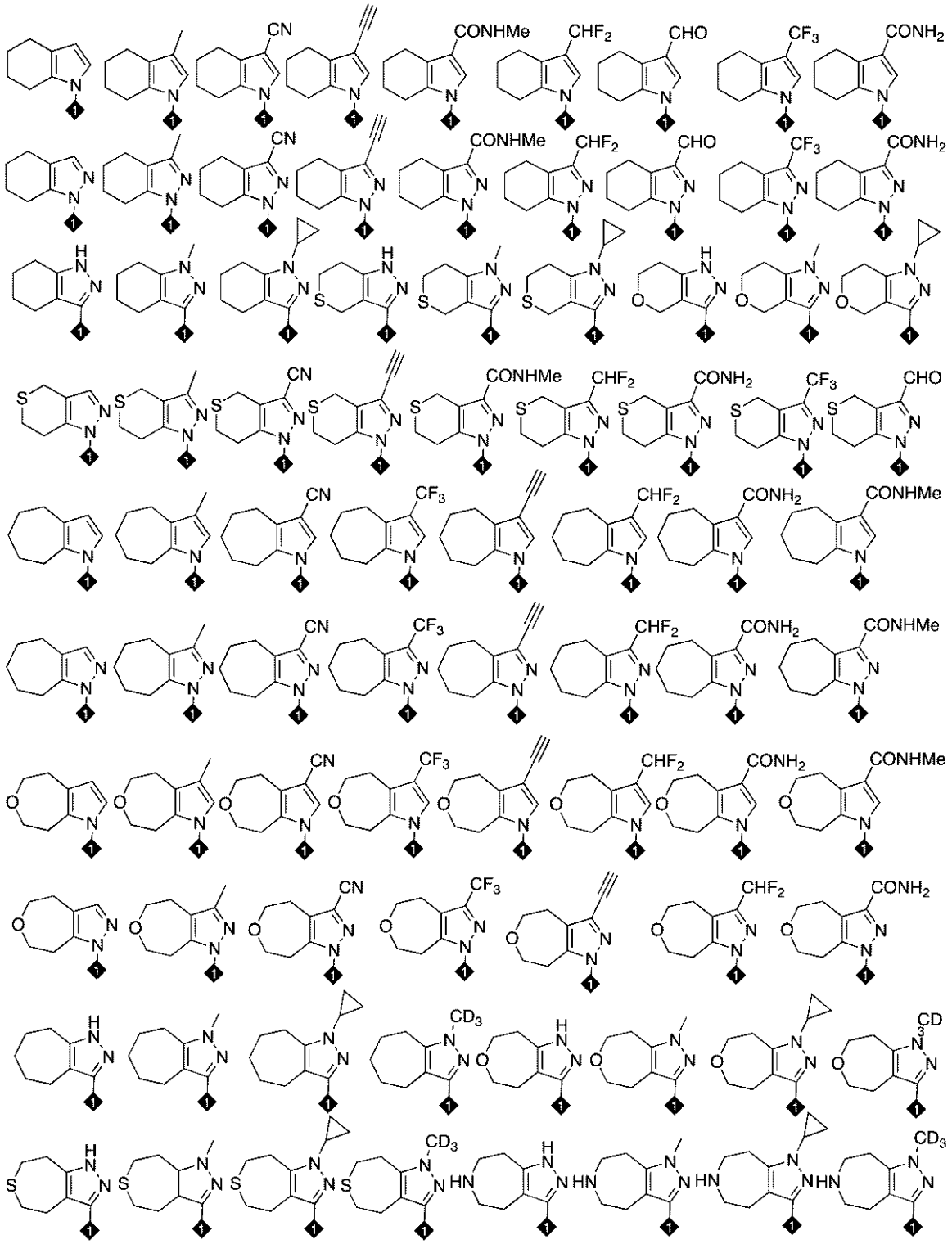
【０１９５】

Ａ[1]、Ａ[2]、Ａ[3]、またはＡ[6]である可能性がある部分的に飽和した５．Ｘ二環式アザ芳香族の代表例は、以下に示されるが、本発明は、これらの例に限定されない。

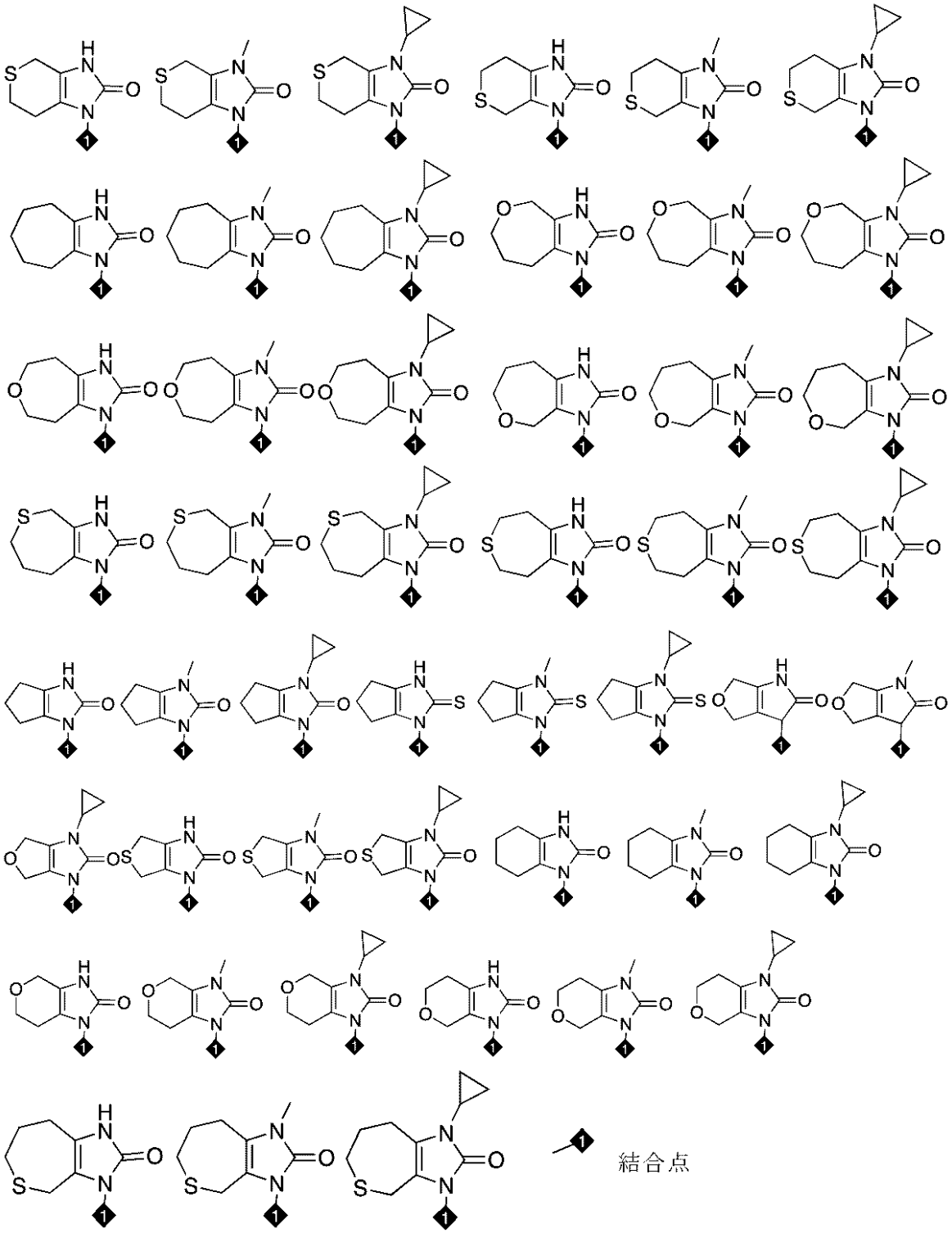
【化６９】



【化７０】



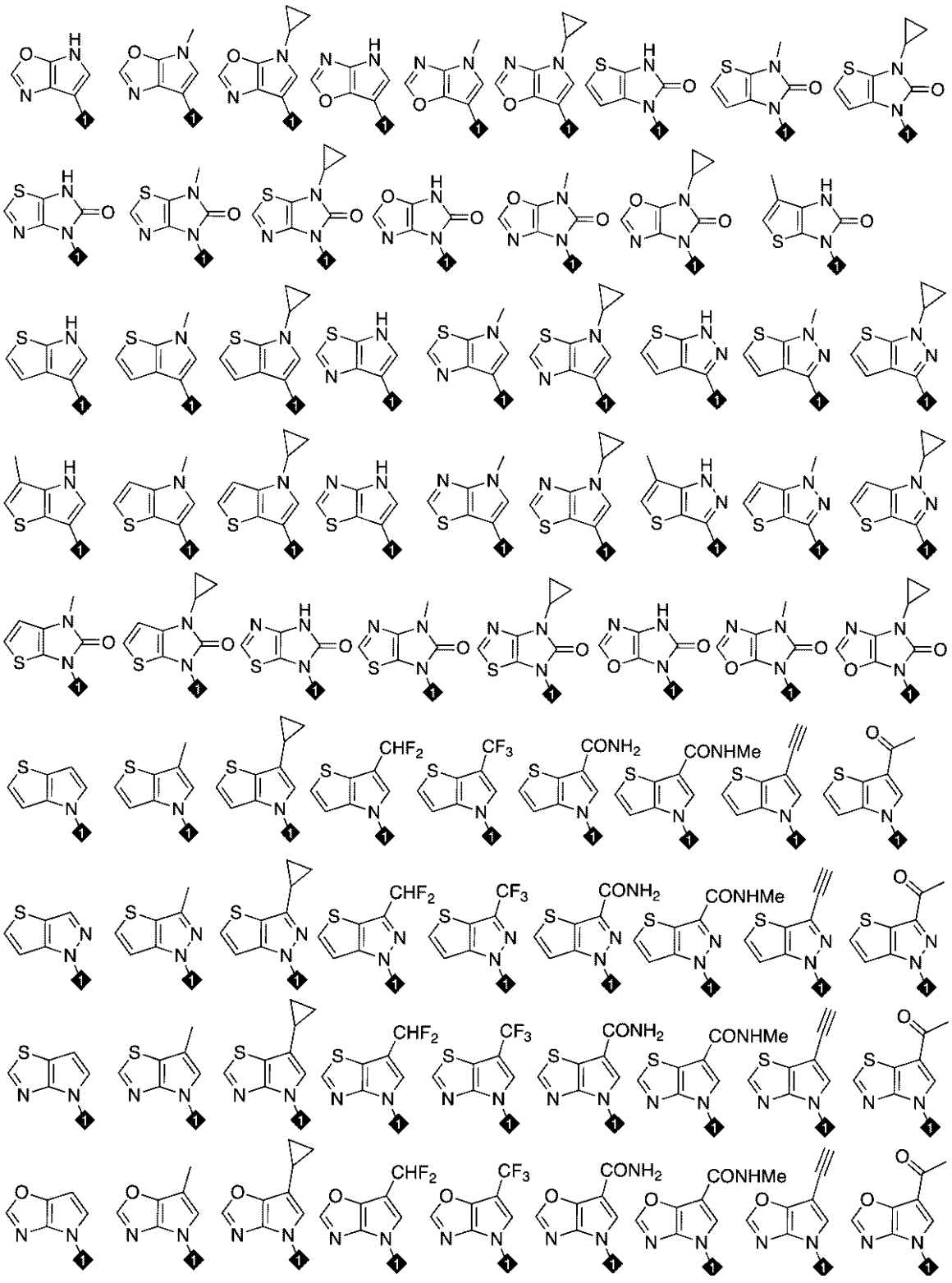
【化７１】



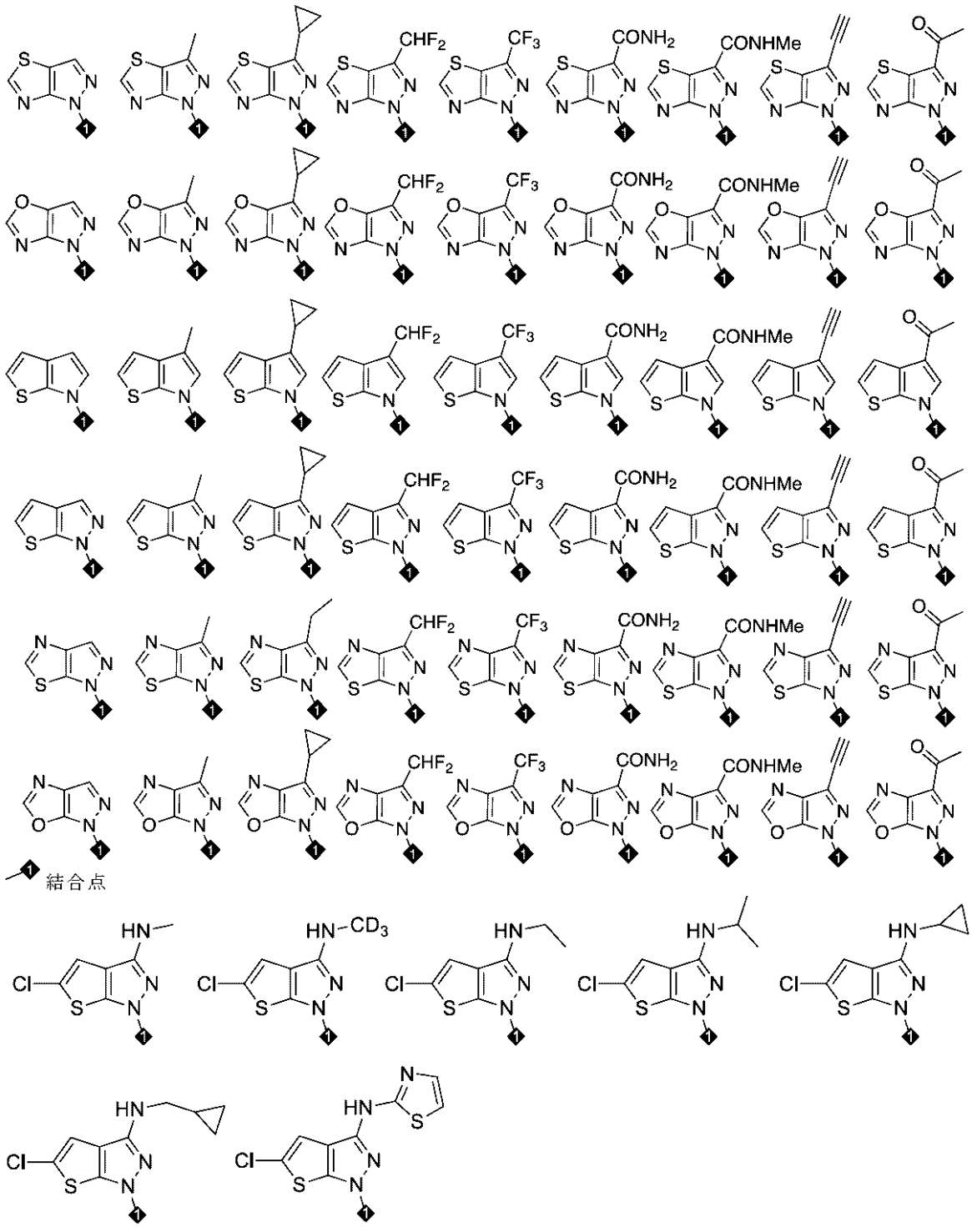
【０１９６】

Ａ^{3}であることができる５．５－二環式アザ芳香族の代表例は、以下に示されるが、本発明は、これらの例に限定されない。

【化７２】



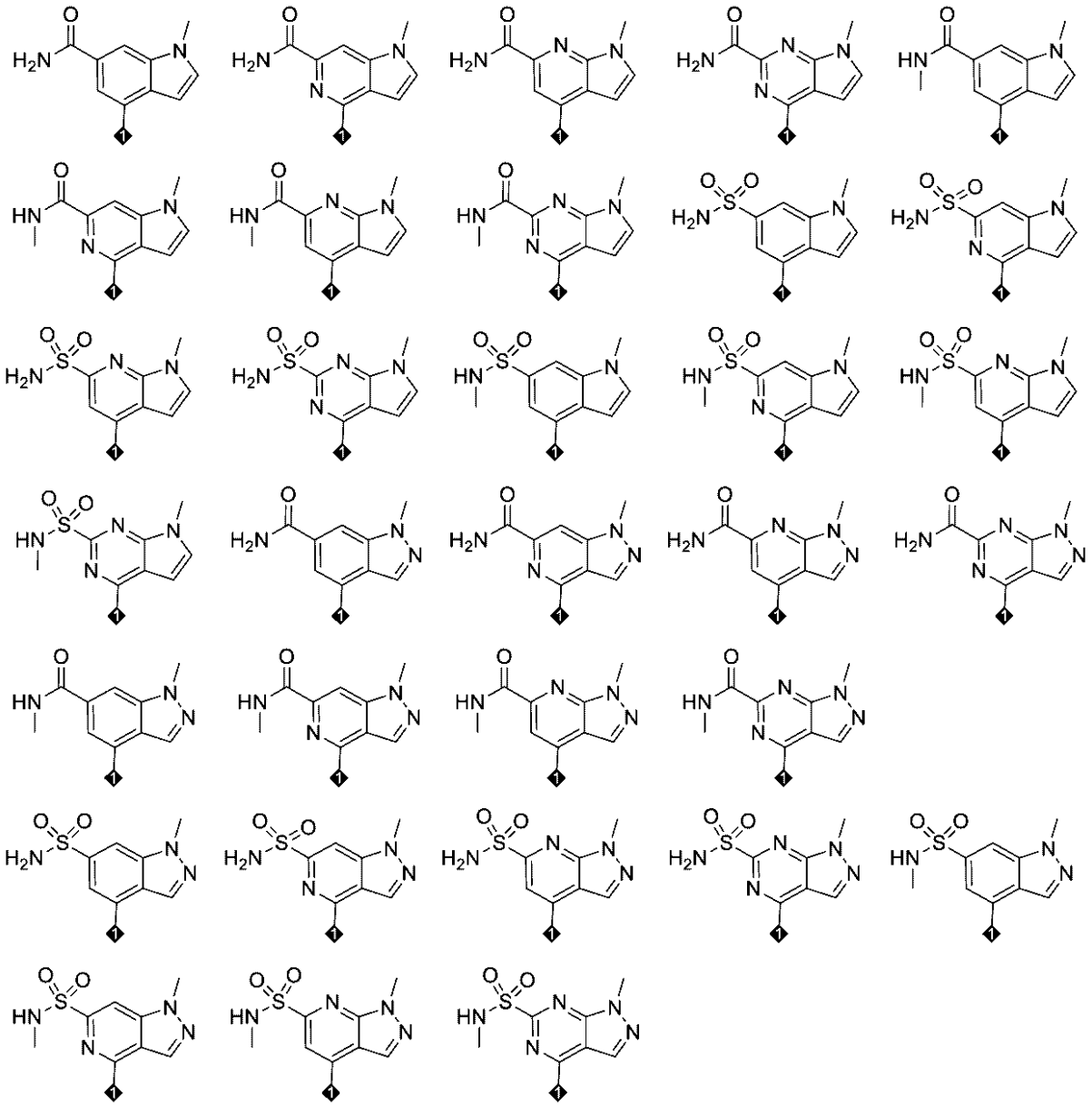
【化７３】



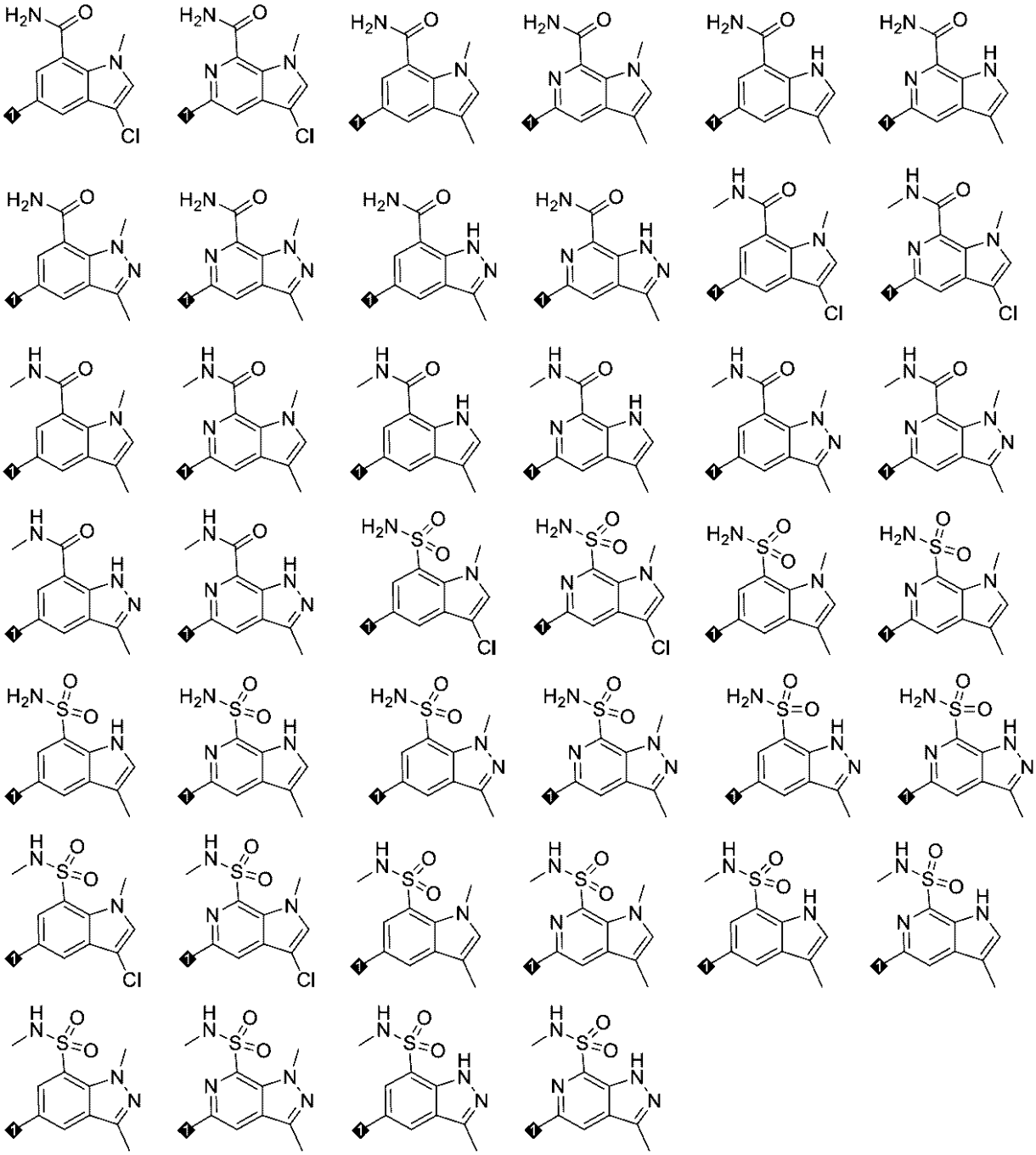
【０１９７】

Ａ^{4a}またはＡ^{4b}である可能性がある６．５二環式アザ芳香族の代表例は、以下に示されるが、本発明は、これらの例に限定されない。

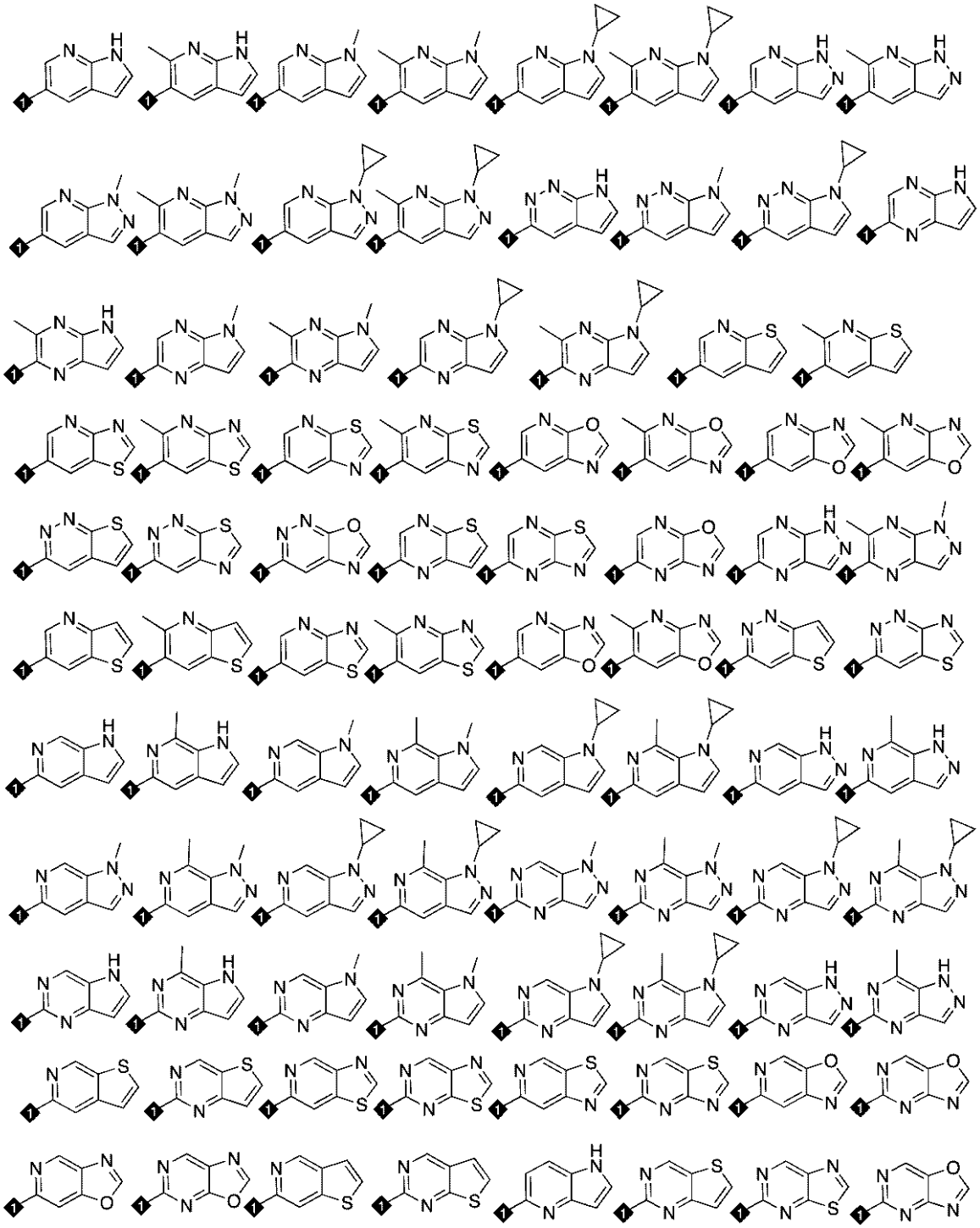
【化７４】



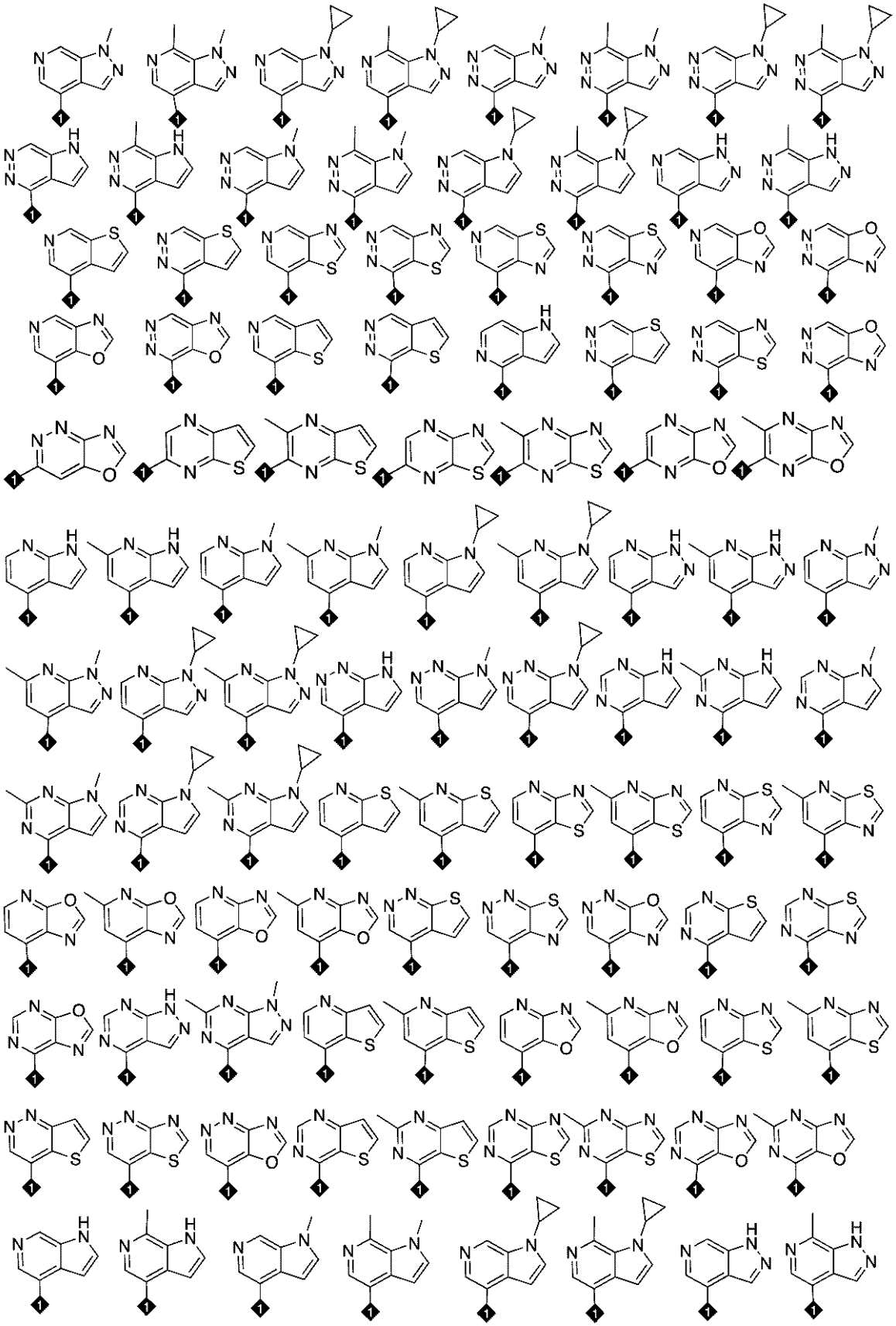
【化７５】



【化７６】



【化７７】

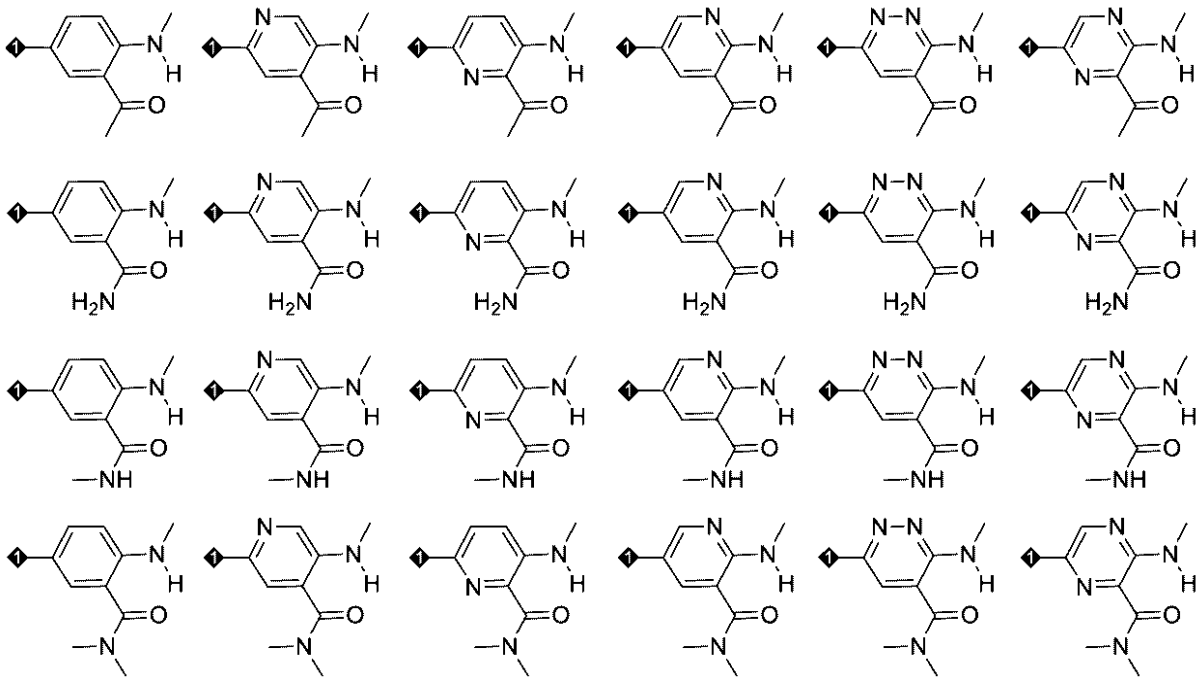


1 結合点

【０１９８】

Ａ^{5}の代表例は、以下に示されるが、本発明は、これらの例に限定されない。

【化７８】



【０１９９】

本明細書で使用される場合、「メチレン単位はＣ＝Ｏで置き換えられる」などの文脈中で「置き換えられる」という用語は、官能基の交換を指し、例えば、－ＣＨ$_2$－（メチレン単位）は、－Ｃ（Ｏ）－（カルボニル基）と交換される。

【０２００】

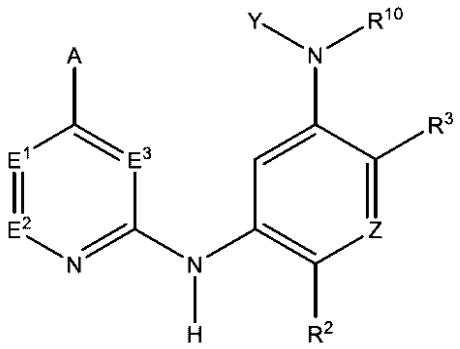
全てのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、単環式及び二環式複素環、アリール（単環式及び二環式）、ヘテロアリール（単環式及び二環式）、シクロアルキルアルキル、アリールアルキル、アリールアルコキシ、ヘテロアリールアルキル、もしくはヘテロアリールアルコキシ基（任意のＣ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ３～６シクロアルキル、Ｃ４～６シクロアルケニル、Ｃ６～１２ビシクロアルキル、４～１２原子の飽和単環式複素環もしくは６～１２原子の飽和二環式複素環、全ての６～１２原子のＣ６～１２アリール単環または二環及びヘテロアリール単環もしくは二環を含む）は、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ヒドロキシルアミノ、オキシイミノ、ヒドラジノ、ヒドラゾノ、シアノ、ニトロ、アジド、ＮＲ^{8}Ｒ^9、ＯＣ１～６アルキル、ＯＣ３～６アルケニル、ＯＣ３～６アルキニル、Ｃ１～６アルキル、ＯＣ３～８シクロアルキル、ＯＣ３～８シクロアルケニル、Ｃ１～６アシル、Ｃ１～６アシルオキシ、Ｎ（Ｒ^8）ＣＯＲ^4、ＣＯ$_2$Ｒ^4、ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、ＮＲ^{8}ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、ＮＲ^{8}ＣＯ２Ｒ^4、ＯＣＯ２Ｒ^4、ＯＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、Ｓ（Ｏ）$_x$Ｒ^4、Ｓ（Ｒ^4）（＝Ｏ）＝ＮＲ^8、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^8）ＮＲ^{8}Ｒ^9、ＳＯ２ＮＲ^{8}Ｒ^9、ＮＲ^{8}ＳＯ２Ｒ^4、ＮＲ^{8}ＳＯ２ＮＲ^{8}Ｒ^9、－ＮＲ^{8}Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^8）Ｒ^4、－Ｎ＝Ｓ（＝Ｏ）（Ｒ^4）Ｒ^4、－Ｎ＝Ｓ（＝Ｏ）（ＮＲ^{8}Ｒ^9）Ｒ^4、ＯＮＲ^{8}Ｒ^9、ＯＮ（Ｒ^8）ＣＯＲ^4、ＯＮＲ^{8}ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、ＯＮＲ^{8}ＣＯ２Ｒ^4、ＯＮＲ^{8}ＳＯ２Ｒ^4、ＯＮＲ^{8}ＳＯ２ＮＲ^{8}Ｒ^{9}から選択される複数の置換基で任意に置換することができる。

【０２０１】

化合物

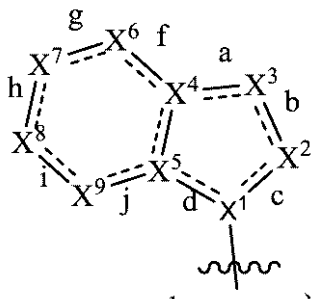
一実施形態では、本発明は、式（Ｉ）：

【化７９】

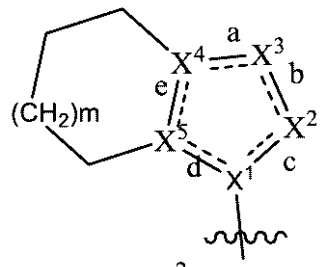


（Ｉ）、

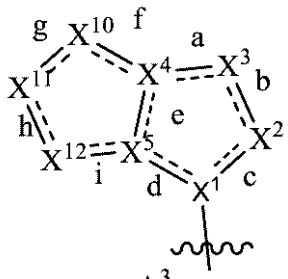
（式中、
Ａは、
【化８０】



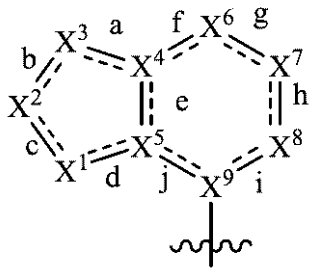
Ａ^{1}、



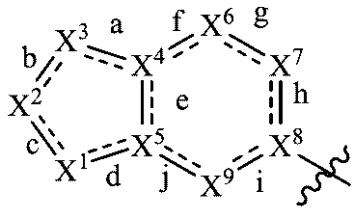
Ａ^{2}、



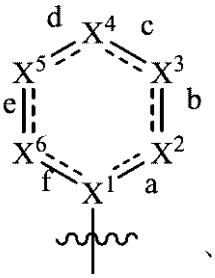
Ａ^{3}、



Ａ^{4a}、



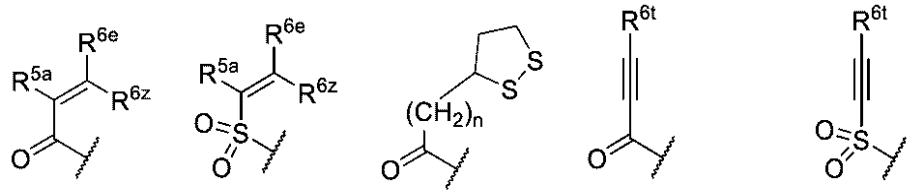
Ａ^{4b}、



Ａ^{5}、

またはＡ^{6}であり、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のうちのいずれもが、それらに結合した２つの（形式）二重結合を有さず、
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃ、もしくはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、または
代わりに、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のそれぞれは、Ｃ、ＣＨ、ＣＲ^{4}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、ＣＲ^{13}、ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｃ＝ＮＲ^{13}、Ｎ、ＮＲ^{4}、ＮＲ^{13}、Ｎ（Ｏ）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{13}）、Ｓ（＝ＮＲ^{13}）$_{2}$、及びＯからなる群より選択され、
Ａ^{1}、Ａ^{2}、Ａ^{3}、Ａ^{4a}、及びＡ^{4b}では、Ｘ^{4}及びＸ^{5}のそれぞれは独立して、ＣまたはＮであり、
Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のうちの少なくとも４つは、Ｃ、ＣＲ^{4}、またはＣ（Ｒ^{4}）$_{2}$であり、

A^1、A^2、A^3、及びA^5では、X^1は、C、CH、またはNであり、
A^{4a}では、X^9は、C、CH、またはNであり、
A^{4b}では、X^8は、C、CH、またはNであり、
A^{4a}及びA^{4b}では、X^1は、N、NR^{13}、$C(R^4)_2$、C（O）、$S(O)_x$、S（＝O）（$＝NR^{13}$）、$S(＝NR^{13})_2$、またはCR^4であり、
A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^2は、N、NR^{13}、$C(R^4)_2$、$S(O)_x$、S（＝O）（$＝NR^{13}$）、$S(＝NR^{13})_2$、C（O）、またはCR^4であり、
A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^3は、N、NR^{13}、$C(R^4)_2$、C（O）、$S(O)_x$、S（＝O）（$＝NR^{13}$）、$S(＝NR^{13})_2$、またはCR^4であり、
A^5では、X^2、X^3、X^4、X^5、及びX^6のうちの少なくとも３つは、C、C＝O、CR^4、または$C(R^4)_2$であり、
E^1及びE^2は独立して、C－R^1またはNであり（但し、E^1及びE^2が双方ともにNでない）、
E^3及びZは独立して、CHまたはNであり、
Yは、
【化８１】



であり、
R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、$－OCF_3$、$－OCH_2CF_3$、$－OCH_2CHF_2$、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、CHO、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、CONHMe、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、
R^2は、R^{10}、$－OCF_3$、$－OCHF_2$、$－OCF_2CF_3$、$－OCH_2CHF_2$、$－OCH_2CF_3$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$C_{2～6}$アルケニル－R^7、$C_{2～6}$アルキニル－R^7、$N(R^{10})C_{2～6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、$N(R^{10})C_{2～6}$アルキル－R^7、$O(CH_2)_pR^7$、$N(R^{10})C(＝O)(CH_2)_pR^7$、$C(R^5)＝C(R^5)(CH_2)_pR^7$、または$R^7$であり、
各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、$－C_{1～6}$アルキル、$－C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アシル－$C_{1～6}$アルキル－、$R^7－(CH_2)_pC(＝O)－C_{1～6}$アルキル－、カルボキシ－$C_{1～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキルオキシカルボニル－$C_{1～6}$アルキル－、$R^7－(CH_2)_pO－C(＝O)－C_{1～6}$アルキル－、$R^8R^9N－C(＝O)C_{1～6}$アルキル－、$R^7－C_{2～6}$アルキル－$N(R^{10})－C(＝O)C_{1～6}$アルキル－、$－C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pOC_{1～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アシルオキシ－$C_{1～6}$アルキル－、$R^7－(CH_2)_pC(＝O)O－C_{1～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルコキシ－C（＝O）O－$C_{1～6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pO－C(＝O)－OC_{1～6}$アルキル－、$R^8R^9N－C(＝O)OC_{1～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキル－$N(R^{10})C(＝O)O－C_{1～6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})－C(＝O)O－C_{1～6}$アルキル－、$R^8R^9N－C_{1～6}$アルキル－、$R^{13}R^{13}N－C_{1～6}$アルキル－、$R^7－C_{1～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アシルN（$R^{10}$）－$C_{1～6}$ア

ルキル－、R^7－$C_{1\sim6}$アシルN（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－（CH_2）$_p$C（＝O）（N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－$C_{0\sim6}$アルキルC（＝O）N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－（CH_2）$_p$OC（＝O）N（R^{10}）$C_{1\sim6}$アルキル－、R^8R^9NC（＝O）N（R^{10}）$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^{10}SO_2$－N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－SO_2－N（R^{10}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7－（CH_2）$_p$S（O）$_x$$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^7SO_2C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝O）（＝$NR^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝O）（＝$NR^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^7$S（＝O）（＝$NR^{13}$）$C_{1\sim6}$アルキル－、$R^7$S（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルケニル、$R^7$－$C_{3\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{3\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、$R^7$－$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、$R^7$－（$CH_2$）$_p$C（＝O）－、$R^7$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$R^7$－（$CH_2$）$_p$オキシカルボニル－、－C（＝O）N$R^8R^9$、$R^7$－（$CH_2$）$_p$－N（$R^{10}$）－C（＝O）－、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）C（＝O）－$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^7$（$CH_2$）$_p$O－、$R^7$（$CH_2$）$_p$OC（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^7$（$CH_2$）$_p$N（$R^{10}$）－C（＝O）O－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^8R^9$N－C（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^7$－（$CH_2$）$_p$OC（＝O）N（$R^{10}$）C$_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^8R^9$NC（＝O）N（$R^{10}$）$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^7$（$CH_2$）$_p$OC（＝O）$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、$R^7$－（$CH_2$）$_p$C（＝O）O－、－$NR^8R^9$、－$NR^{13}R^{13}$、$R^8R^9$N－$C_{2\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）－、$R^7$－$C_{2\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アシル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル－N（$R^{10}$）－、$R^8R^9$N－C（＝O）－N（$R^{10}$）－、$R^7$－$C_{1\sim6}$アシル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$R^{10}$S（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$R^7SO_2$－N（$R^{10}$）－、チオ、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_x$－、$R^7$－（$CH_2$）$_p$S（O）$_2$－、$R^7SO_2$－、$C_{1\sim6}$アルキル－S（＝O）（＝$NR^{13}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝O）（＝$NR^{13}$）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－、$R^7$S（＝O）（＝$NR^{13}$）－、$R^7$S（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{6\sim12}$アリール－$C_1$～$C_6$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－C_1～C_6アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－であり、

R^3では、R^5は、H、F、CF_3、CHF_2、またはC_1～C_6アルキルであり、

Y^1及びY^2では、R^{5a}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1\sim6}$アルキル、$CF_2CH_2NR^8R^9$、$CH_2NR^8R^9$、CN、または$C_{1\sim6}$アルキルであり、

Y^1及びY^2では、R^{6e}は、R^{10}、H、F、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（CH_2）$_m$CH$R^{10}R^7$、CF_2（CH_2）$_m$CH

$R^{10}R^7$、または$C(R^{10})_2R^7$であり、

Y^4及びY^5では、R^{6t}は、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、$(CH_2)_mCHR^{10}R^7$、$C(R^{10})_2R^7$であり、

Y^1及びY^2では、R^{6z}は、H、F、Cl、CF_3、CHF_2、$CF_2C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、Y^1及びY^2では、R^{6e}及びR^{6z}は、一緒になって、$R^{6e}R^{6z}C=$を形成し、または

代わりに、Y^1及びY^2では、R^{6e}及びR^{6z}は、双方が結合しているsp^2炭素原子と共に、4～7員脂環式環を形成し、環原子のうちの1つは、NR^8、O、$S(O)_x$、S(=O)(=NR^8)、P=O、P(=O)(OR^8)、OP(=O)(OR^8)Oで任意に置き換えられ、かつ脂環式環は、ハロゲン、オキソ、OH、OR^8、及びNR^8R^9からなる群より選択される1つ以上の置換基で任意に置換され、

R^7は、OH、NR^8R^9、$O(CH_2)_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－S，S－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルアミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（3R）－3－（ジメチルアミノ）ピロリジン－1－イル、（3S）－3－（ジメチルアミノ）ピロリジン－1－イル、3－（ジメチルアミノ）アゼチジン－1－イル、［2－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［2－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、5－メチル－2，5ジアザスピロ［3．4］オクター2－イル、（3aR，6aR）－5－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［3，4－b］ピロール－1（2H）－イル、I－メチル－1，2，3，6－テトラヒドロピリジン－4－イル、4－メチルピペリジン－1－イル、4－［2（ジメチルアミノ）－2－オキソエチル］ピペラジン－1－イル、メチル［2－（4－メチルピペラジン－1イル）エチル］アミノ、メチル［2－（モルホリン－4－イル）エチル］アミノ、1－アミノ－1，2，3，6テトラヒドロピリジン－4－イル、4－［（2S）－2－アミノプロパノイル］ピペラジン－1－イルであり、これらの全ては、OH、OR^{10}、オキソ、ハロゲン、R^{10}、CH_2OR^{10}、または$CH_2NR^8R^9$で任意に置換されてもよく、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$ハロアルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、C_3～C_6ハロアルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルキル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルケニル、$C_{3\sim8}$ハロシクロアルケニル－C_1～C_6アルキル－、$C_{1\sim6}$アシル、$C_{1\sim6}$アシル－C_1～C_6アルキル－、4～12員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、4～12員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、C_6～C_{12}アリール－C_1～C_6アルキル－、5～12員ヘテロアリール、または5～12員ヘテロアリール－C_1～C_6アルキル－であり、R^8及びR^9はさらに独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも3つの置換基で置換されてもよく、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{2～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、または$C_{2～6}$アルキル－NR^8R^9であり、

各R^{11}は独立して、水素、$C_1～C_6$アルキル、$C_3～C_6$アルケニル、$C_3～C_6$アルキニル、$C_3～C_6$シクロアルキル、$C_6～C_{12}$アリール、４～１２員ヘテロシクリル、もしくは５～１２員ヘテロアリールであり、または、代わりに、２つのR^{11}は、それらに結合したヘテロ原子（複数可）と共に、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される５～８員ヘテロシクリル環を形成し、

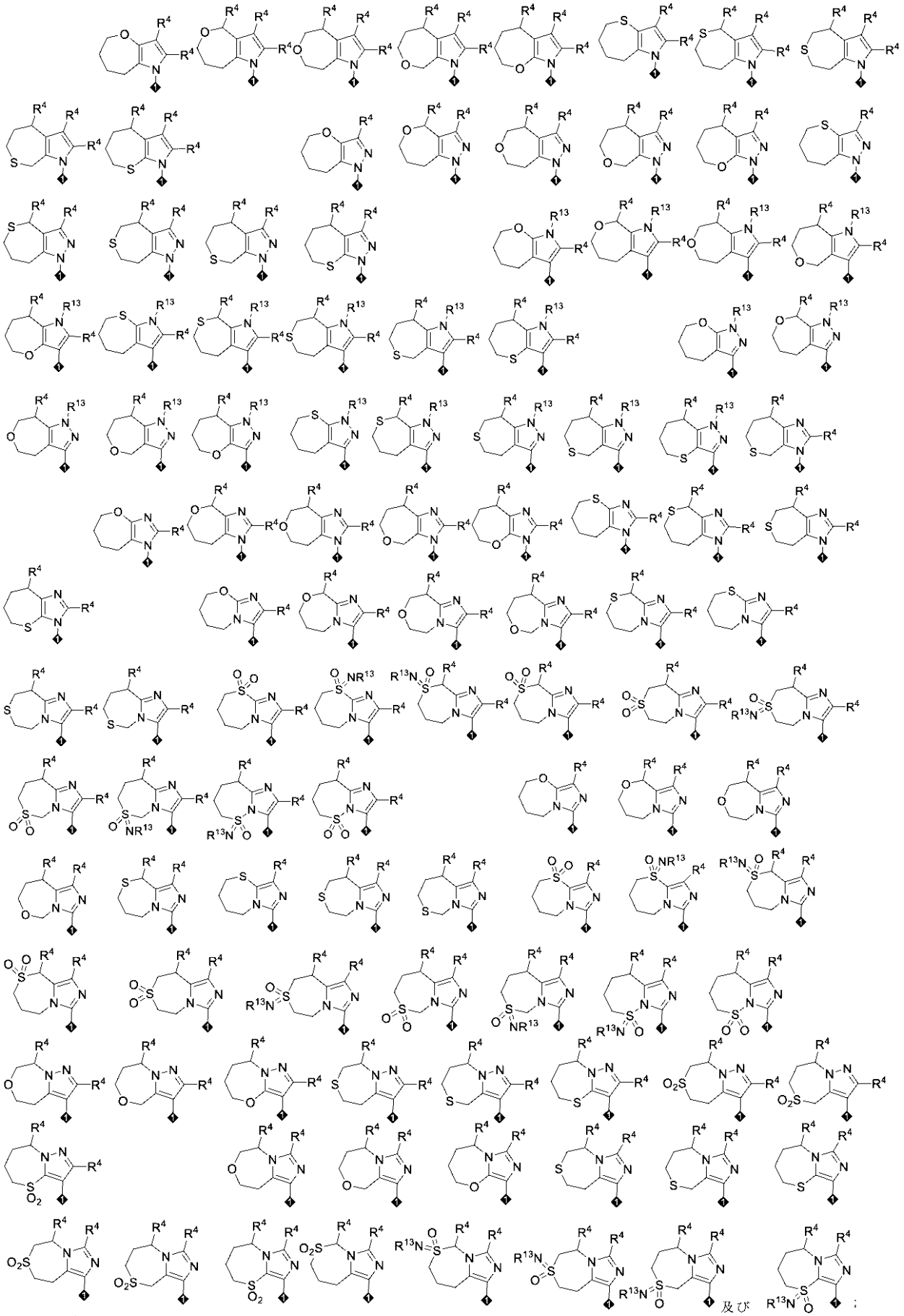
各R^{13}は独立して、H、－CD_3、シアノ、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、$C_{1～6}$アシル－$C_{1～6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)$－$C_{1～6}$アルキル－、カルボキシ－$C_{1～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキルオキシカルボニル－$C_{1～6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pO$－C（＝O）－$C_{1～6}$アルキル－、R^8R^9N－C（＝O）$C_{1～6}$アルキル－、R^7－$C_{2～6}$アルキル－N（R^{10}）－C（＝O）$C_{1～6}$アルキル－、－$C_{2～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{2～6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pOC_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アシルオキシ－$C_{2～6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)O$－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルコキシ－C（＝O）O－$C_{2～6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pO$－C（＝O）－O$C_{2～6}$アルキル－、R^8R^9N－C（＝O）O$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキル－N（R^{10}）C（＝O）O－$C_{2～6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})$－C（＝O）O－$C_{2～6}$アルキル－、R^8R^9N－$C_{2～6}$アルキル－、R^7－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アシルN（R^{10}）－$C_{2～6}$アルキル－、R^7－$C_{1～6}$アシルN（R^{10}）－$C_{2～6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pC(=O)N(R^{10})$－$C_{2～6}$アルキル－、R^7－$C_{0～6}$アルキルC（＝O）N（R^{10}）－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルコキシ－C（＝O）N（R^{10}）－$C_{2～6}$アルキル－、R^7－$(CH_2)_pOC$（＝O）N（R^{10}）$C_{2～6}$アルキル－、$R^8R^9NC(=O)N(R^{10})C_{2～6}$アルキル－、$R^{10}SO_2$－N（$R^{10}$）－$C_{2～6}$アルキル－、$R^7$－$SO_2$－N（$R^{10}$）－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{2～6}$アルキル－、$R^7$－$(CH_2)_pS(O)_xC_{2～6}$アルキル－、$R^7SO_2C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキルS（＝O）（＝$NR^{10}$）－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$ハロアルキルS（＝O）（＝$NR^{10}$）－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$アルキルS（＝$NR^{10}$）（＝$NR^{10}$）－$C_{2～6}$アルキル－、$C_{1～6}$ハロアルキルS（＝$NR^{10}$）（＝$NR^{10}$）－$C_{2～6}$アルキル－、$R^7$S（＝O）（＝$NR^{10}$）$C_{2～6}$アルキル－、$R^7$S（＝$NR^{13}$）（＝$NR^{13}$）－$C_{2～6}$アルキル－、－$C_{3～6}$アルケニル、－$C_{3～6}$ハロアルケニル、$R^7$－$C_{4～6}$アルケニル－、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{4～6}$アルケニル－、－$C_{2～6}$アルキニル、－$C_{2～6}$ハロアルキニル、$R^7$－$C_{2～6}$アルキニル－、$C_{2～6}$アルキニル－、$C_{1～6}$アシル－、$R^7$－$(CH_2)_pC(=O)$－、$R^7$－$C_{1～6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1～6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1～6}$アルキル－C（＝O）－、－$C_{1～6}$アルコキシカルボニル、$R^7$－$(CH_2)_p$オキシカルボニル－、－C（＝O）$NR^8R^9$、$R^7$－$(CH_2)_p$－N（$R^{10}$）－C（＝O）－、ヒドロキシル、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、$C_{1～6}$アル

キル－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｏ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）ＯＣ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}ＮＣ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルコキシ－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシカルボニルＣ$_{1～6}$アルコキシ－、Ｒ^{7}（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$ＯＣ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルコキシ－、－Ｃ$_{1～6}$アシルオキシ、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルコキシカルボニル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}－Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{10}Ｓ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（Ｏ）$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－Ｎ（Ｒ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$アルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルＳ（Ｏ）$_{x}$－、Ｒ^{7}－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｒ^{7}ＳＯ$_{2}$－、Ｃ$_{1～6}$アルキル－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{10}）－、Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル－Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{10}）－、Ｃ$_{6～12}$アリール、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルケニル－、Ｃ$_{3～8}$シクロアルケニル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル－であり、あるいは

代わりに、２つのＲ^{4}、２つのＲ^{13}、またはＲ^{13}及びＲ^{4}は、それらに結合した原子と共に、芳香族または部分的には飽和であり得る、かつＮ、Ｏ、及びＳから選択される多くとも２つのヘテロ原子を含有し得る５～７員環を形成し、５～７員環は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択される置換基で任意にさらに置換され、

Ａ^{6}は、

【化８２】



から選択され、

Ａ^{2}は、Ｒ^{4}で任意に置換されて、

mは、０、１、２、または３であり、
ｎ＝１、２、または３であり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０２０２】

式（Ｉ）の一実施形態では、X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のそれぞれは、Ｃ、ＣＨ、CR^4、$C(R^4)_2$、CR^{13}、CH_2、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、$C=NR^{13}$、Ｎ、NR^4、NR^{13}、Ｎ（Ｏ）、Ｓ、Ｓ（Ｏ）、$S(O)_2$、Ｓ（＝Ｏ）（$=NR^{13}$）、$S(=NR^{13})_2$、及びＯからなる群より選択される。

【０２０３】

式（Ｉ）の一実施形態では、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のいずれかが、NR^{13}、Ｏ、Ｓ、Ｃ＝Ｏ、$C=NR^{13}$、Ｓ＝ＯまたはＳＯ$_2$である場合、該原子への上記の結合のうちのいずれもが、（形式）二重結合ではなく、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちの少なくとも４つは、Ｃ、CR^4、または$C(R^4)_2$である。

【０２０４】

式（Ｉ）の一実施形態では、各X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、X^9、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}は、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、Ｏからなる群より選択されるヘテロ原子、及びＣ＝Ｏ、$C=NR^{13}$、SO_2、もしくはＳ（Ｏ）（NR^{13}）の官能基である。

【０２０５】

式（Ｉ）の一実施形態では、A^1、A^2、A^3、A^{4a}、及びA^{4b}において、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^5のうちの４つ以下及び２つ以上は、Ｃ、CR^4、または$C(R^4)_2$とすることができる。

【０２０６】

式（Ｉ）の一実施形態では、A^1、A^2、及びA^3では、X^1、X^4、及びX^5が全てＣである場合、X^2及びX^3のうちの１つは、Ｏ、Ｃ＝Ｏ、SO_2、Ｎ、NR^{13}、またはＳである。

【０２０７】

式（Ｉ）の一実施形態では、A^1、A^2、及びA^3において、X^1がＮであり、X^2がＣ＝Ｏ、SO_2、$C=NR^{13}$、NR^{13}、もしくはＣ＝Ｓであり、かつX^4及びX^5が双方ともにＣである場合、X^3は、$C(R^4)_2$、Ｏ、NR^{13}、Ｃ＝Ｏ、またはＳである。

【０２０８】

式（Ｉ）の一実施形態では、A^1、A^2、及びA^3において、X^1がＣであり、かつX^2及びX^3がCR^4またはＮである場合、X^4及びX^5の一方は、Ｎであってよいが、X^1がＮである場合、またはX^2もしくはX^3の１つがＮまたはCR^4でない場合、X^4及びX^5の双方は、Ｃである。

【０２０９】

式（Ｉ）の一実施形態では、A^{4a}及びA^{4b}において、X^1、X^2、及びX^3のうちの少なくとも１つは、CR^4またはＮであり、X^4及びX^5の一方は、ＣまたはＮであり、他方は、Ｃである。

【０２１０】

式（Ｉ）の一実施形態では、A^2において、非芳香族環中のメチレン単位は、多くとも３つの独立したR^4で任意に置換され、任意に、メチレン単位のうちの多くとも２つは、Ｃ＝Ｏ、$C(R^4)_2$、NR^{10}、Ｏ、または$S(O)_x$で独立して置き換えられる。

【０２１１】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^1において、X^6、X^7、X^8、及びX^9は、CR^4N、NR^{13}、$C(R^1)_2$、Ｃ（Ｏ）、または$S(O)_x$であってよい。但し、それらのうちの少なくとも２つは、CR^4、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝NR^{13}）、またはＮである。
【０２１２】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^3において、X^4またはX^5がＮである場合、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}は独立して、ＮまたはCR^4である。但し、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちの多くとも２つは、Ｎである。
【０２１３】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^3において、X^4及びX^5がＣであり、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちの１つがNR^{10}、Ｏ、またはＳである場合、残りの２つは独立して、CR^4またはＮである。
【０２１４】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^{4a}及びA^{4b}において、X^6及びX^7は、CR^4N、NR^{13}、$C(R^1)_2$、Ｃ（Ｏ）、または$S(O)_x$であってよい。但し、それらのうちの少なくとも２つは、CR^4、Ｃ（＝Ｏ）、Ｃ（＝NR^{13}）、またはＮである。
【０２１５】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^{4a}において、X^9は、Ｃ、ＣＨ、またはＮである。
【０２１６】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^{4b}において、X^8は、Ｃ、ＣＨ、またはＮである。
【０２１７】
式（Ｉ）の一実施形態では、A^5において、X^2、X^3、X^4、X^5、及びX^6のうちの少なくとも３つは、Ｃ、Ｃ＝Ｏ、CR^4、または$C(R^4)_2$である。式（Ｉ）の一実施形態では、A^5において、X^1は、Ｃ、ＣＨ、またはＮである。
【０２１８】
式（Ｉ）の一実施形態では、ＺがＣＨである場合、Ａは、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル、１Ｈ－インドール－３－イル、１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル、またはピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イルではない。
【０２１９】
式（Ｉ）の一実施形態では、Ｚは、Ｎである。別の実施形態では、Ｚは、ＣＨである。
【０２２０】
式（Ｉ）の別の実施形態では、R^3は、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチル－アミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］－（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、及び４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルからなる群より選択される。
【０２２１】
式（Ｉ）の別の実施形態では、R^3は、－Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$である。
【０２２２】
式（Ｉ）の別の実施形態では、R^1は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、CF_3、－ＣＮ、メチル、－CHF_2、エチニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－ＣＨＯ、－$CONH_2$、－ＣＯＮＨＭｅ、または－Ｃ

ＯＮＭｅ$_2$から選択される。

【０２２３】

式（Ｉ）の別の実施形態では、Ｅ^{3}は、Ｎである。

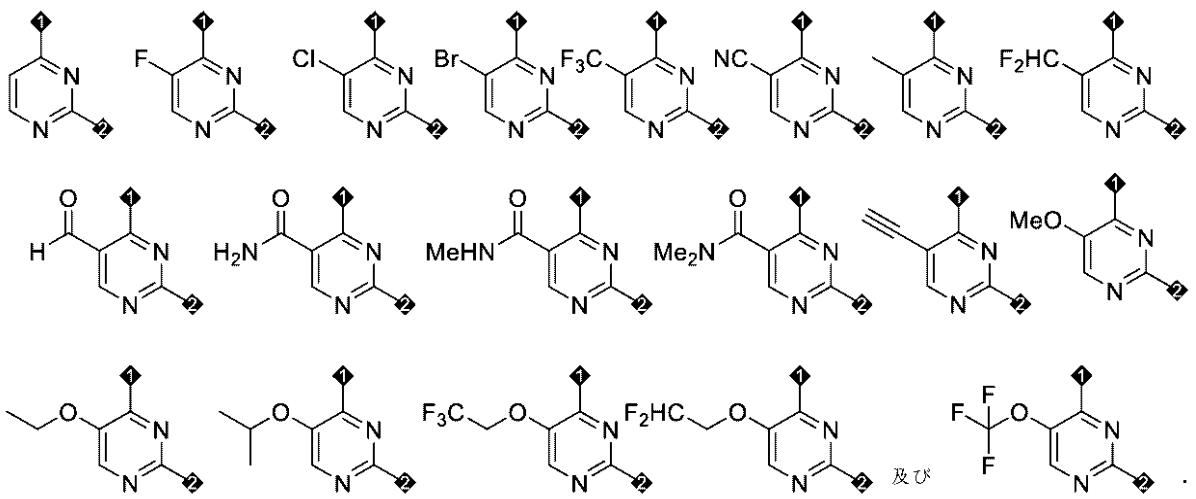
【０２２４】

式（Ｉ）の別の実施形態では、Ｅ^{1}及びＥ^{2}はそれぞれ、ＣＨである。

【０２２５】

式（Ｉ）の一実施形態では、Ｅ^1、Ｅ^2、及びＥ^{3}は、６員環の窒素及び炭素原子と共に、

【化８３】



❶ Ａ１～Ａ５の結合点

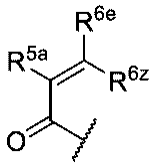
❷ （ヘテロ）アリールアミノ基の結合点

からなる群より選択されるヘテロ芳香環を形成する。

【０２２６】

式（Ｉ）の別の実施形態では、Ｙは、

【化８４】



である。

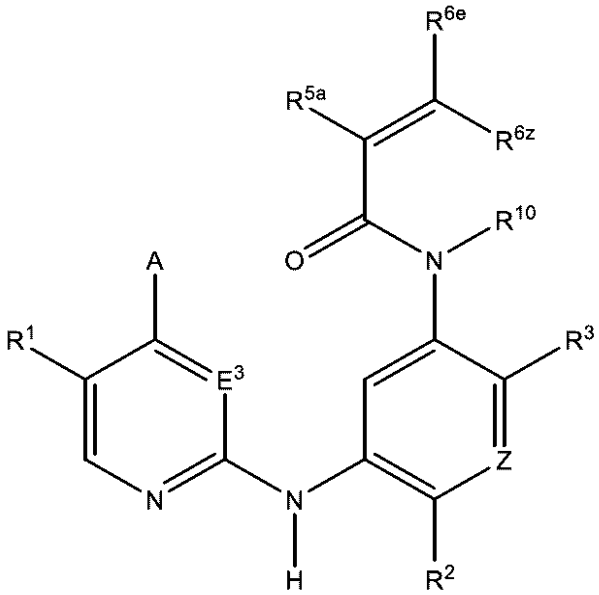
【０２２７】

式（Ｉ）の本明細書に開示の種々の実施形態は、以下の式（ＩＡ）、（ＩＩＡ^1）、（ＩＩＡ^2）、（ＩＩＡ^3）、（ＩＩＡ^{4a}）、（ＩＩＡ^{4b}）、及び／または（ＩＩＡ^5）にも適用することができる。

【０２２８】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＡ）：

【化８５】

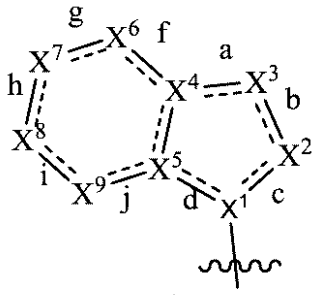


（ＩＡ）、

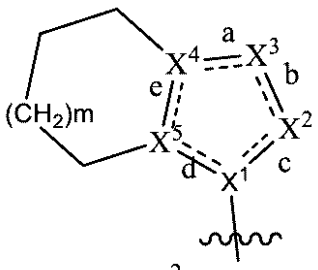
（式中、

Ａは、

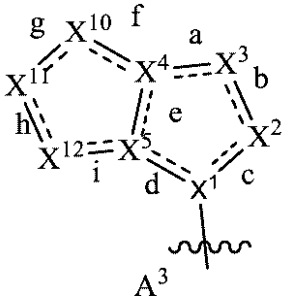
【化８６】

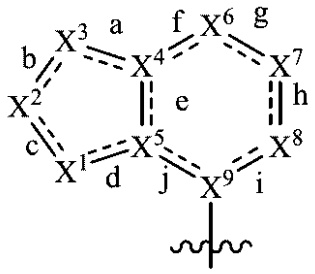


、

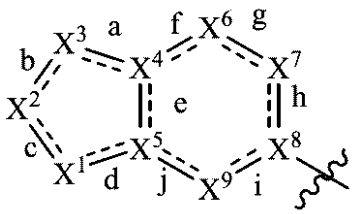


、

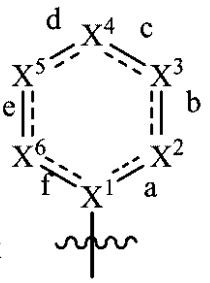




、



、または



であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のうちのいずれもが、それらに結合した２つの（形式）二重結合を有さず、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃ、もしくはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、または

代わりに、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、Ｘ^{9}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のそれぞれは、Ｃ、ＣＨ、ＣＲ^{4}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、ＣＲ^{13}、ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、

C＝NR^{13}、N、NR^{4}、NR^{13}、N（O）、S、S（O）、S（O）$_2$、S（＝O）（＝NR^{13}）、S（＝NR^{13}）$_2$、及びOからなる群より選択され、

X^{4}及びX^{5}のそれぞれは独立して、CまたはNであり、

X^{1}、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、X^{6}、X^{7}、X^{8}、X^{9}、X^{10}、X^{11}、及びX^{12}のうちの少なくとも４つは、C、CR^{4}、またはC（R^{4}）$_2$であり、

A^{1}、A^{2}、A^{3}、及びA^{5}では、X^{1}は、C、CH、またはNであり、

A^{4a}では、X^{9}は、C、CH、またはNであり、

A^{4b}では、X^{8}は、C、CH、またはNであり、

A^{4a}及びA^{4b}では、X^{1}は、N、NR^{13}、C（R^{4}）$_2$、C（O）、S（O）$_x$、S（＝O）（＝NR^{13}）、S（＝NR^{13}）$_2$、またはCR^{4}であり、

A^{1}、A^{2}、A^{3}、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^{2}は、N、NR^{13}、C（R^{4}）$_2$、S（O）$_x$、S（＝O）（＝NR^{13}）、S（＝NR^{13}）$_2$、C（O）、またはCR^{4}であり、

A^{1}、A^{2}、A^{3}、A^{4a}、及びA^{4b}では、X^{3}は、N、NR^{13}、C（R^{4}）$_2$、C（O）、S（O）$_x$、S（＝O）（＝NR^{13}）、S（＝NR^{13}）$_2$、またはCR^{4}であり、

A^{5}では、X^{2}、X^{3}、X^{4}、X^{5}、及びX^{6}のうちの少なくとも３つは、C、C＝O、CR^{4}、またはC（R^{4}）$_2$であり、

E^{3}及びZは独立して、CHまたはNであり、

R^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、－OCF$_3$、－OCH$_2$CF$_3$、－OCH$_2$CHF$_2$、エテニル、エチニル、CF$_3$、CHF$_2$、CHO、CH$_2$OH、CONH$_2$、CO$_2$Me、CONHMe、CONMe$_2$、及びシアノから選択され、

R^{2}は、R^{10}、－OCF$_3$、－OCHF$_2$、－OCF$_2$CF$_3$、－OCH$_2$CHF$_2$、－OCH$_2$CF$_3$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^{3}は、C$_{2\sim6}$アルケニル－R^{7}、C$_{2\sim6}$アルキニル－R^{7}、N（R^{10}）C$_{2\sim6}$アルキル－NR^{10}R^{10}、N（R^{10}）C$_{2\sim6}$アルキル－R^{7}、O（CH$_2$）$_p$R^{7}、N（R^{10}）C（＝O）（CH$_2$）$_p$R^{7}、C（R^{5}）＝C（R^{5}）（CH$_2$）$_p$R^{7}、またはR^{7}であり、

各R^{4}は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－C$_{1\sim6}$アルキル、－C$_{1\sim6}$ハロアルキル、C$_{1\sim6}$アシル－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH$_2$）$_p$C（＝O）－C$_{1\sim6}$アルキル－、カルボキシ－C$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アルキルオキシカルボニル－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH$_2$）$_p$O－C（＝O）－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{8}R^{9}N－C（＝O）C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－C$_{2\sim6}$アルキル－N（R^{10}）－C（＝O）C$_{1\sim6}$アルキル－、－C$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、C$_{1\sim6}$アルコキシ－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}（CH$_2$）$_p$OC$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アシルオキシ－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH$_2$）$_p$C（＝O）O－C$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）O－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}（CH$_2$）$_p$O－C（＝O）－OC$_{1\sim6}$アルキル－、R^{8}R^{9}N－C（＝O）OC$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アルキル－N（R^{10}）C（＝O）O－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}（CH$_2$）$_p$N（R^{10}）－C（＝O）O－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{8}R^{9}N－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{13}R^{13}N－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－C$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アシルN（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－C$_{1\sim6}$アシルN（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH$_2$）$_p$C（＝O）（N（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－C$_{0\sim6}$アルキルC（＝O）N（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH$_2$）$_p$OC（＝O）N（R^{10}）C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{8}R^{9}NC（＝O）N（R^{10}）C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{10}SO$_2$－N（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－SO$_2$－N（R^{10}）－C$_{1\sim6}$アルキル－、C$_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－C$_{1\sim6}$アルキル－、R^{7}－（CH$_2$）$_p$S（O）$_x$C$_{1\sim6}$アルキル

－、$R^7SO_2C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝O）（＝NR^{13}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝O）（＝NR^{13}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7S（＝O）（＝NR^{13}）$C_{1\sim6}$アルキル－、R^7S（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルケニル、R^7－$C_{3\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{3\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、R^7－$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－$(CH_2)_p$C（＝O）－、R^7－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、R^7－$(CH_2)_p$オキシカルボニル－、－C（＝O）NR^8R^9、R^7－$(CH_2)_p$－N（R^{10}）－C（＝O）－、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－N（R^{10}）C（＝O）－$C_{1\sim6}$アルコキシ－、R^7（CH_2）$_p$O－、R^7（CH_2）$_p$OC（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^7（CH_2）$_p$N（R^{10}）－C（＝O）O－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^8R^9N－C（＝O）O$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（R^{10}）－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^7－$(CH_2)_p$OC（＝O）N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルコキシ－、R^8R^9NC（＝O）N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル$C_{1\sim6}$アルコキシ－、R^7（CH_2）$_p$OC（＝O）$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、R^7－$(CH_2)_p$C（＝O）O－、－NR^8R^9、－N$R^{13}R^{13}$、R^8R^9N－$C_{2\sim6}$アルキル－N（R^{10}）－、R^7－$C_{2\sim6}$アルキル－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル－N（R^{10}）－、R^8R^9N－C（＝O）－N（R^{10}）－、R^7－$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_2$－N（R^{10}）－、R^{10}S（O）$_2$－N（R^{10}）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_2$－N（R^{10}）－、R^7SO_2－N（R^{10}）－、チオ、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_x$－、R^7－$(CH_2)_p$S（O）$_2$－、R^7SO_2－、$C_{1\sim6}$アルキル－S（＝O）（＝NR^{13}）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝O）（＝NR^{13}）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－、R^7S（＝O）（＝NR^{13}）－、R^7S（＝NR^{13}）（＝NR^{13}）－、$C_{6\sim12}$アリール、$C_{6\sim C_{12}}$アリール－C_1～C_6アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－C_1～C_6アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－C_1～C_6アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－であり、

R^3では、R^5は、H、F、CF_3、CHF_2、またはC_1～C_6アルキルであり、

R^{5a}は、H、F、またはCNであり、

R^{6e}は、HまたはFであり、

R^{6z}は、HまたはFであり、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_q$$NR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－S，S－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルア

ミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、Ｉ－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルであり、これらの全ては、ＯＨ、ＯＲ^{10}、オキソ、ハロゲン、Ｒ^{10}、ＣＨ$_2$ＯＲ^{10}、またはＣＨ$_2$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で任意に置換されてもよく、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{3\sim6}$ハロアルケニル、Ｃ$_{3\sim6}$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$ハロアルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、Ｃ$_{3\sim8}$ハロシクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$ハロシクロアルキル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルケニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルケニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、Ｃ$_{3\sim8}$ハロシクロアルケニル、Ｃ$_{3\sim8}$ハロシクロアルケニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、または５～１２員ヘテロアリール－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル－であり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}はさらに独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で置換されてもよく、または

代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、複素環式環は、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

各Ｒ^{11}は独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{12}$アリール、４～１２員ヘテロシクリル、もしくは５～１２員ヘテロアリールであり、または、代わりに、２つのＲ^{11}は、それらに結合したヘテロ原子（複数可）と共に、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される５～８員ヘテロシクリル環を形成し、

各Ｒ^{13}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、シアノ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、Ｒ^7－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、カルボキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、Ｃ$_{1\sim6}$アルキルオキシカルボニル－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、Ｒ^7－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｏ－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、Ｒ^7－Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｎ（Ｒ^{10}）－Ｃ（＝

O）$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pOC_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシルオキシ－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-(CH_2)_pC(=O)O-C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）O－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pO-C(=O)-OC_{2\sim6}$アルキル－、$R^8R^9N-C(=O)OC_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）C（＝O）O－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})-C(=O)O-C_{2\sim6}$アルキル－、$R^8R^9N-C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アシルN（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-C_{1\sim6}$アシルN（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-(CH_2)_pC(=O)N(R^{10})-C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-C_{0\sim6}$アルキルC（＝O）N（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-(CH_2)_pOC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^8R^9NC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^{10}SO_2_N(R^{10})-C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-SO_2_N(R^{10})-C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7-(CH_2)_pS(O)_xC_{2\sim6}$アルキル－、$R^7SO_2C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝O）（＝N$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝O）（＝N$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$アルキルS（＝N$R^{10}$）（＝N$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（＝N$R^{10}$）（＝N$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7S(=O)(=NR^{10})C_{2\sim6}$アルキル－、$R^7S(=NR^{13})(=NR^{13})-C_{2\sim6}$アルキル－、－$C_{3\sim6}$アルケニル、－$C_{3\sim6}$ハロアルケニル、$R^7-C_{4\sim6}$アルケニル－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{4\sim6}$アルケニル－、－$C_{2\sim6}$アルキニル、－$C_{2\sim6}$ハロアルキニル、$R^7-C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{2\sim6}$アルキニル－、$C_{1\sim6}$アシル－、$R^7-(CH_2)_pC(=O)-$、$R^7-C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－$C_{1\sim6}$アルキル－C（＝O）－、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$R^7-(CH_2)_p$オキシカルボニル－、－C（＝O）$NR^8R^9$、$R^7-(CH_2)_p-N(R^{10})-C(=O)-$、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$C_{1\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）C（＝O）－$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^7(CH_2)_pO-$、$R^7(CH_2)_pOC(=O)OC_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^7(CH_2)_pN(R^{10})-C(=O)O-C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^8R^9N-C(=O)OC_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシ－C（＝O）N（$R^{10}$）－$C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^7-(CH_2)_pOC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルコキシ－、$R^8R^9NC(=O)N(R^{10})C_{2\sim6}$アルコキシ－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル$C_{1\sim6}$アルコキシ－、$R^7(CH_2)_pOC(=O)C_{1\sim6}$アルコキシ－、－$C_{1\sim6}$アシルオキシ、$R^7-(CH_2)_pC(=O)O-$、－$NR^8R^9$、$R^8R^9N-C_{2\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）－、$R^7-C_{2\sim6}$アルキル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アシル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル－N（$R^{10}$）－、$R^8R^9N-C(=O)-N(R^{10})-$、$R^7-C_{1\sim6}$アシル－N（$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$R^{10}S(O)_2-N(R^{10})-$、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_2$－N（$R^{10}$）－、$R^7SO_2-N(R^{10})-$、$C_{1\sim6}$アルキルS（O）$_x$－、$C_{1\sim6}$ハロアルキルS（O）$_x$－、$R^7-(CH_2)_pS(O)_2$、$R^7SO_2-$、$C_{1\sim6}$アルキル－S（＝O）（＝N$R^{10}$）－、$C_{1\sim6}$ハロアルキル－S（＝O）（＝N$R^{10}$）－、$C_{6\sim12}$アリール、$C_6\sim C_{12}$アリール－$C_1\sim C_6$アルキル－、５～１２員ヘテロアリール、５～１２員ヘテロアリール－$C_1\sim C_6$アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－$C_1\sim C_6$アルキル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル－$C_1\sim C_6$アルキル－、４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－、または４～１２員単環式もしくは二環式ヘテロシクリル－$C_1\sim C_6$アルキル－であり、あるいは

代わりに、２つのR^4、２つのR^{13}、またはR^{13}及びR^4は、それらに結合した原

子と共に、芳香族または部分的には飽和であり得る、かつＮ、Ｏ、及びＳから選択される多くとも２つのヘテロ原子を含有し得る５～７員環を形成し、５～７員環は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_2$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^4、及びＲ^{13}からなる群より選択される置換基で任意にさらに置換され、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

【０２２９】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一部の実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}である。

【０２３０】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【０２３１】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、またはＣ$_{1～6}$アルキルである。

【０２３２】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【０２３３】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ａは、Ａ^{1}であり、Ｘ^{1}は、Ｎである。

【０２３４】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ａは、Ａ^{2}であり、Ｘ^{1}は、Ｎである。

【０２３５】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ａは、Ａ^{3}であり、Ｘ^{1}は、Ｎである。

【０２３６】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ａは、Ａ^{4a}であり、Ｘ^{9}は、Ｃである。

【０２３７】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ａは、Ａ^{4b}であり、Ｘ^{8}は、Ｃである。

【０２３８】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の一実施形態では、Ａは、Ａ^{5}であり、Ｘ^{1}は、ＣまたはＣＨである。

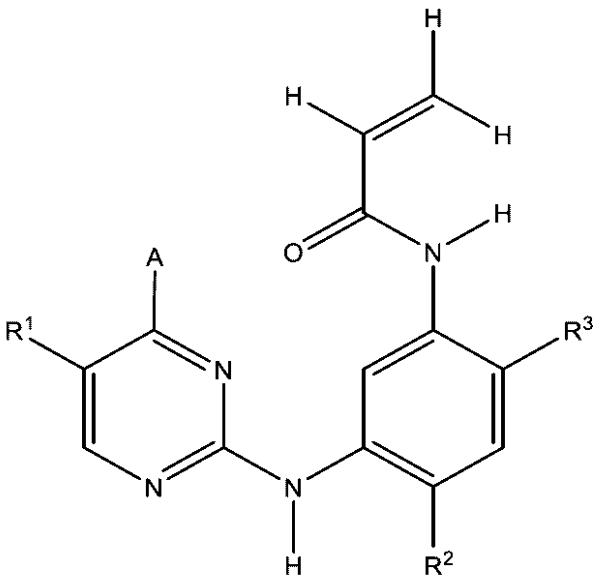
【０２３９】

式（Ｉ）または（ＩＡ）の別の実施形態では、Ｒ^{5a}、Ｒ^{6e}、及びＲ^{6z}はそれぞれ、Ｈである。

【０２４０】

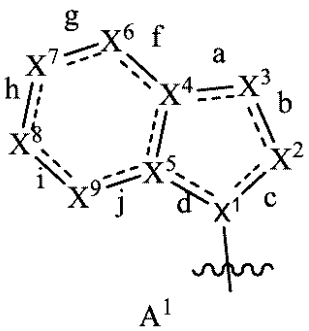
一実施形態では、本発明は、式（ＩＩＡ^1）：

【化８７】



（ＩＩＡ[1]）、

（式中：
Ａは、
【化８８】



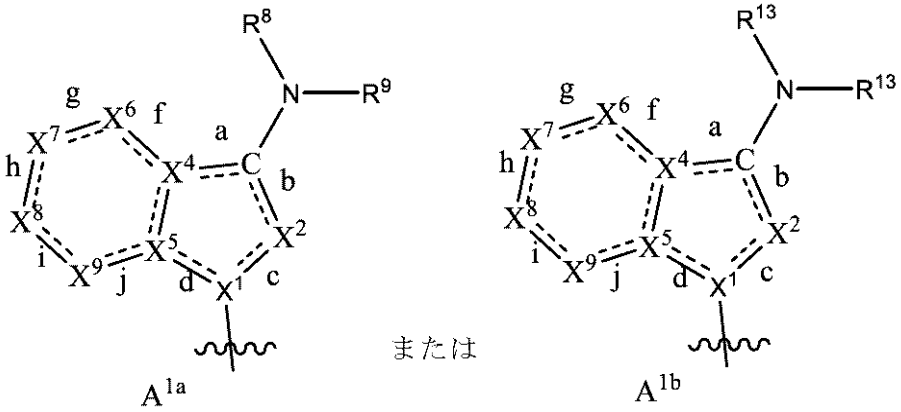
であり、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[4]、Ｘ[5]、Ｘ[6]、Ｘ[7]、Ｘ[8]、及びＸ[9]のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有し、
Ｘ[1]、Ｘ[2]、Ｘ[3]、Ｘ[6]、Ｘ[7]、Ｘ[8]、及びＸ[9]のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ[13]、（＝Ｏ）$_2$、（Ｏ）（ＮＲ[13]）、Ｒ[4]、及びＲ[13]からなる群より選択され、
Ｘ[1]は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、
Ｘ[2]は、Ｎ、ＮＲ[13]、Ｃ（Ｒ[4]）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_x$、Ｃ（Ｏ）、またはＣＲ[4]であり、
Ｘ[3]は、Ｎ、ＮＲ[13]、Ｃ（Ｒ[4]）$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはＣＲ[4]であり、
Ｘ[4]及びＸ[5]は独立して、ＣまたはＮであり（但し、Ｘ[4]及びＸ[5]は双方ともに、Ｎではない）、Ｘ[1]、Ｘ[4]、及びＸ[5]が全てＣである場合、Ｘ[2]及びＸ[3]のうちの１つは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ[10]であり、
Ｘ[6]、Ｘ[7]、Ｘ[8]、及びＸ[9]は独立して、ＣＲ[4]またはＮであり（但し、Ｘ[6]、Ｘ[7]、Ｘ[8]、及びＸ[9]のうちの多くとも２つは、Ｎである）、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[10]、及びＲ[13]は、式（Ｉ）または（ＩＡ）について上に定義された通りである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。
【０２４１】

式（ＩＩＡ^{1}）の一実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｃ－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}またはＣ－ＮＲ^{13}Ｒ^{13}である。別の実施形態では、Ｘ^{3}は、Ｃ－ＮＨＲ^{9}またはＣ－ＮＨＲ^{13}である。

【０２４２】

式（ＩＩＡ^{1}）の一実施形態では、Ａ^{1}は、

【化８９】



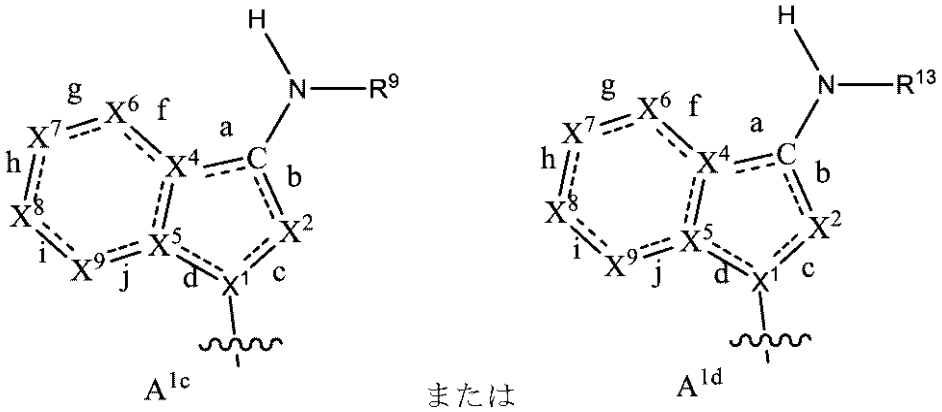
A^{1a} A^{1b}

から選択される。

【０２４３】

式（ＩＩＡ^{1}）の一実施形態では、Ａ^{1}は、

【化９０】



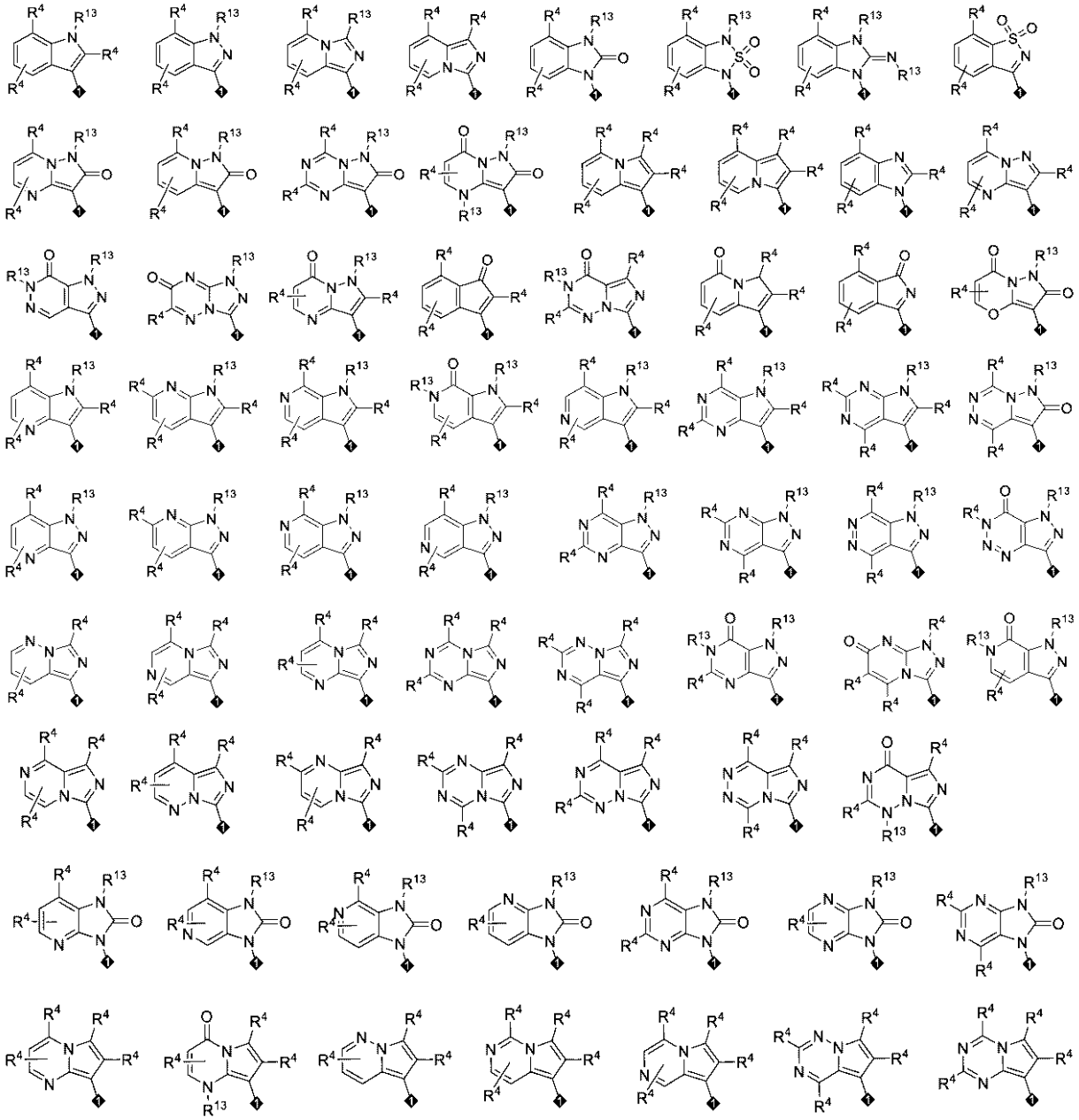
A^{1c} A^{1d}

から選択される。

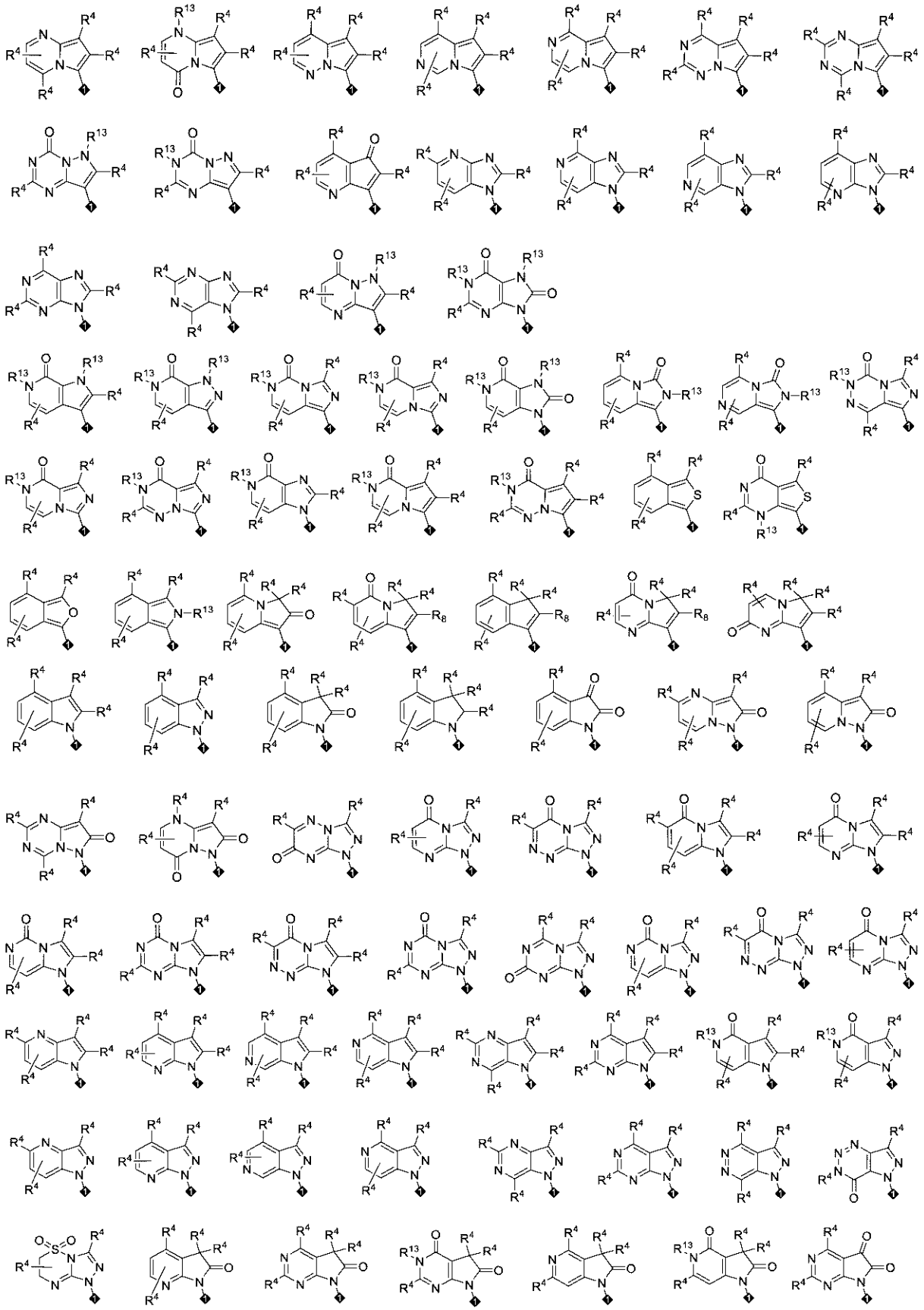
【０２４４】

式（ＩＩＡ^{1}）の一実施形態では、Ａ^{1}は、

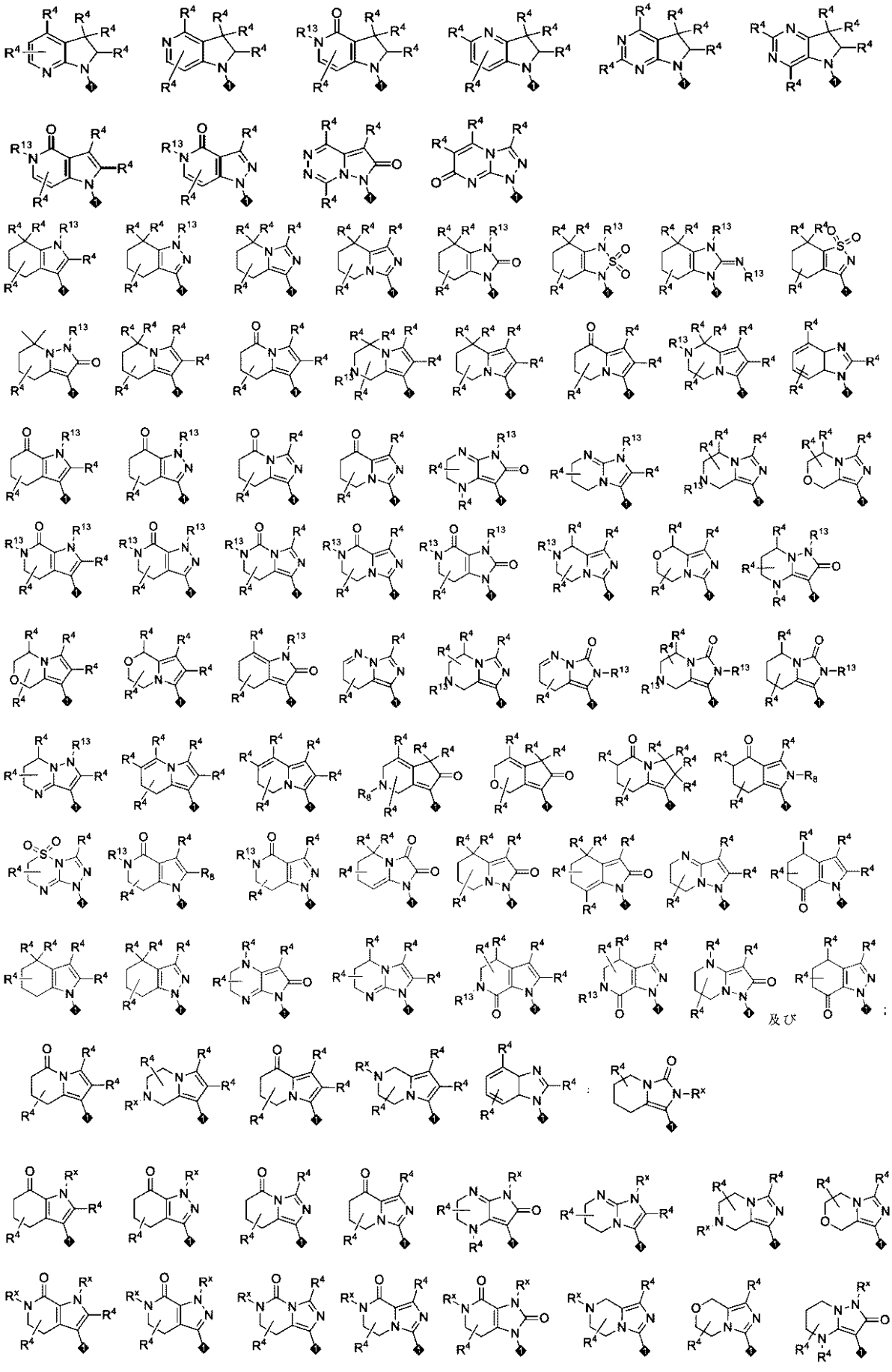
【化９１】



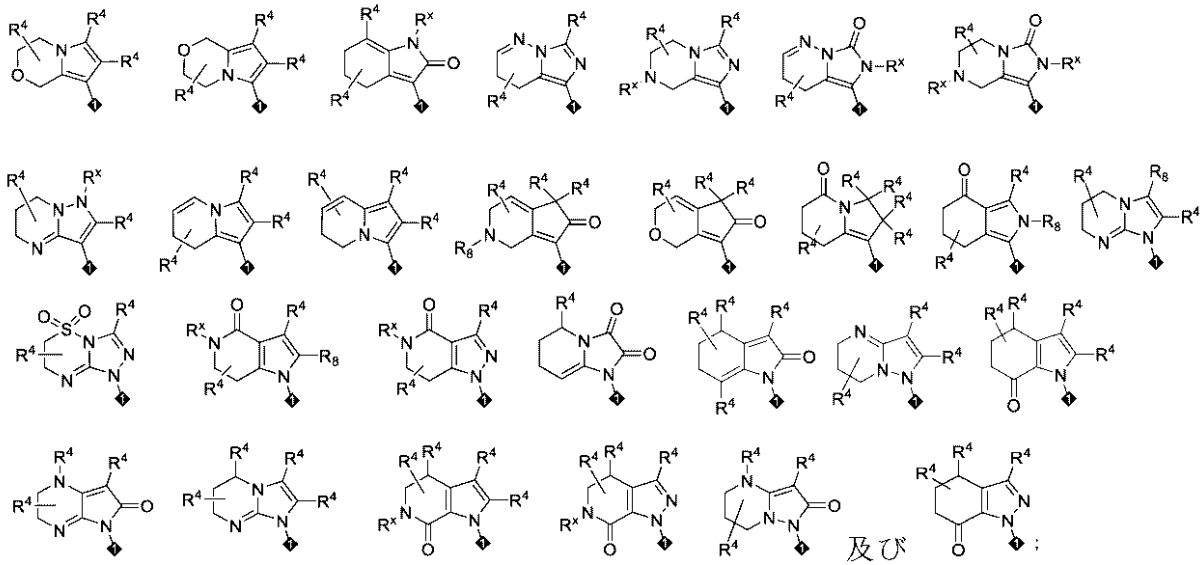
【化９２】



【化９３】



【化９４】

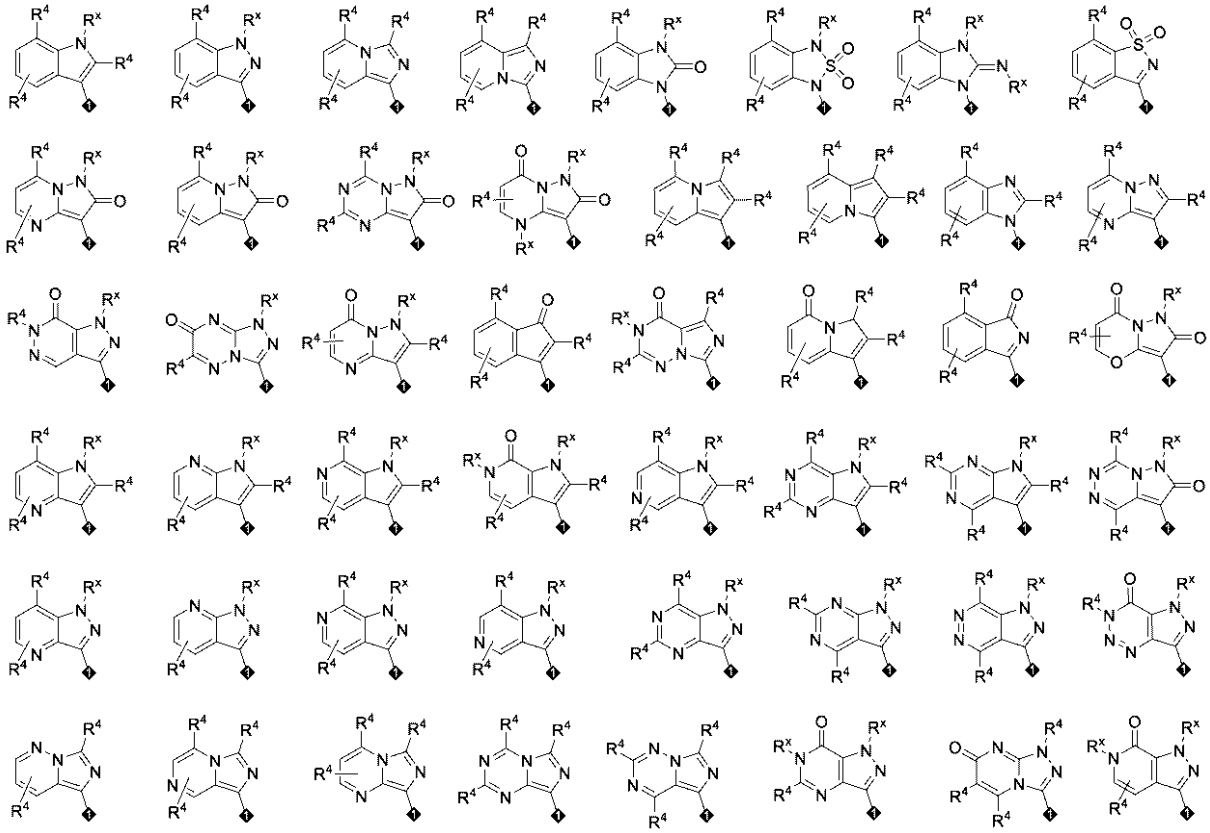


（式中、Ｒ^{x}、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について上に記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

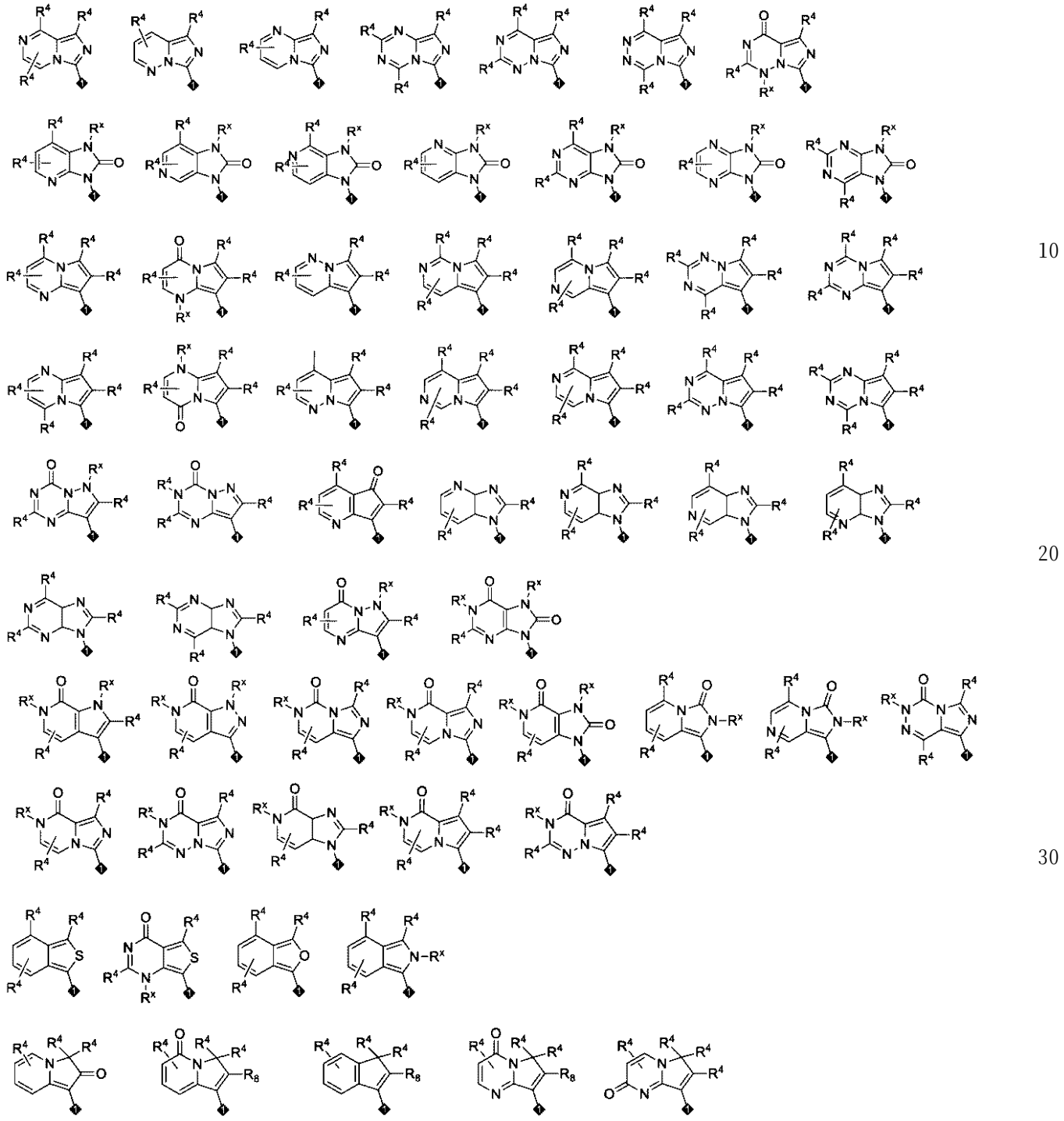
【０２４５】

式（ＩＩＡ^{1}）の一実施形態では、Ａ^{1}は、

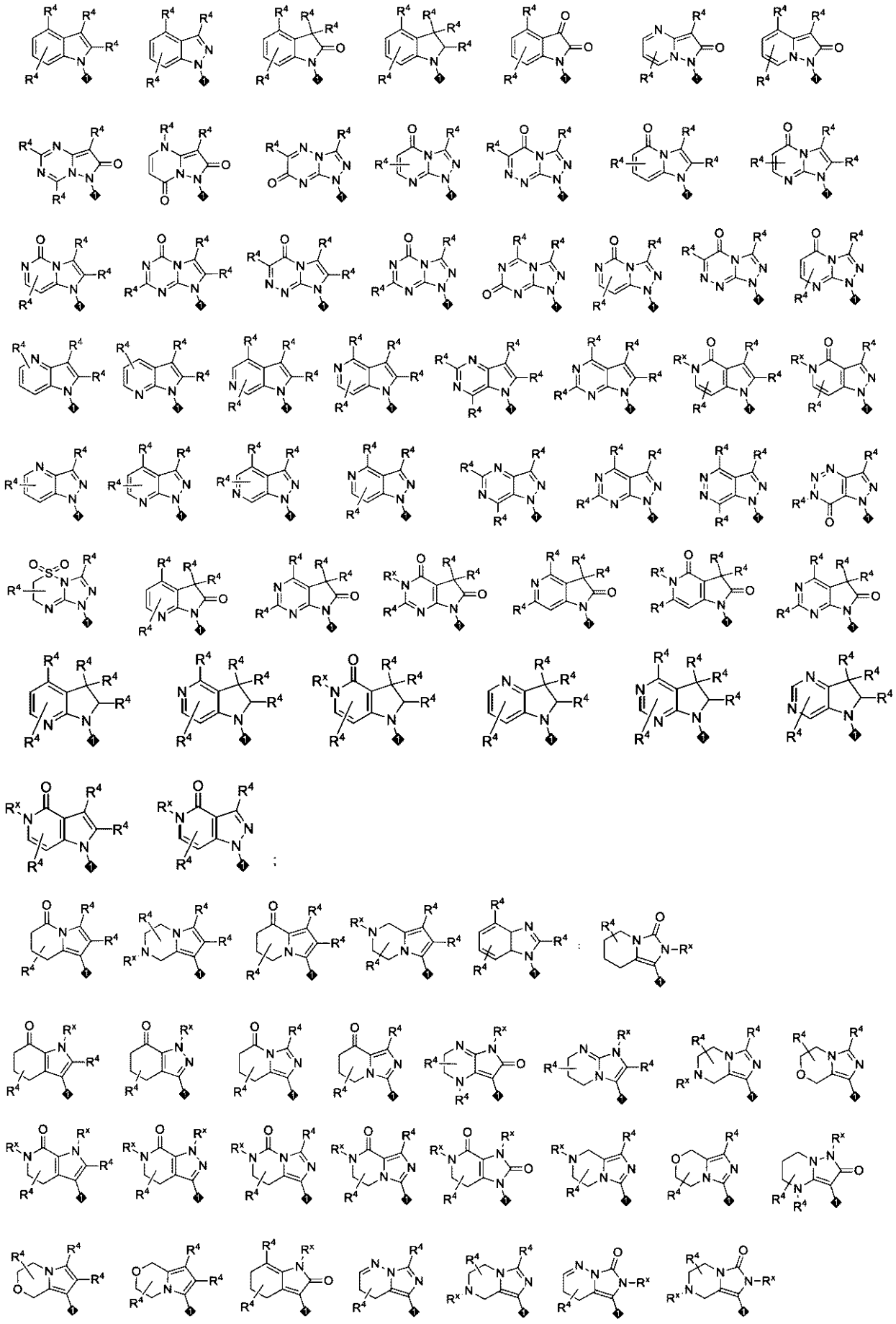
【化９５】



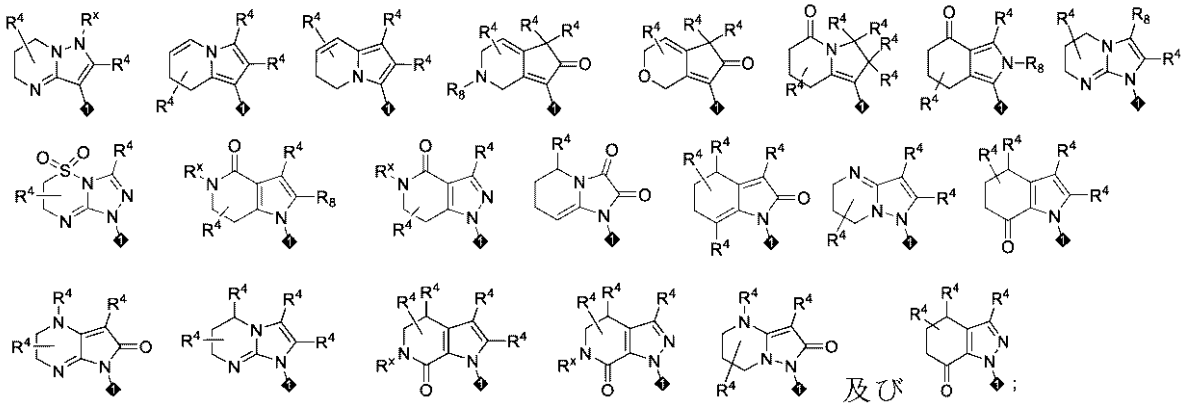
【化９６】



【化９７】



【化９８】



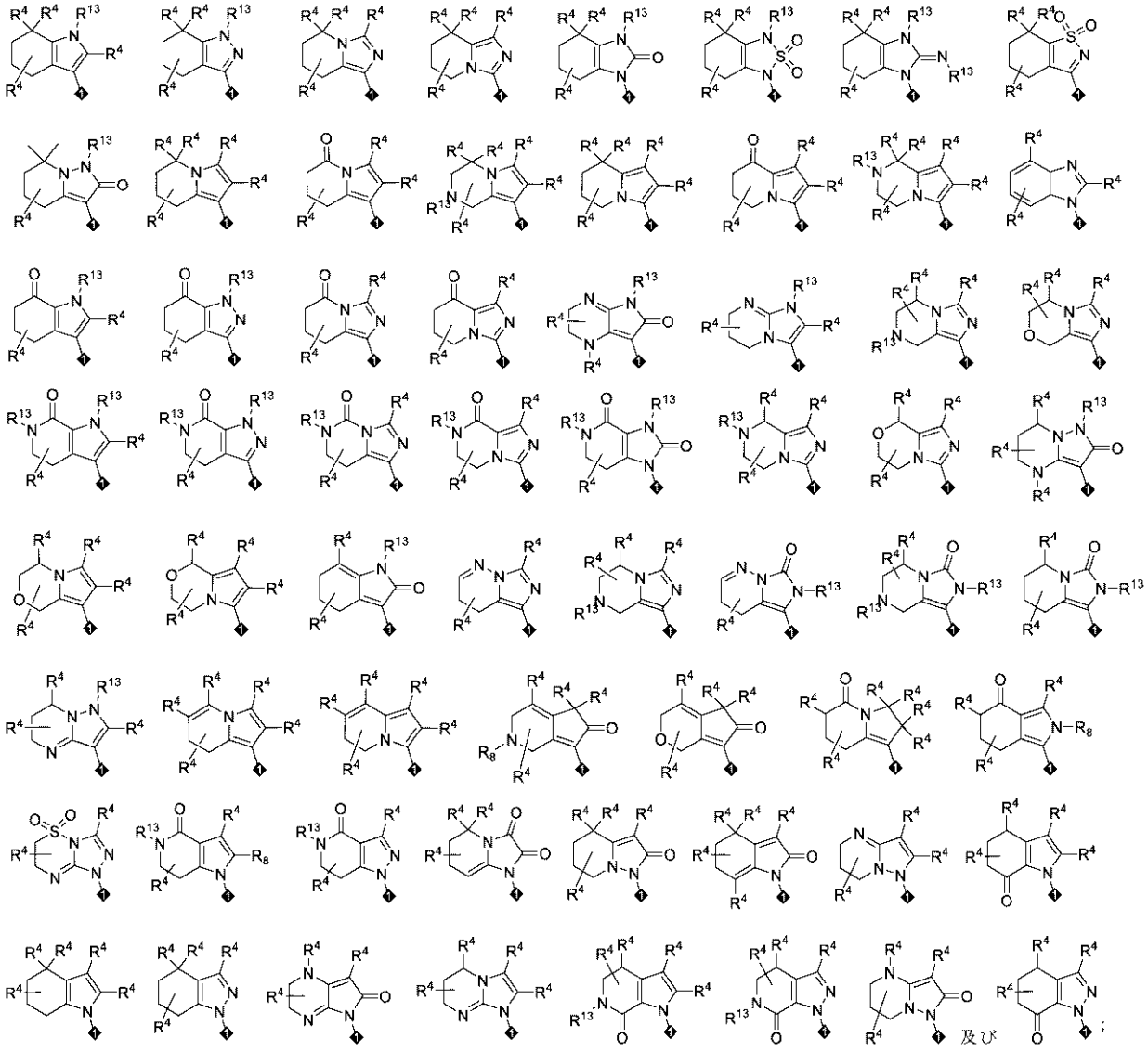
及び

（式中、R^xは、R^{13}であり、R^4及びR^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２４６】

式（ＩＩＡ^1）の一実施形態では、A^1は、

【化９９】



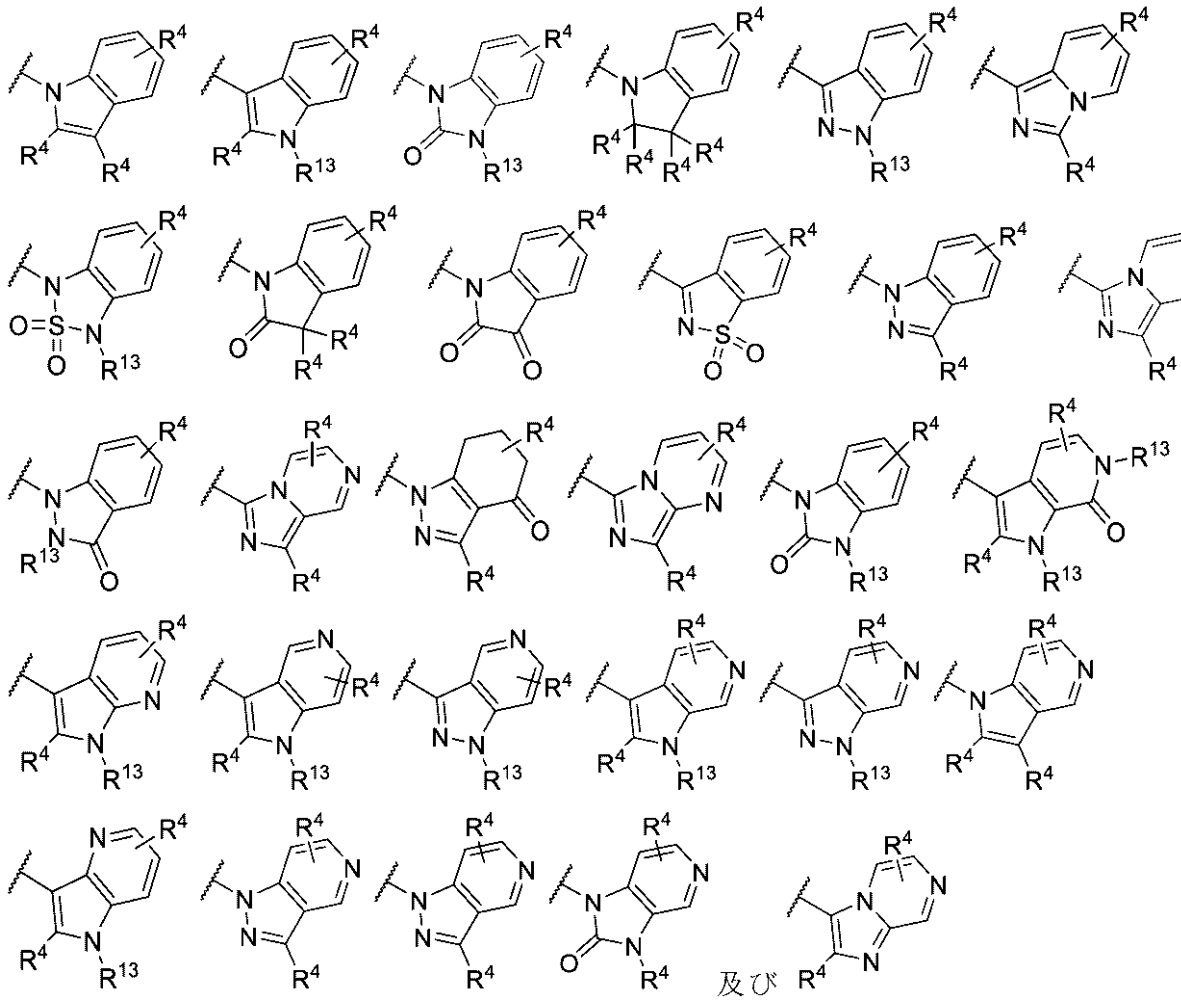
及び

（式中、R^x、R^4、及びR^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について上に記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２４７】

式（ＩＩＡ^{1}）の一実施形態では、Ａ^{1}は、

【化１００】

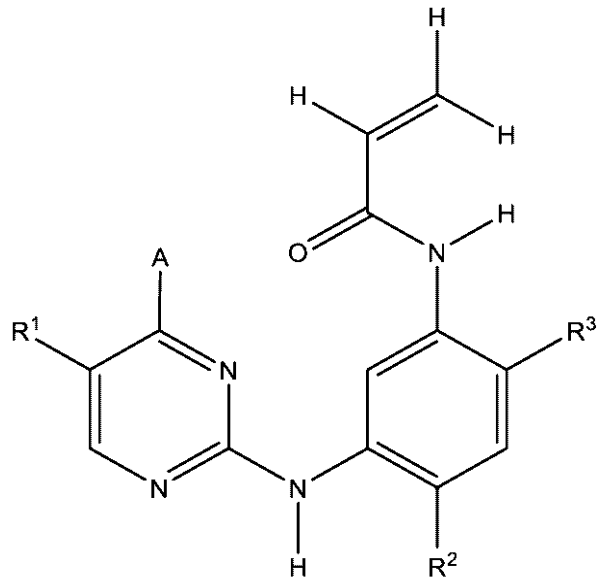


からなる群より選択される。

【０２４８】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩＡ^{2}）：

【化１０１】

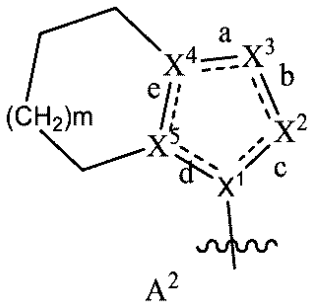


（ＩＩＡ^{2}）、

（式中：

Ａは、

【化１０２】



であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、及びＸ^{5}のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有せず、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、及びＸ^{5}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、

Ｘ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、Ｃ（Ｏ）、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{3}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{1}がＣである場合、Ｘ^{2}またはＸ^{3}のうちの１つは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{10}であり、

Ｘ^{4}及びＸ^{5}はそれぞれ独立して、ＣまたはＮであり、

Ｘ^{4}及びＸ^{5}を含有するカルボシクリル部分は、独立して、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及びシアノから選択される１つ、２つ、または３つの基で任意に置換され、カルボシクリル部分の環炭素のうちの多くとも２つは、Ｃ＝Ｏ、Ｃ（ＮＲ^{4}）$_{2}$、ＮＲ^{10}、Ｏ、またはＳ（Ｏ）$_{x}$で任意に置き換えられ、

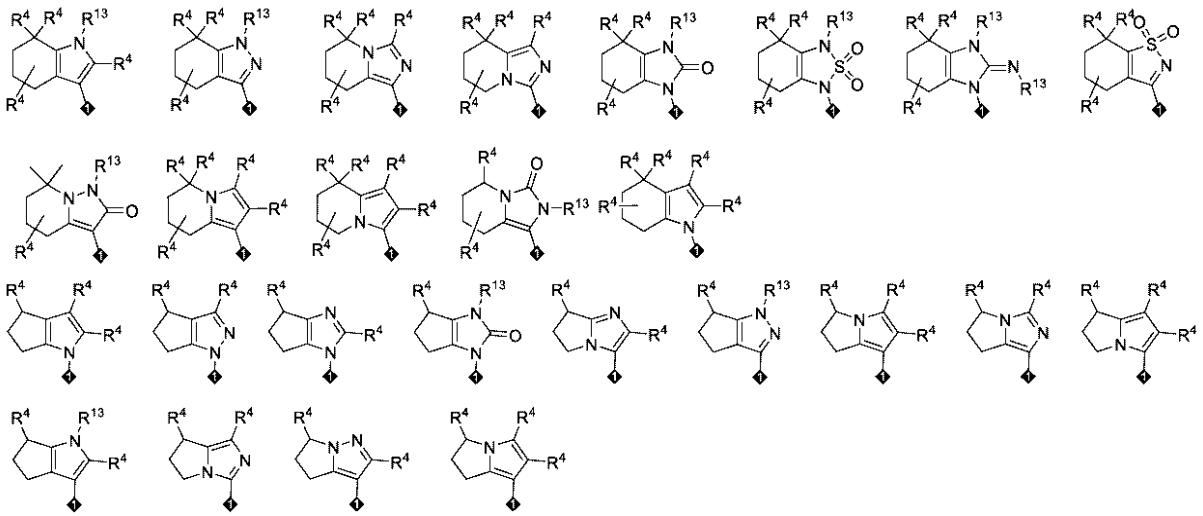
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{10}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）について定義したものと同じである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

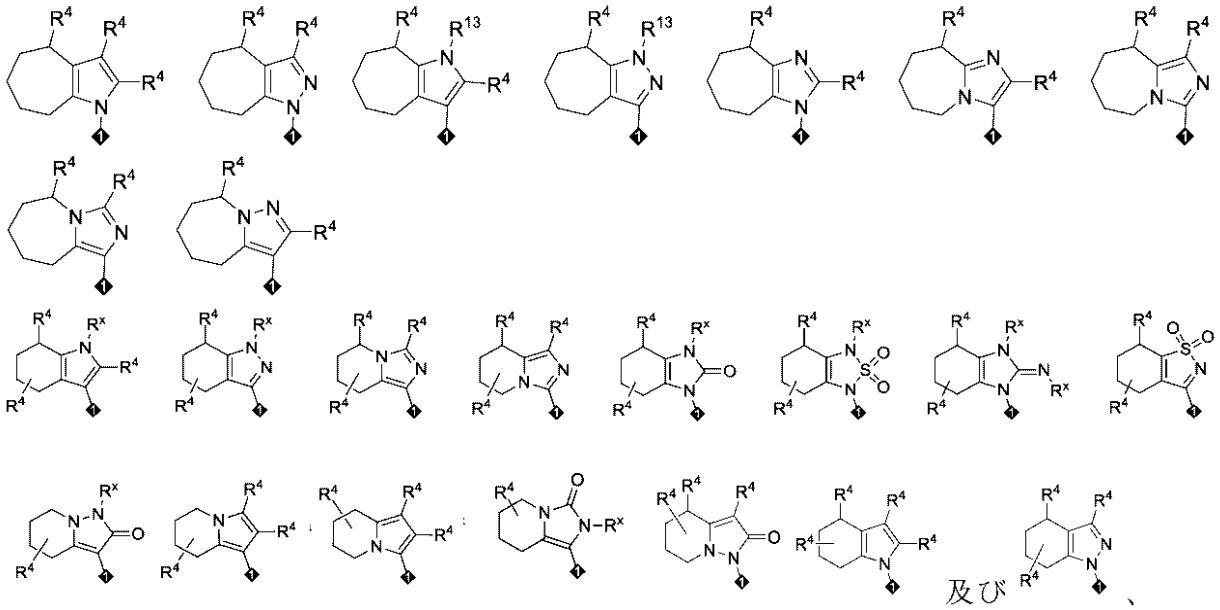
【０２４９】

式（ＩＩＡ^{2}）の一実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１０３】



【化１０４】

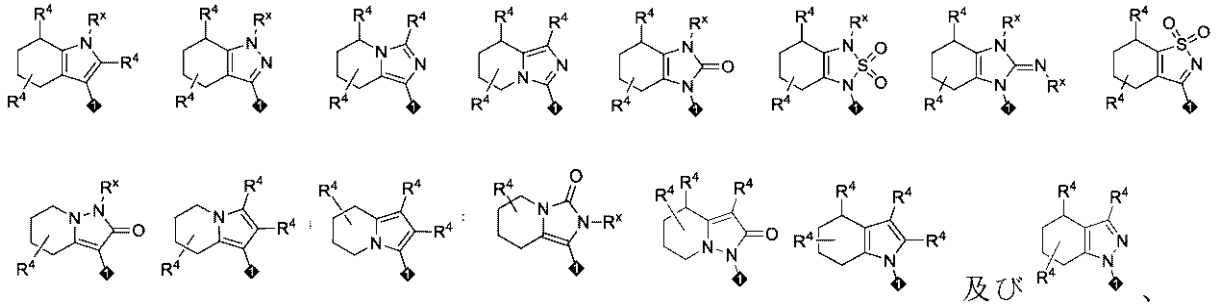


（式中、Ｒ^{x}、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について上に記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２５０】

一実施形態では、本開示は、式（ＩＩＡ^{2}）の化合物に関し、Ａ^{2}は、

【化１０５】

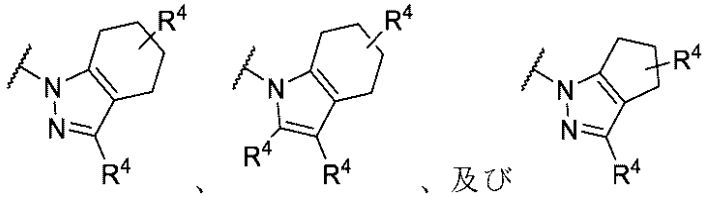


（式中、Ｒ^{x}は、Ｒ^{13}であり、Ｒ^{4}及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）について記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２５１】

式（ＩＩＡ^{2}）の一実施形態では、Ａ^{2}は、

【化１０６】

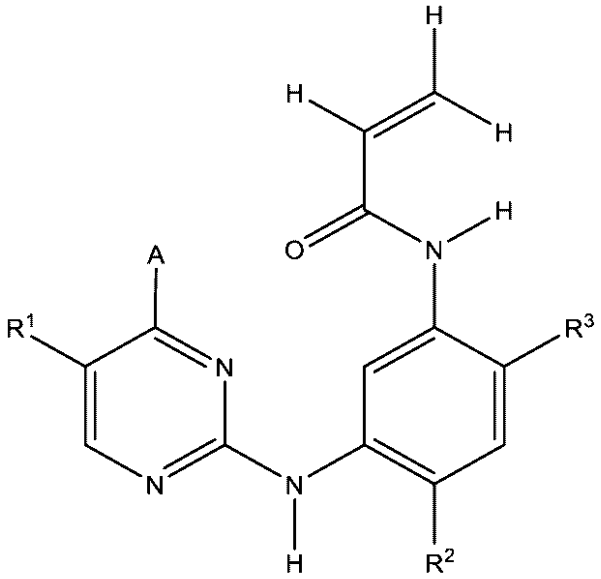


からなる群より選択される。

【０２５２】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩＡ^{3}）：

【化１０７】

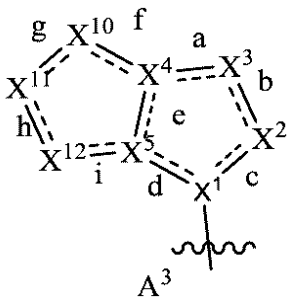


（ＩＩＡ^{3}）、

（式中：

Ａは、

【化１０８】



であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、及びｉのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有し、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、及びＸ^{5}のうちの４つ以下及び２つ以上は、ＣまたはＣＲ^{4}とすることができ、

Ｘ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、Ｃ（Ｏ）、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{3}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{1}、Ｘ^{4}、及びＸ^{5}が全てＣである場合、Ｘ^{2}及びＸ^{3}の１つは、Ｏ、ＮＲ^{10}、またはＳであり、

Ｘ^{1}がＮであり、Ｘ^{2}がＣ＝Ｏ、Ｃ＝ＮＲ^{10}、またはＣ＝Ｓであり、かつＸ^{4}及びＸ^{5}が双方ともにＣである場合、Ｘ^{3}は、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｏ、ＮＲ^{10}、またはＳであり、

Ｘ^{4}及びＸ^{5}は独立して、ＣまたはＮであり（但し、Ｘ^{4}及びＸ^{5}は双方ともに、Ｎではない）、

Ｘ^{4}またはＸ^{5}がＮである場合、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}は独立して、ＮまたはＣＲ^{4}であり（但し、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}の多くとも２つは、Ｎであり、

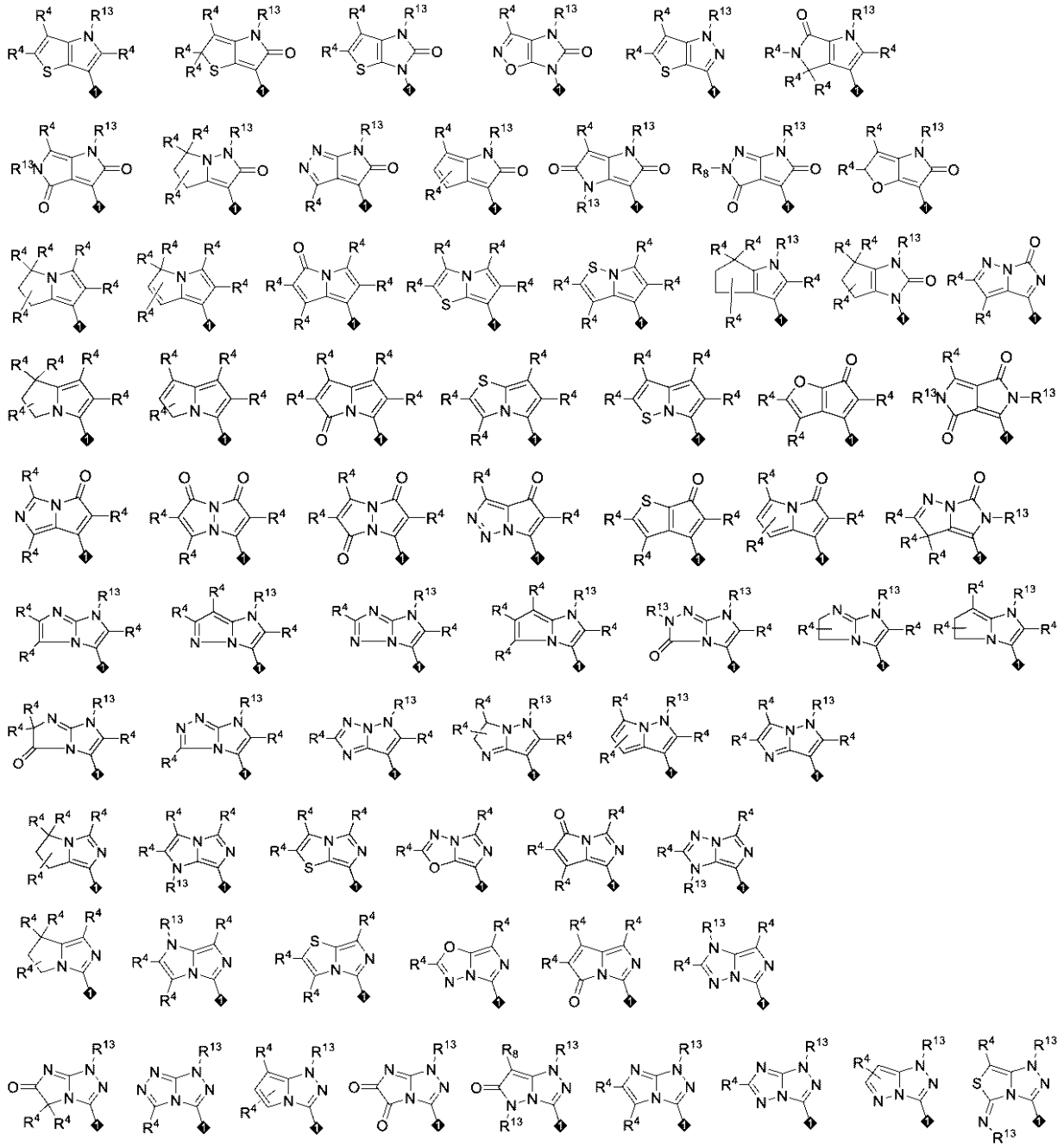
Ｘ^{4}及びＸ^{5}がＣであり、Ｘ^{10}、Ｘ^{11}、及びＸ^{12}の１つがＮＲ^{10}、Ｏ、または

Ｓである場合、残りの２つは独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{10}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）で定義された通りである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

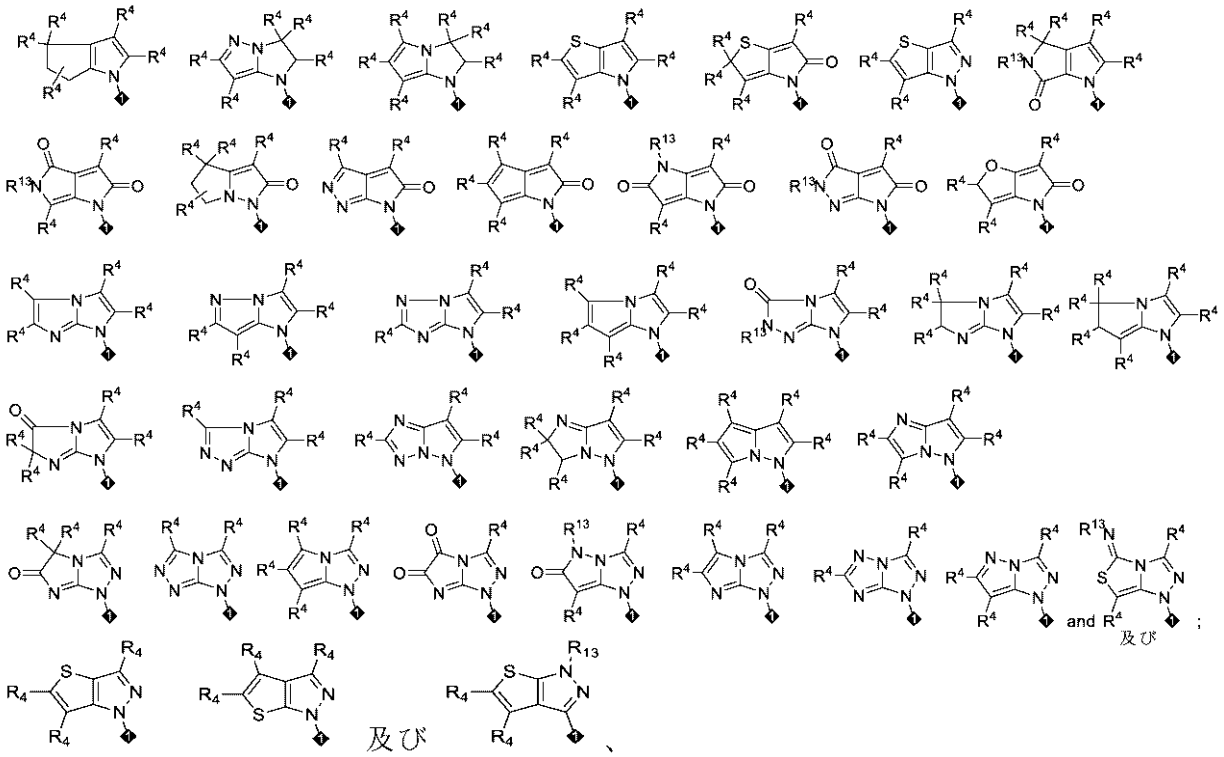
【０２５３】

式（ＩＩＡ^{3}）の一実施形態では、Ａ^{3}は、

【化１０９】



【化１１０】



及び

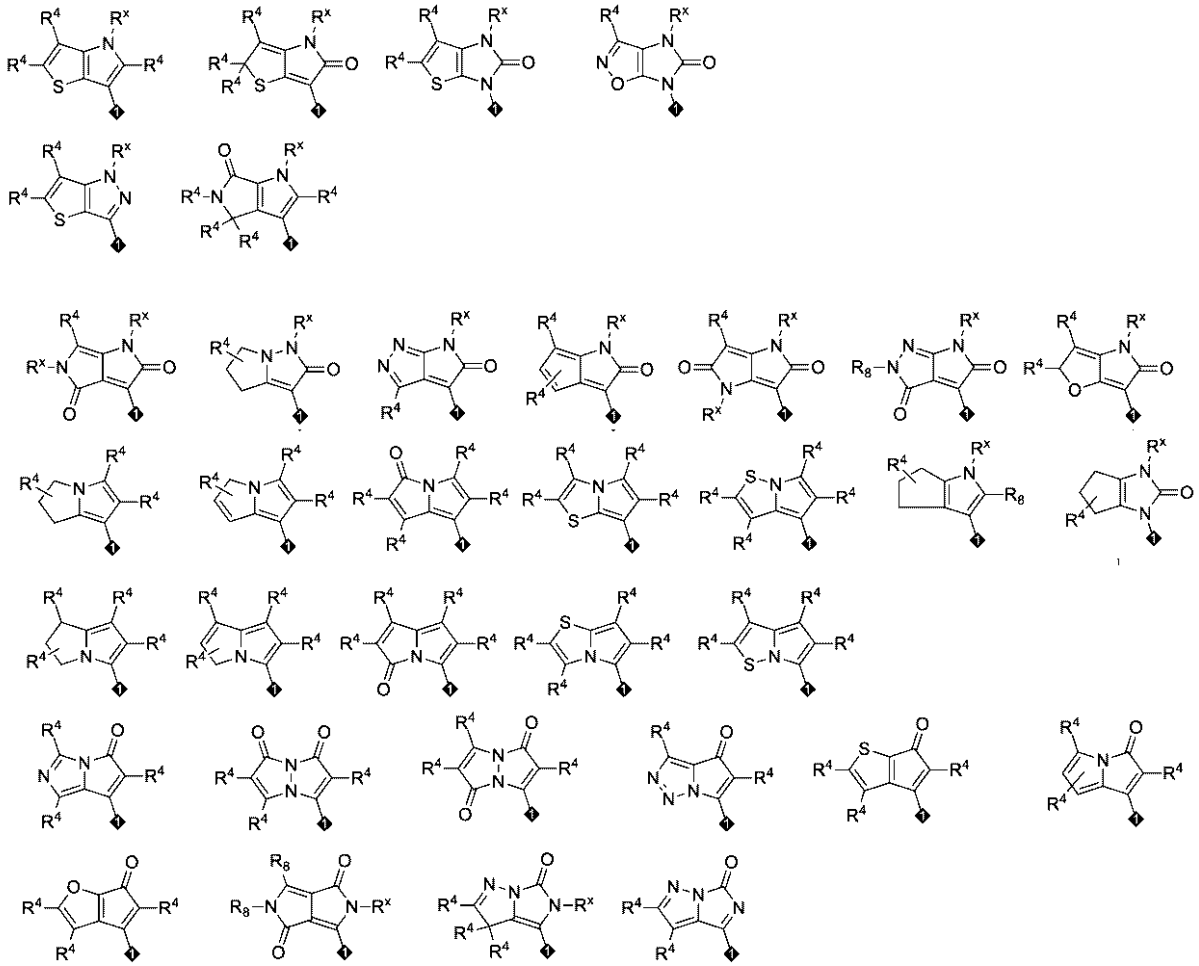
、

（式中、Ｒ^{x}、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

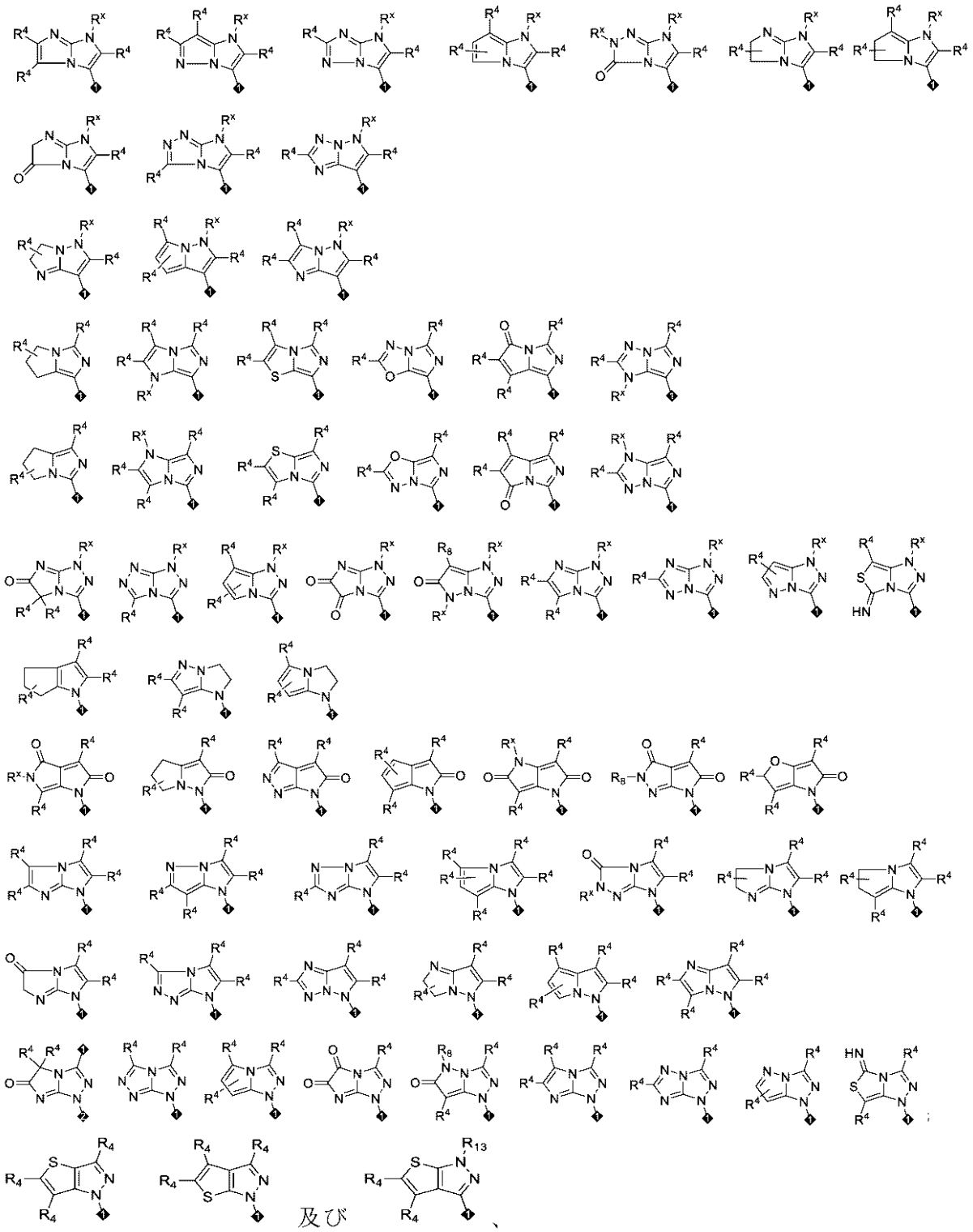
【０２５４】

一実施形態では、本開示は、式（ＩＩＡ^{3}）の化合物に関し、Ａ^{3}は、

【化１１１】



【化１１２】

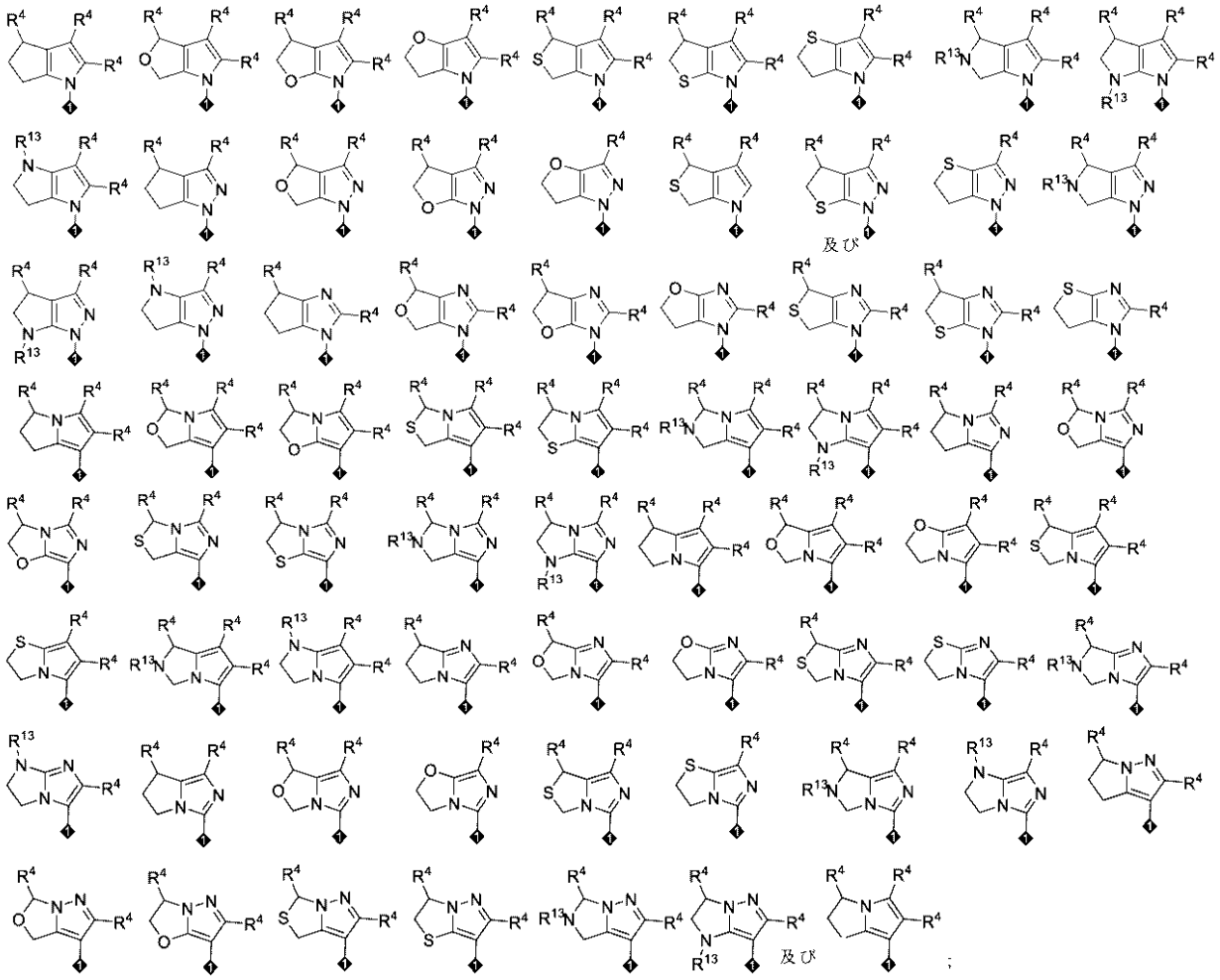


（式中、R^xは、R^{13}であり、R^4及びR^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２５５】

式（ＩＩＡ^3）の一実施形態では、A^3は、

【化１１３】

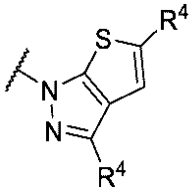


（式中、R^x、R^4、及びR^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について上で記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２５６】

式（ＩＩＡ^3）の一実施形態では、A^3は、

【化１１４】

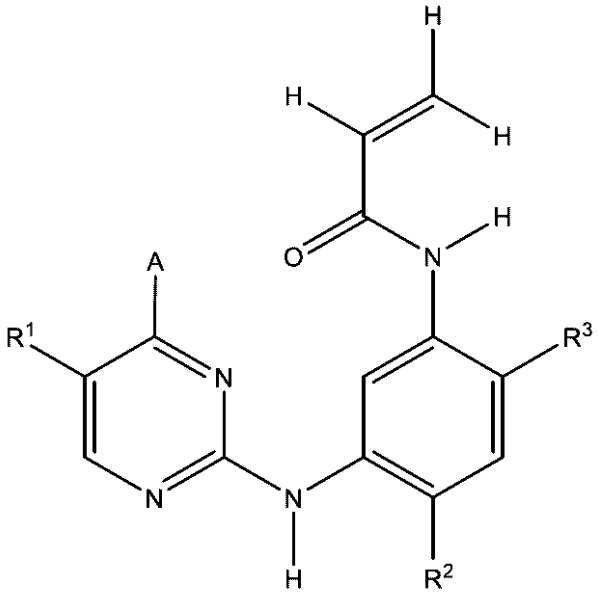


である。

【０２５７】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩＡ^{4a}）：

【化１１５】

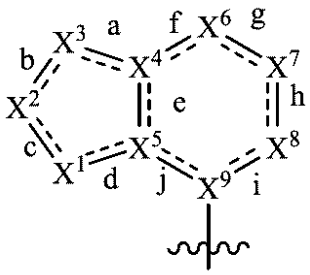


（ＩＩＡ^{4a}）、

（式中：

Ａは、

【化１１６】



A^{4a}

であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^5のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有せず、

X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、及びX^9のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝NR^{13}、$(=O)_2$、$(O)(NR^{13})$、R^4、及びR^{13}からなる群より選択され、

X^1は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、またはCR^4であり、

X^2は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、$S(O)_x$、Ｃ（Ｏ）、またはCR^4であり、

X^3は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、またはCR^4であり、

X^1、X^2、及びX^3のうちの少なくとも２つは、CR^4またはＮであり、X^4及びX^5は、ＣまたはＮであり、X^4及びX^5が双方ともにＣである場合、X^1、X^2、及びX^3のうちの１つは、NR^{10}、Ｏ、またはＳとすることができ、

X^6、X^7、X^8、及びX^9は独立して、ＮまたはCR^4であり（但し、（１）X^6、X^7、X^8、及びX^9のうちの多くとも２つは、Ｎであり）、（２）X^8またはX^9が、中心環に直接結合している場合、結合点の原子は、Ｃであり、

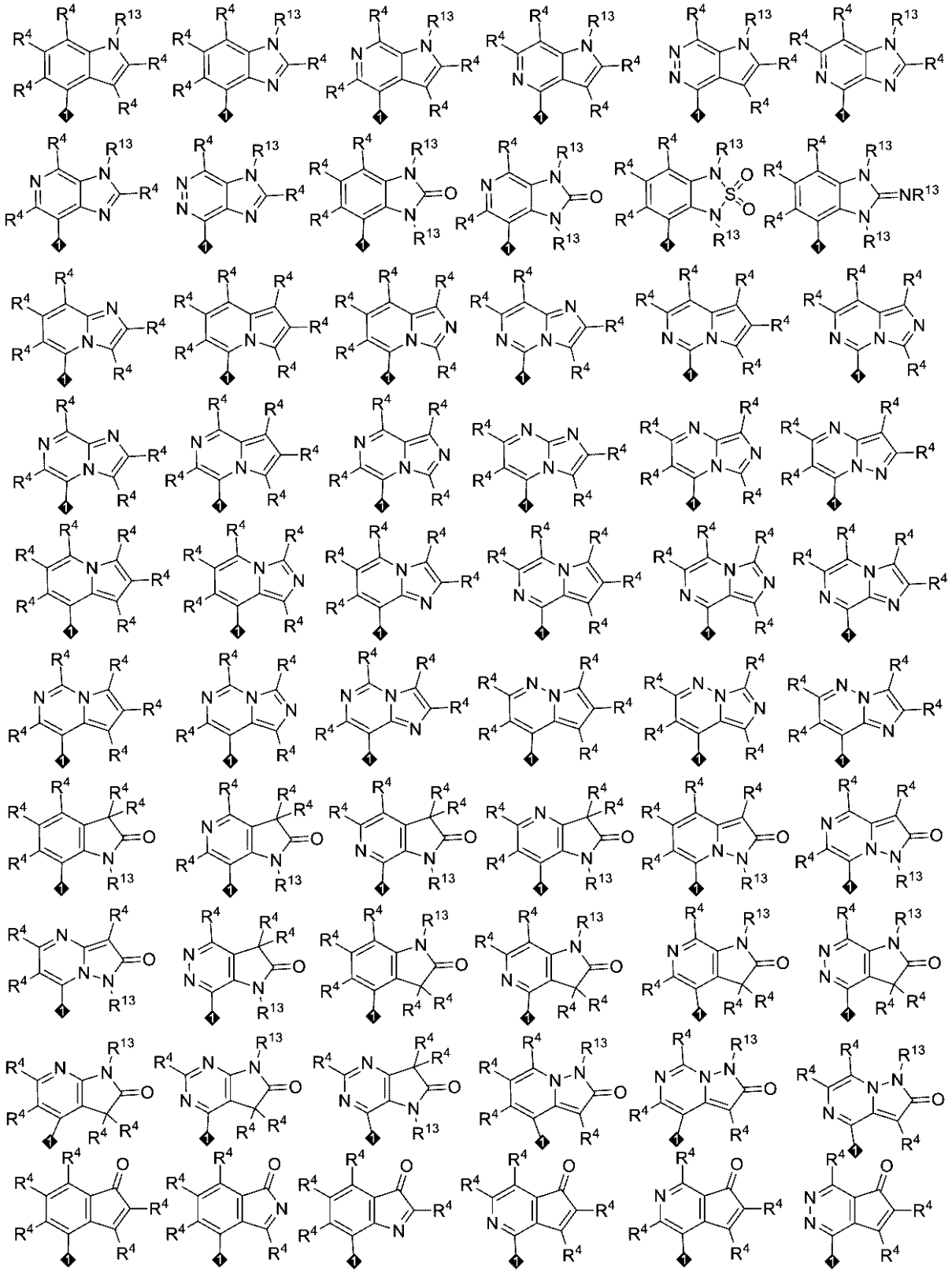
R^1、R^2、R^3、R^4、R^{10}、及びR^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）で定義された通りである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

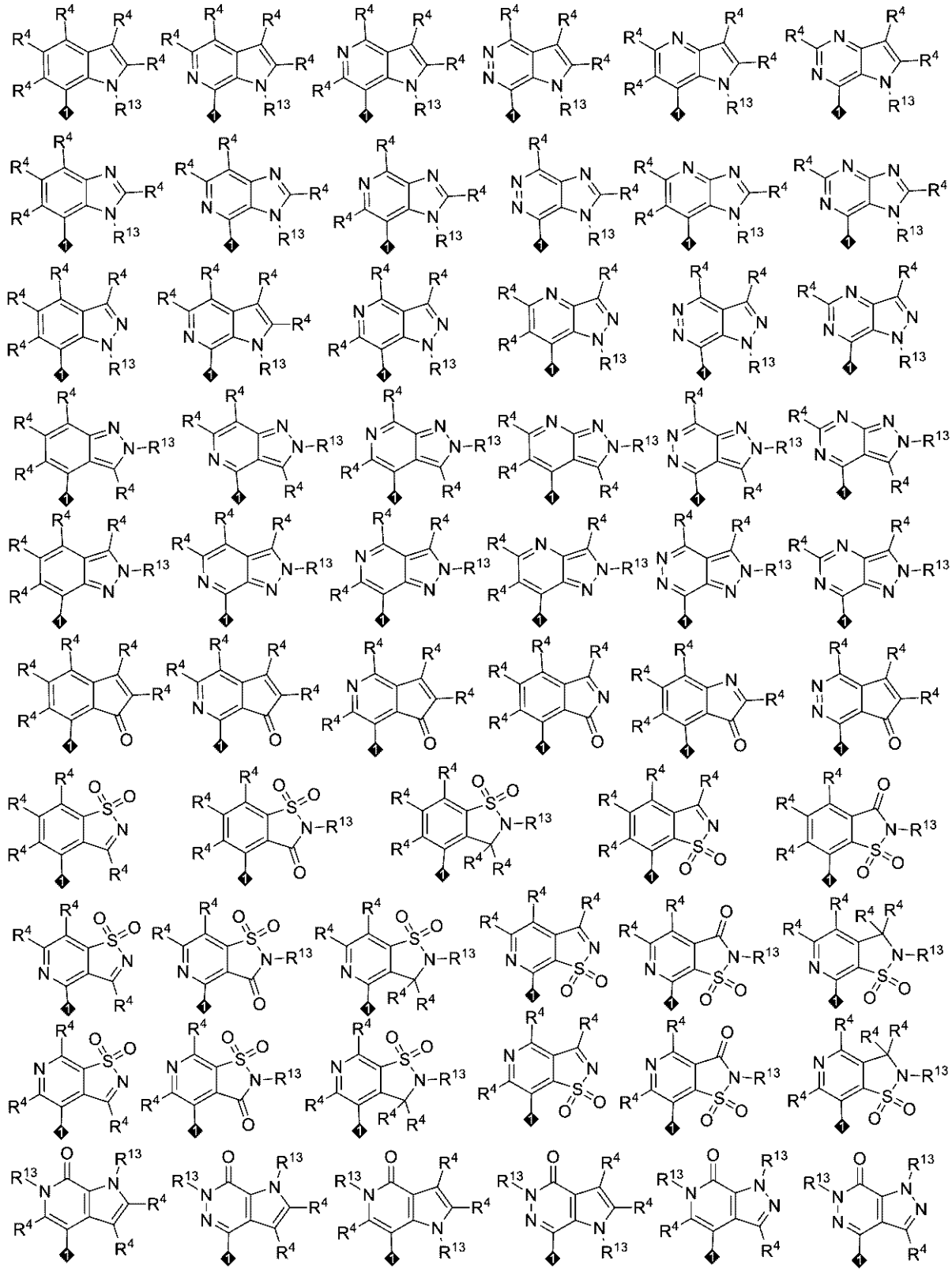
【０２５８】

式（ＩＩＡ^{4a}）の一実施形態では、Ａ^{4a}は、

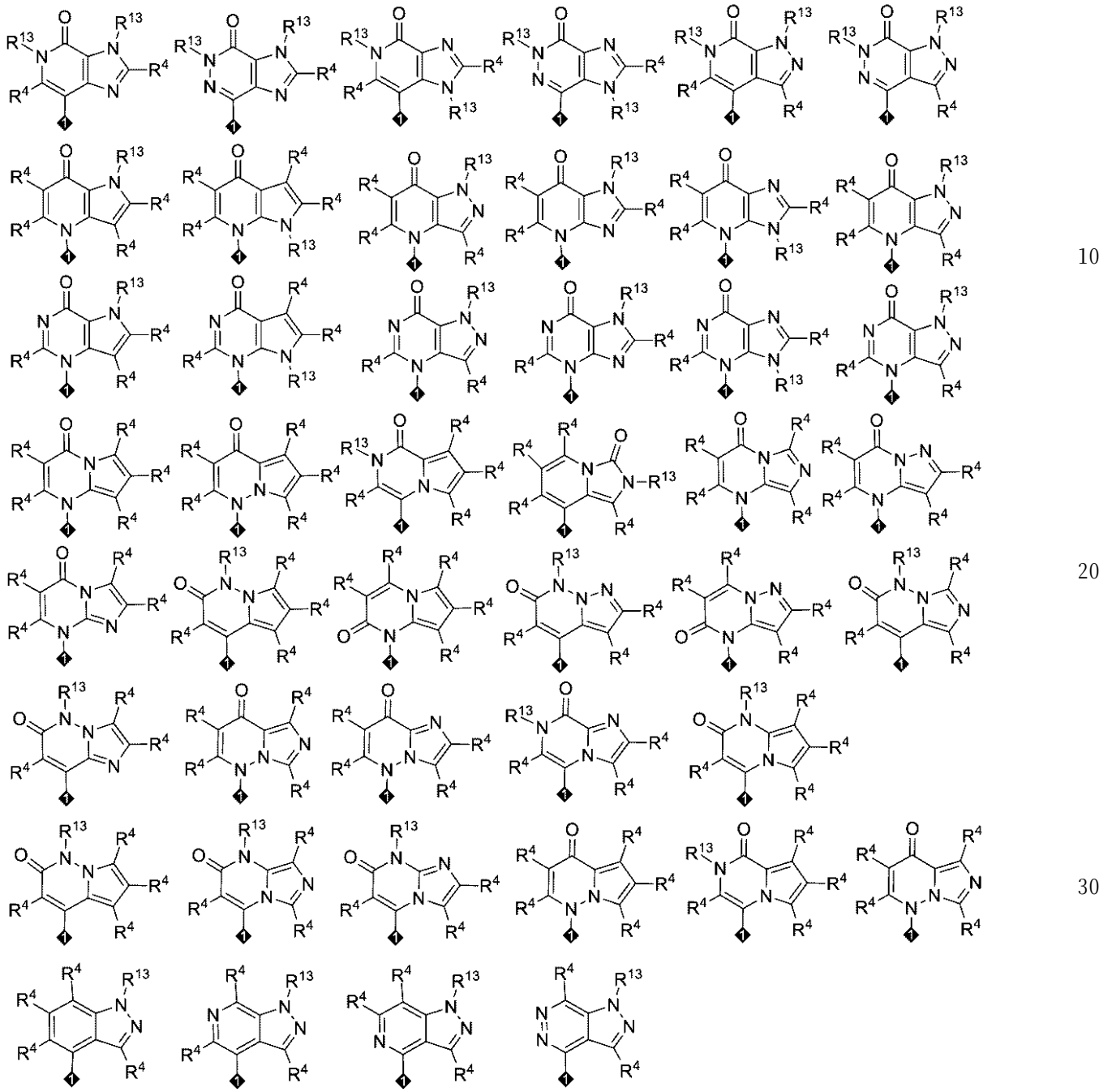
【化１１７】



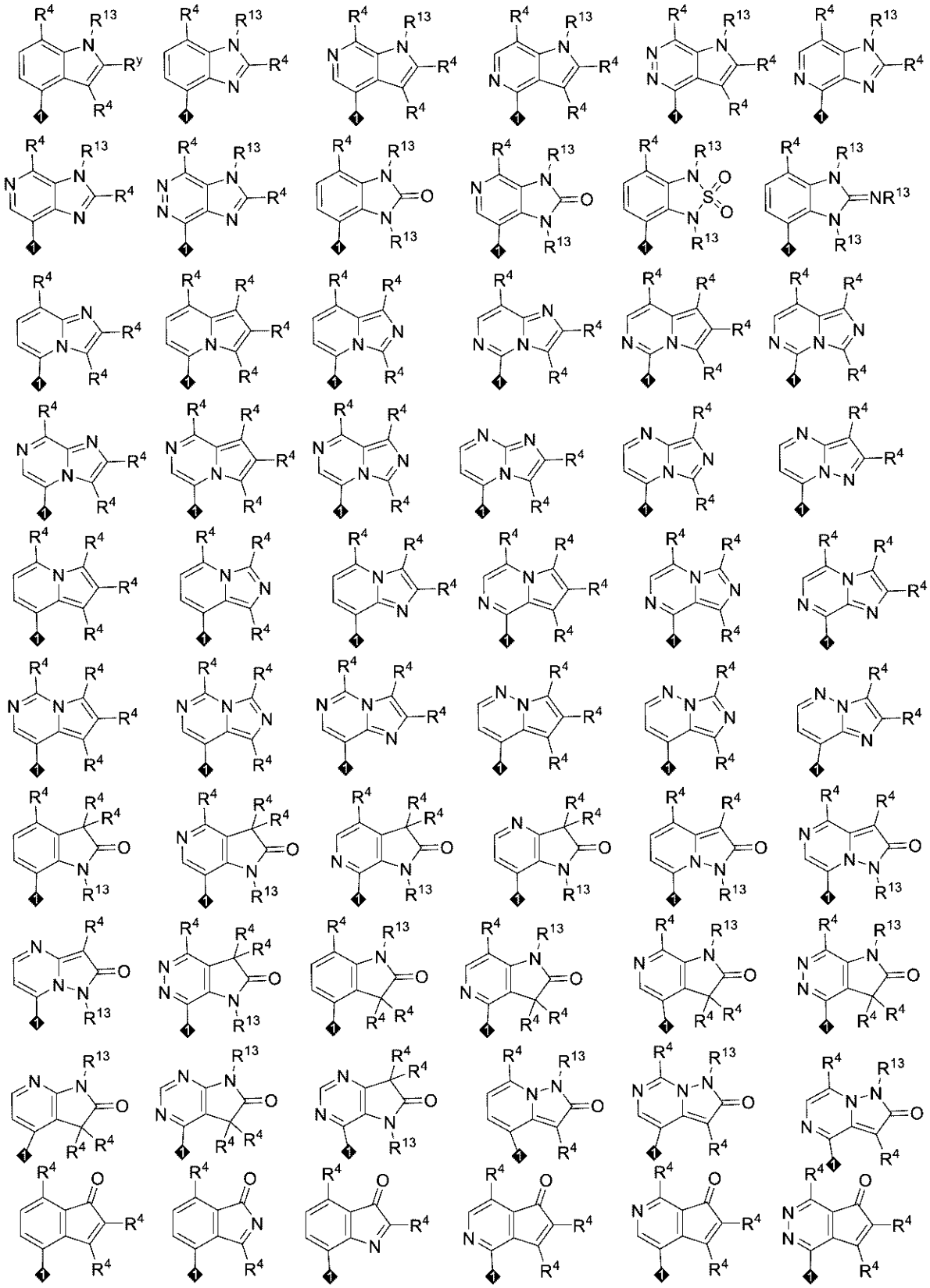
【化１１８】



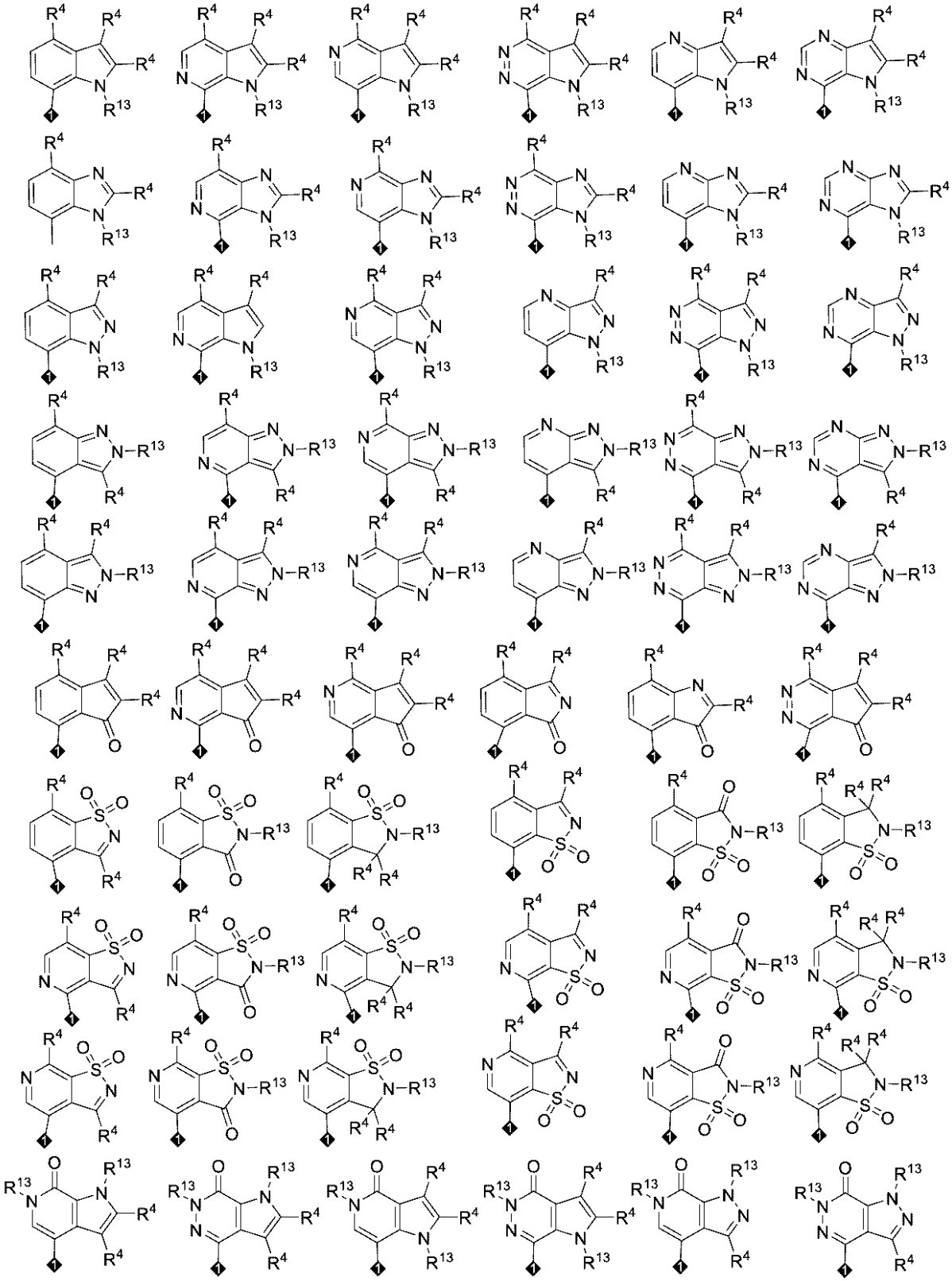
【化１１９】



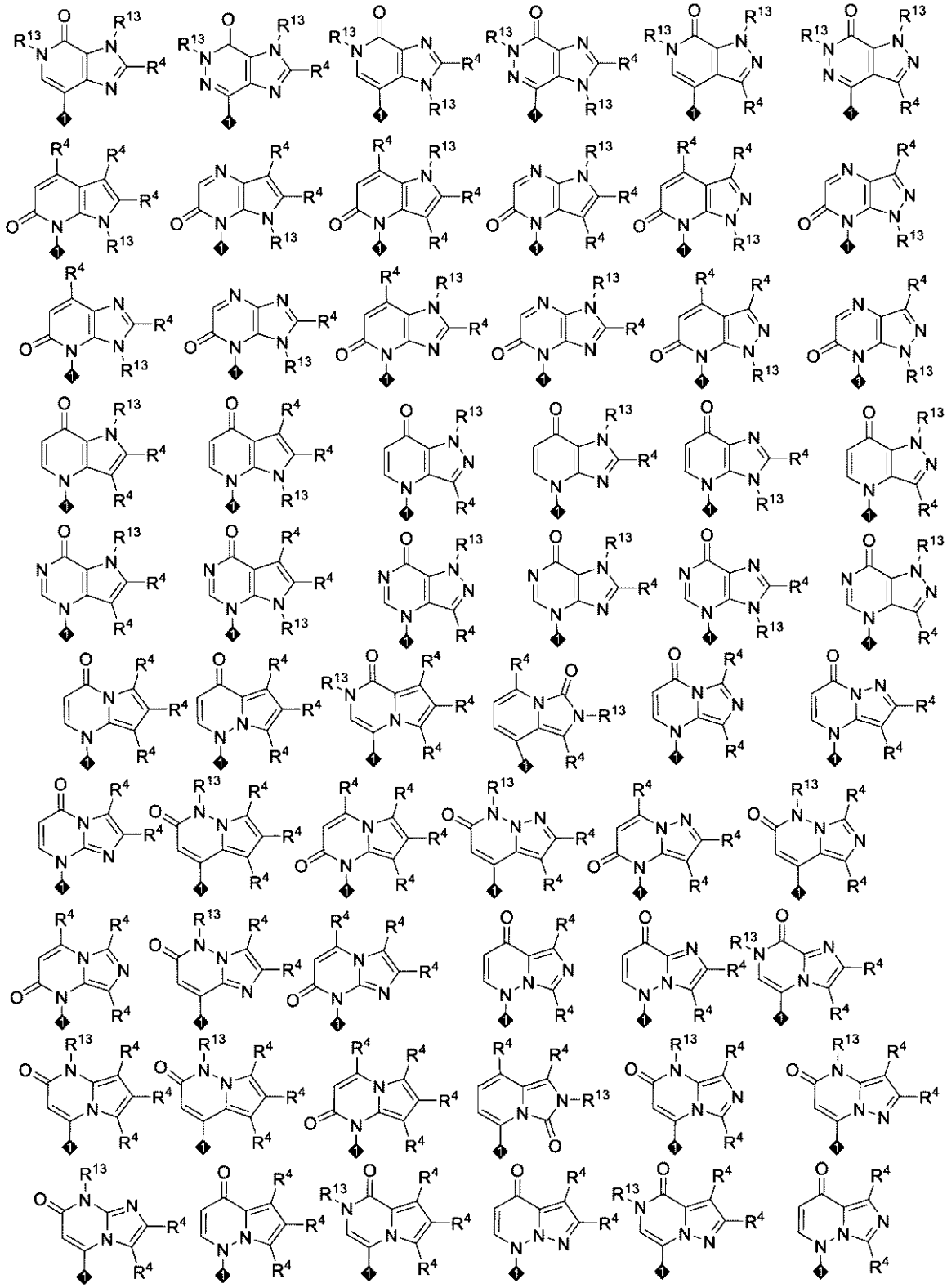
【化１２０】



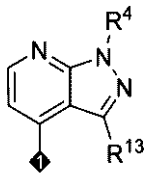
【化１２１】



【化１２２】



及び



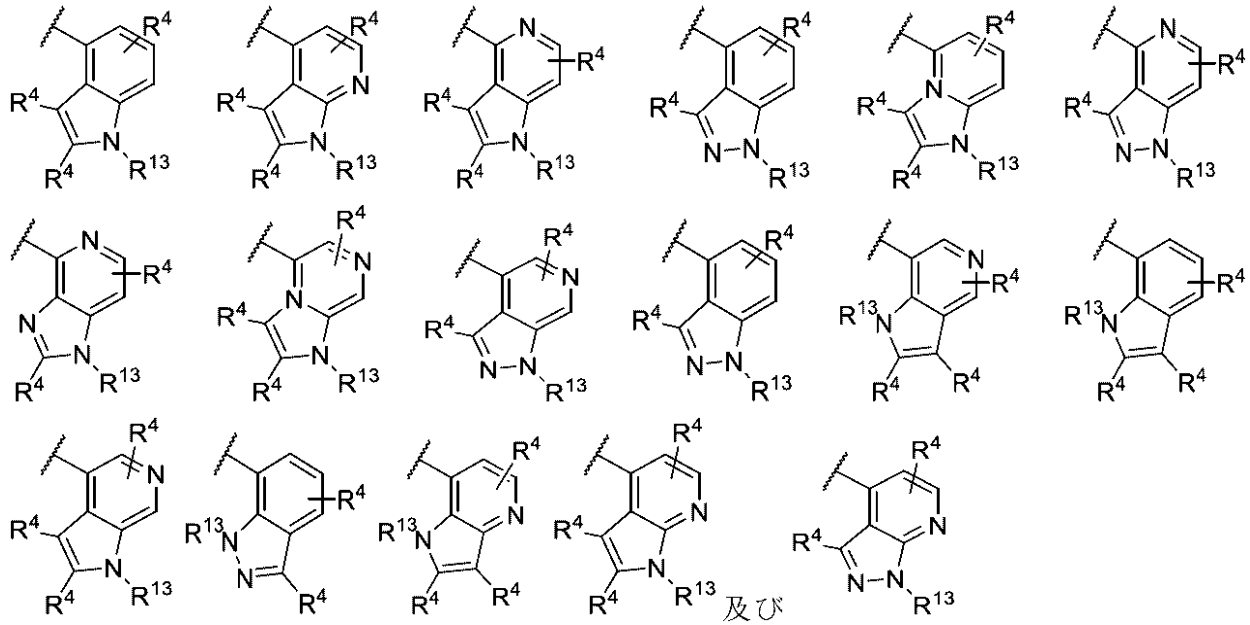
（式中、Ｒ^{4}及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）で以前に定義された通りである）か

らなる群より選択される。

【０２５９】

式（ＩＩＡ^{4a}）の一実施形態では、Ａ^{4a}は、

【化１２３】



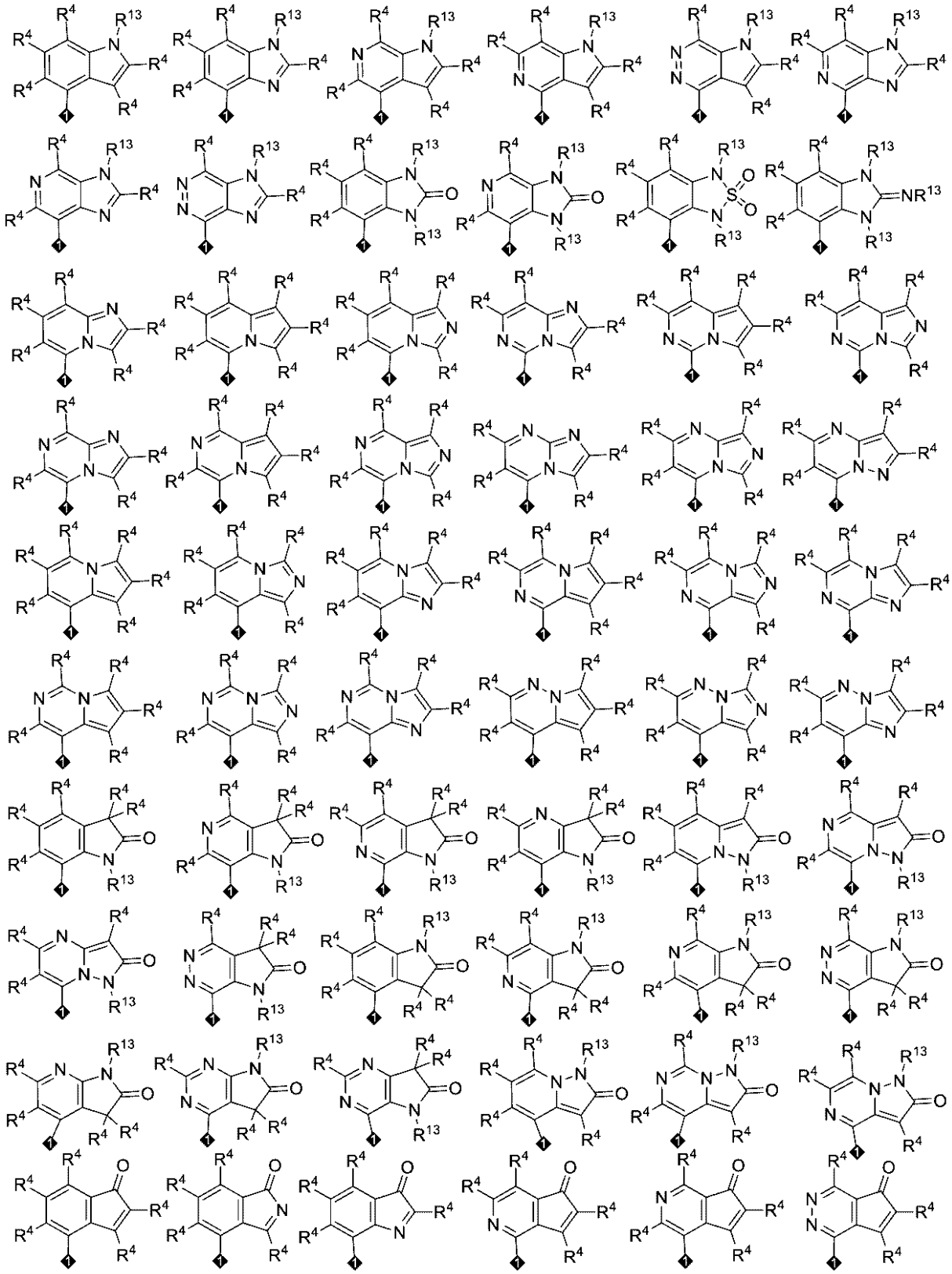
及び

からなる群より選択される。

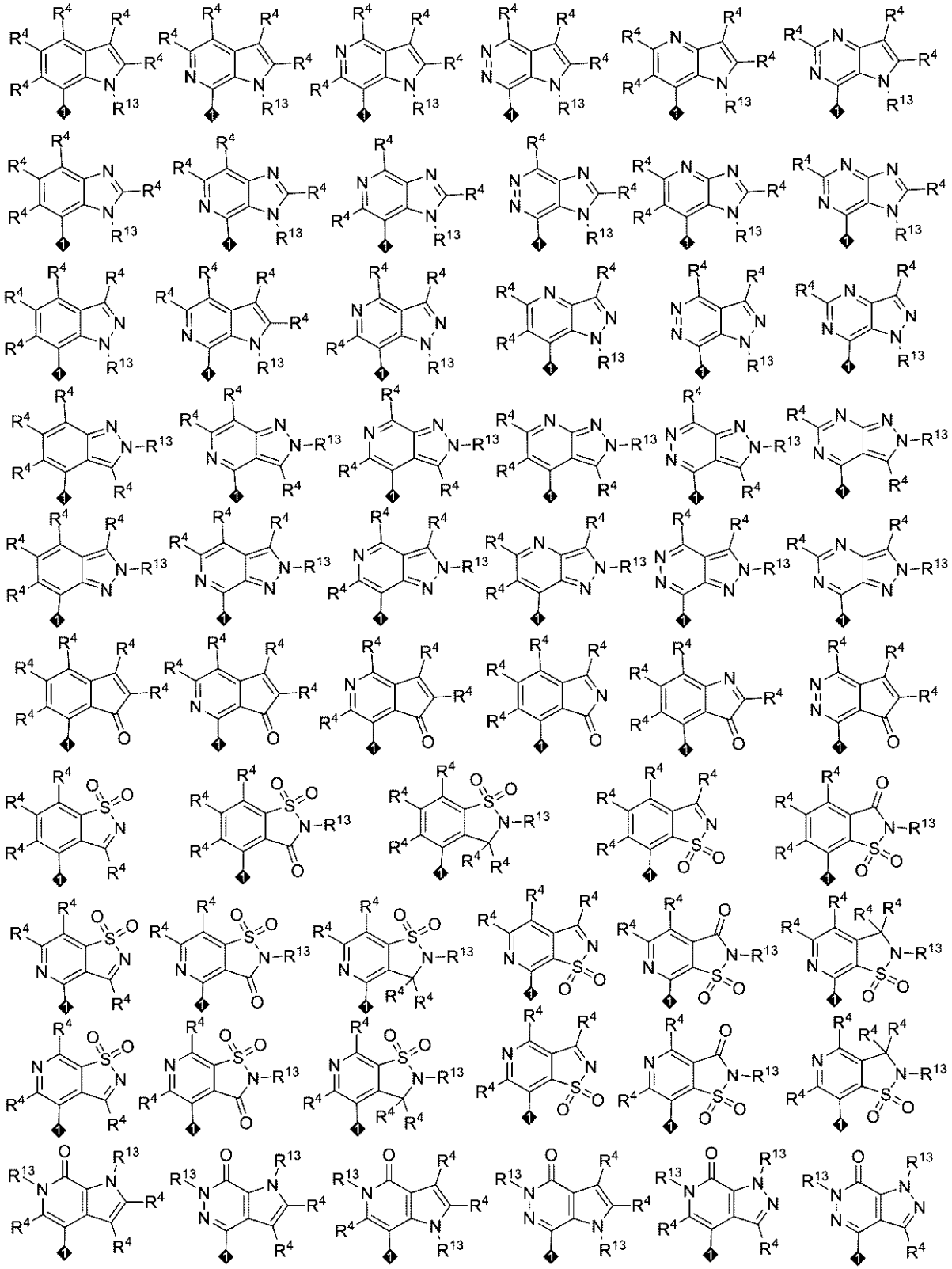
【０２６０】

一実施形態では、本開示は、式（ＩＩＡ^{4a}）の化合物に関し、Ａ^{4a}は、

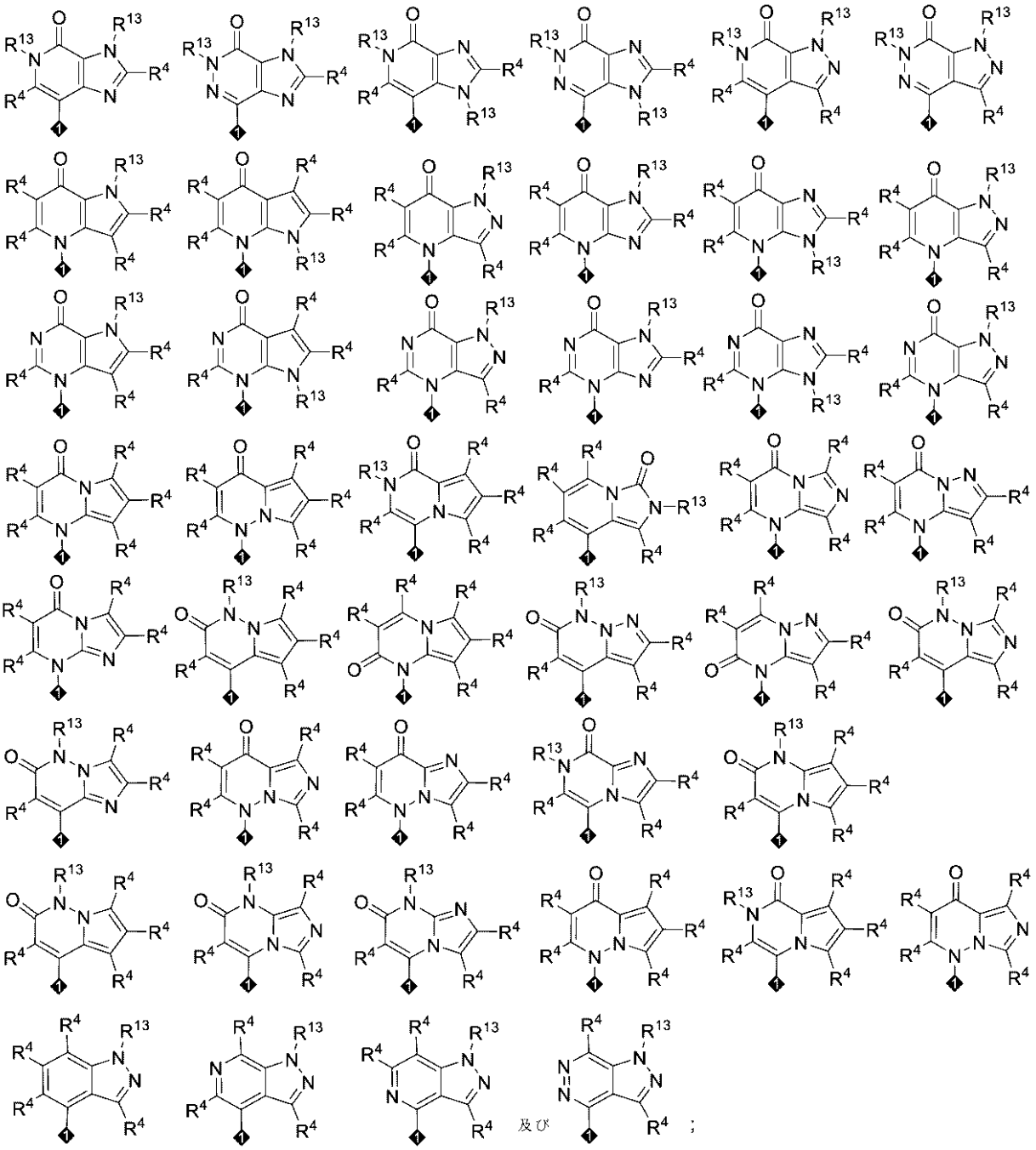
【化１２４】



【化１２５】



【化１２６】

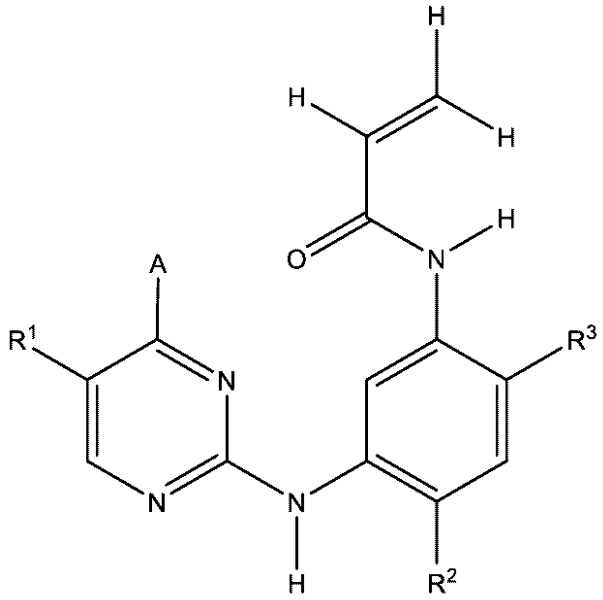


（式中、Ｒ^{4}及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）について上に定義されたのと同じである）からなる群より選択される。

【０２６１】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩＡ^{4b}）：

【化１２７】

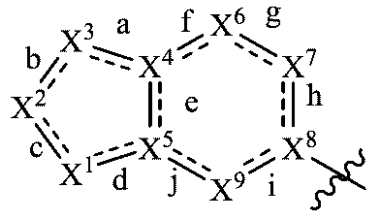


（ＩＩＡ^{4b}）、

（式中：

Ａは、

【化１２８】



A^{4b}

であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、及びＸ^{5}のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有せず、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_2$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、

Ｘ^{1}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_x$、Ｃ（Ｏ）、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{3}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、及びＸ^{3}のうちの少なくとも２つは、ＣＲ^{4}またはＮであり、Ｘ^{4}及びＸ^{5}は、ＣまたはＮであり、Ｘ^{4}及びＸ^{5}が双方ともにＣである場合、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、及びＸ^{3}のうちの１つは、ＮＲ^{10}、Ｏ、またはＳとすることができ、

Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}は独立して、ＮまたはＣＲ^{4}であり（但し、（１）Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}のうちの多くとも２つは、Ｎであり）、（２）Ｘ^{8}またはＸ^{9}が、中心環に直接結合している場合、結合点の原子は、Ｃであり、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{10}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）で定義された通りである）

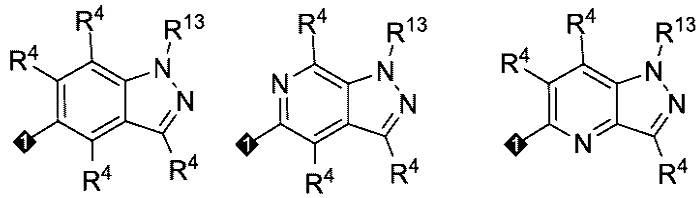
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、も

しくはプロドラッグに関する。

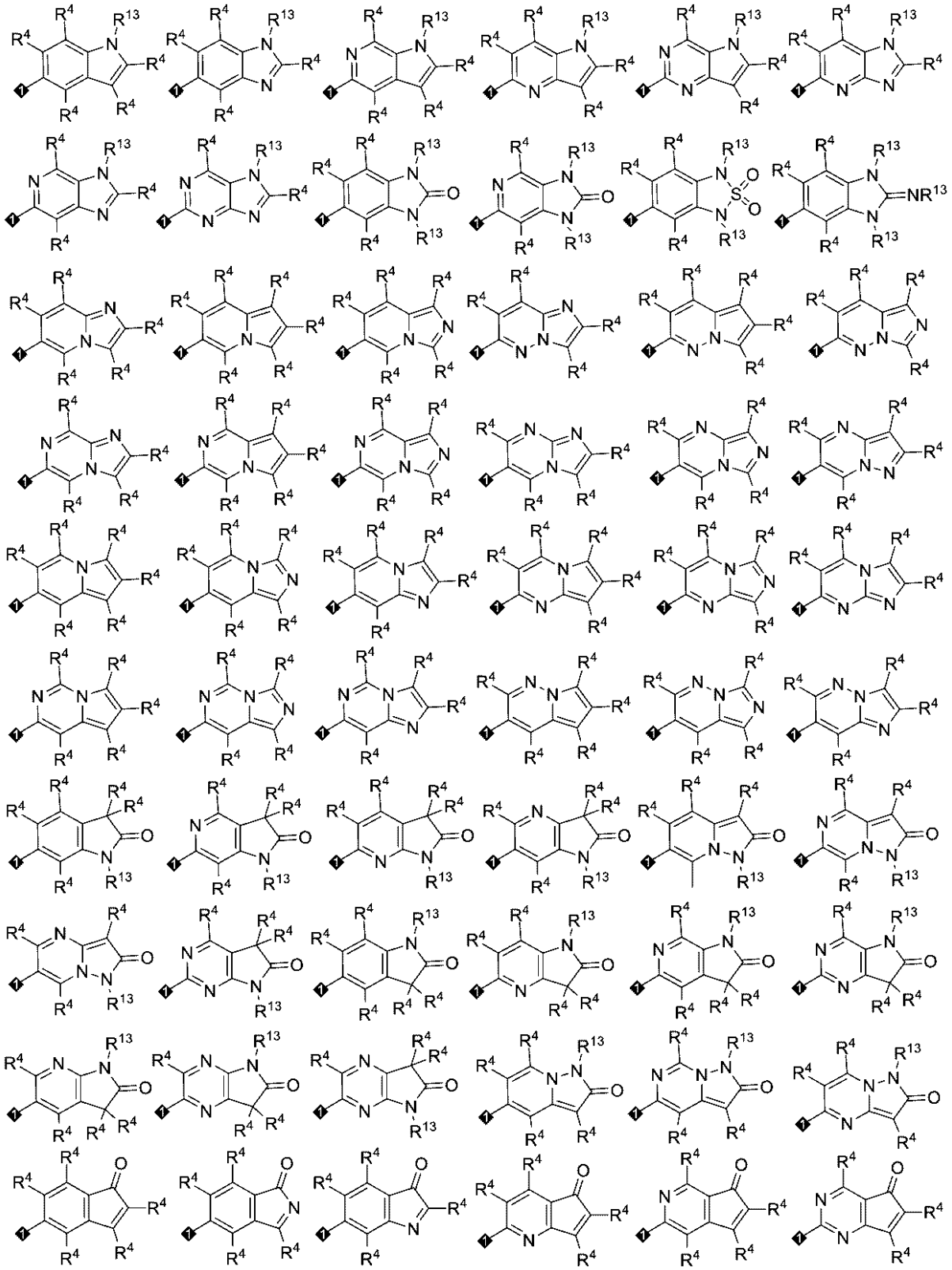
【０２６２】

式（ＩＩＡ^{4b}）の一実施形態では、Ａ^{4b}は、

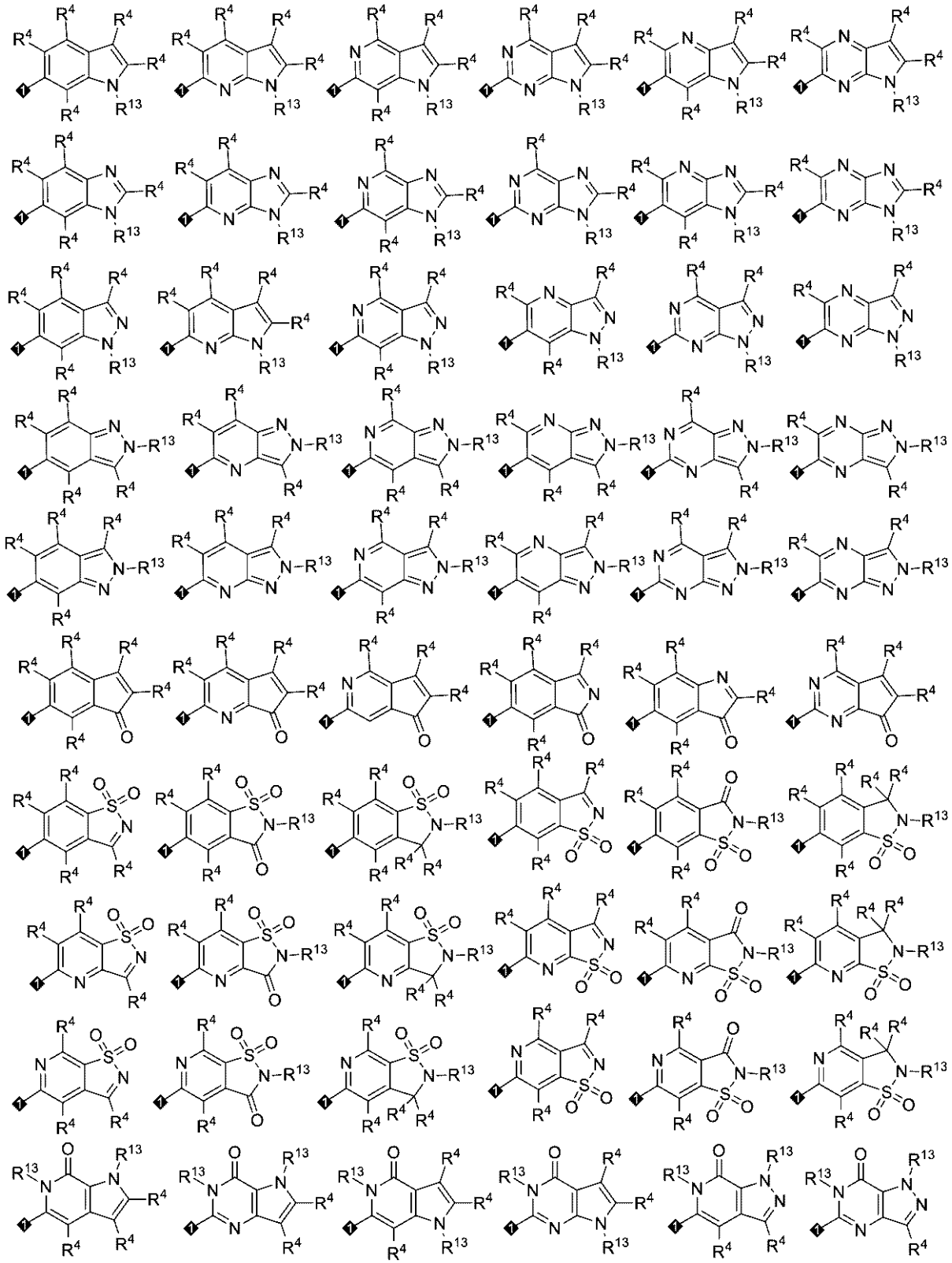
【化１２９】



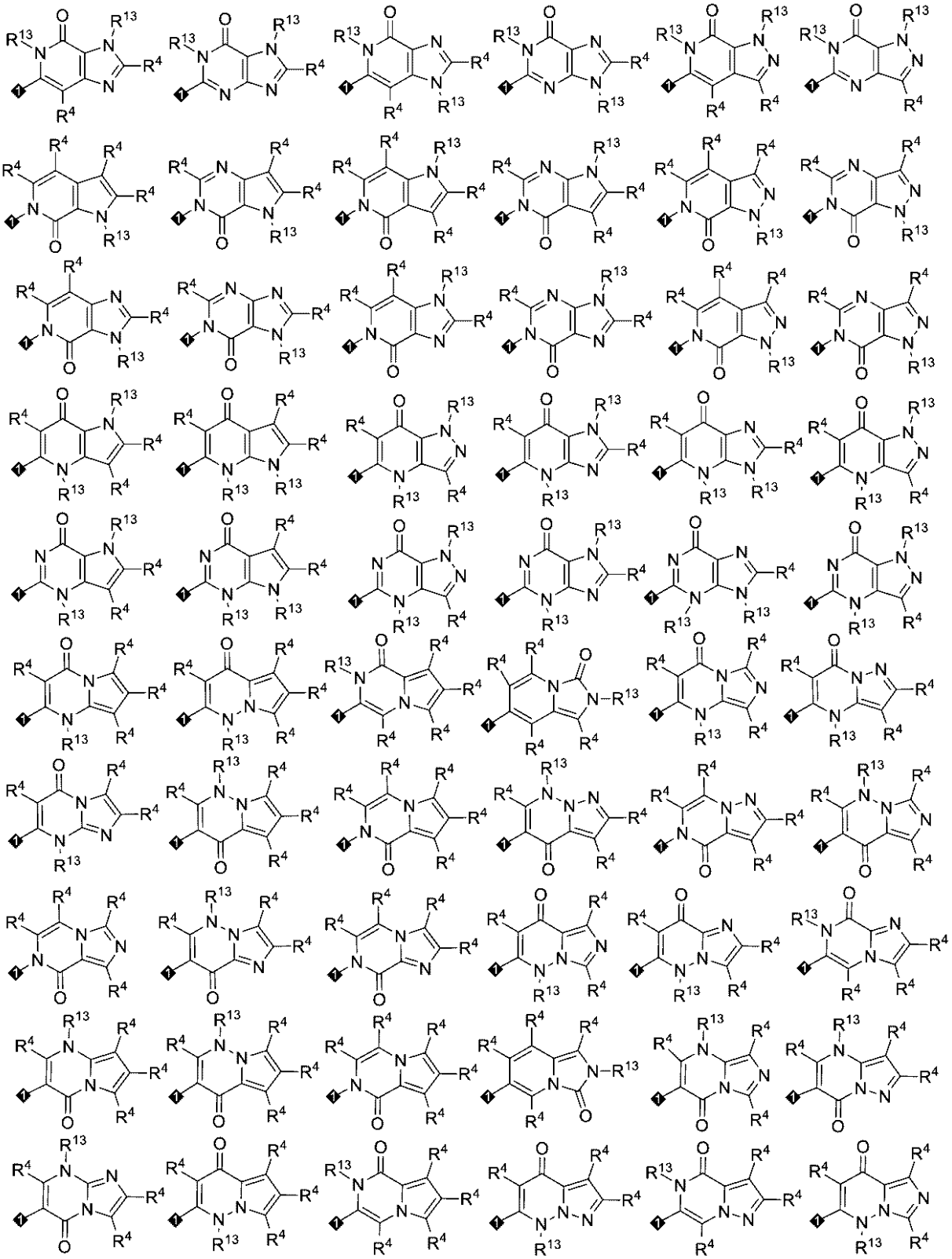
【化１３０】



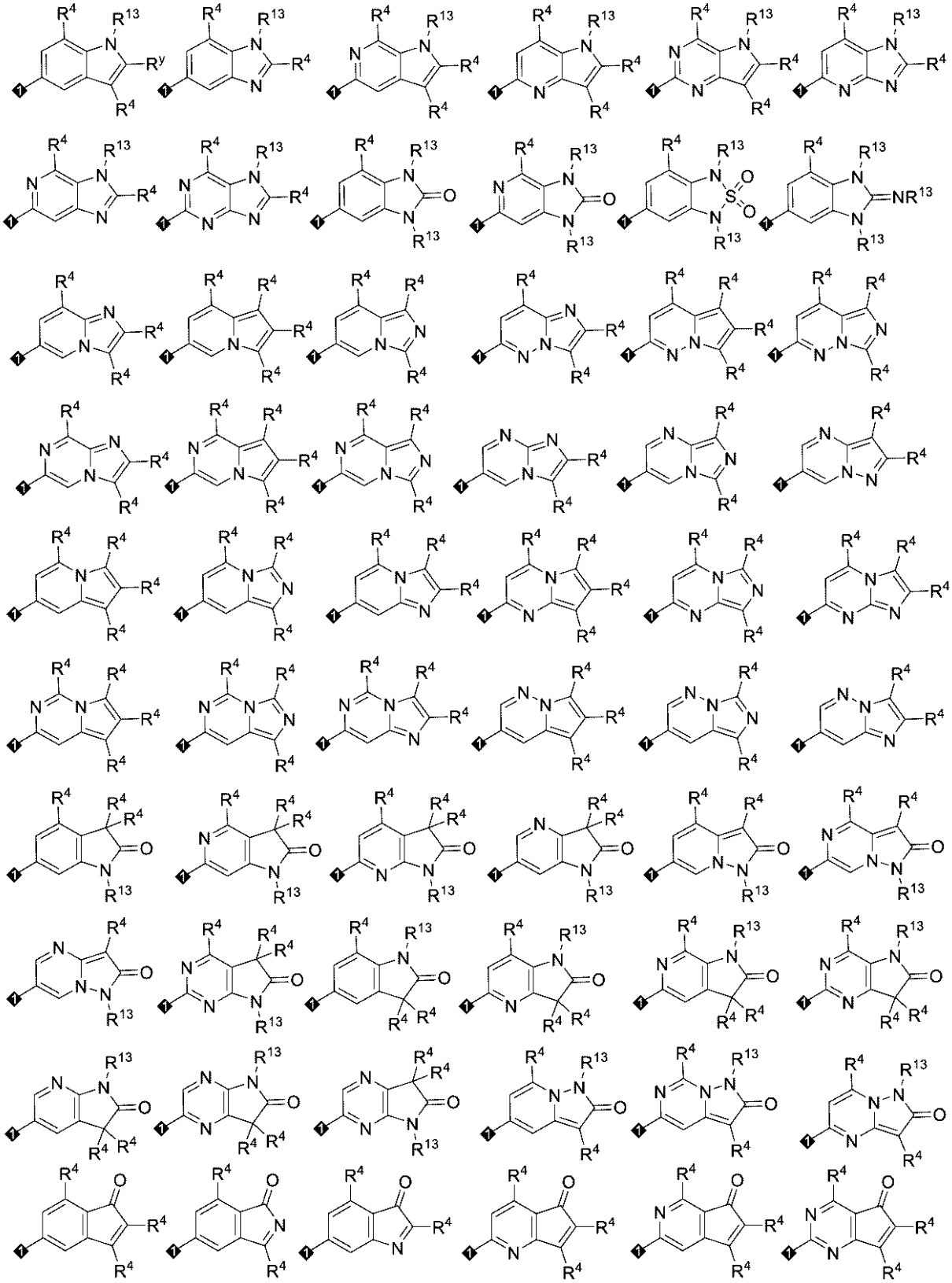
【化１３１】



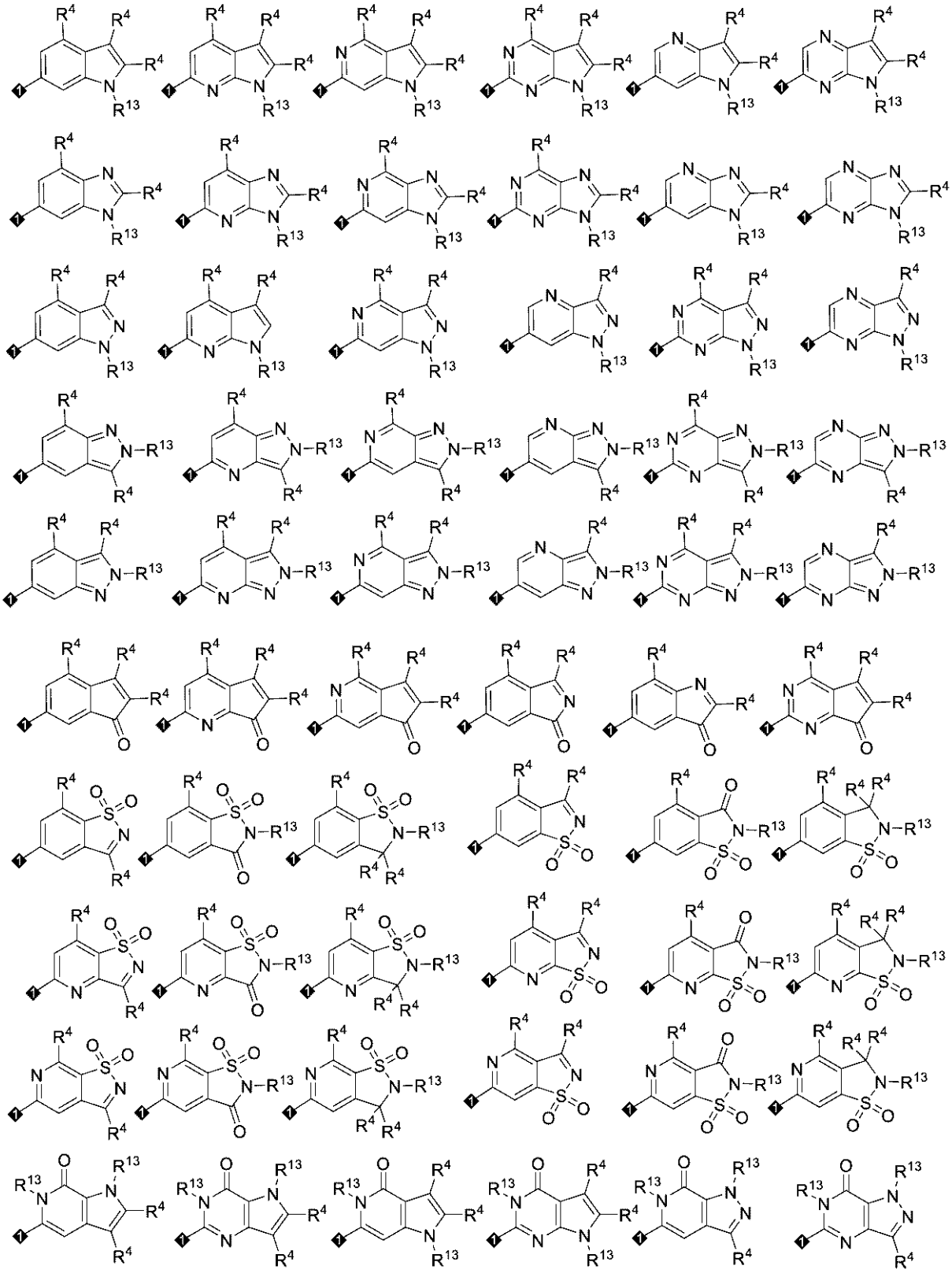
【化１３２】



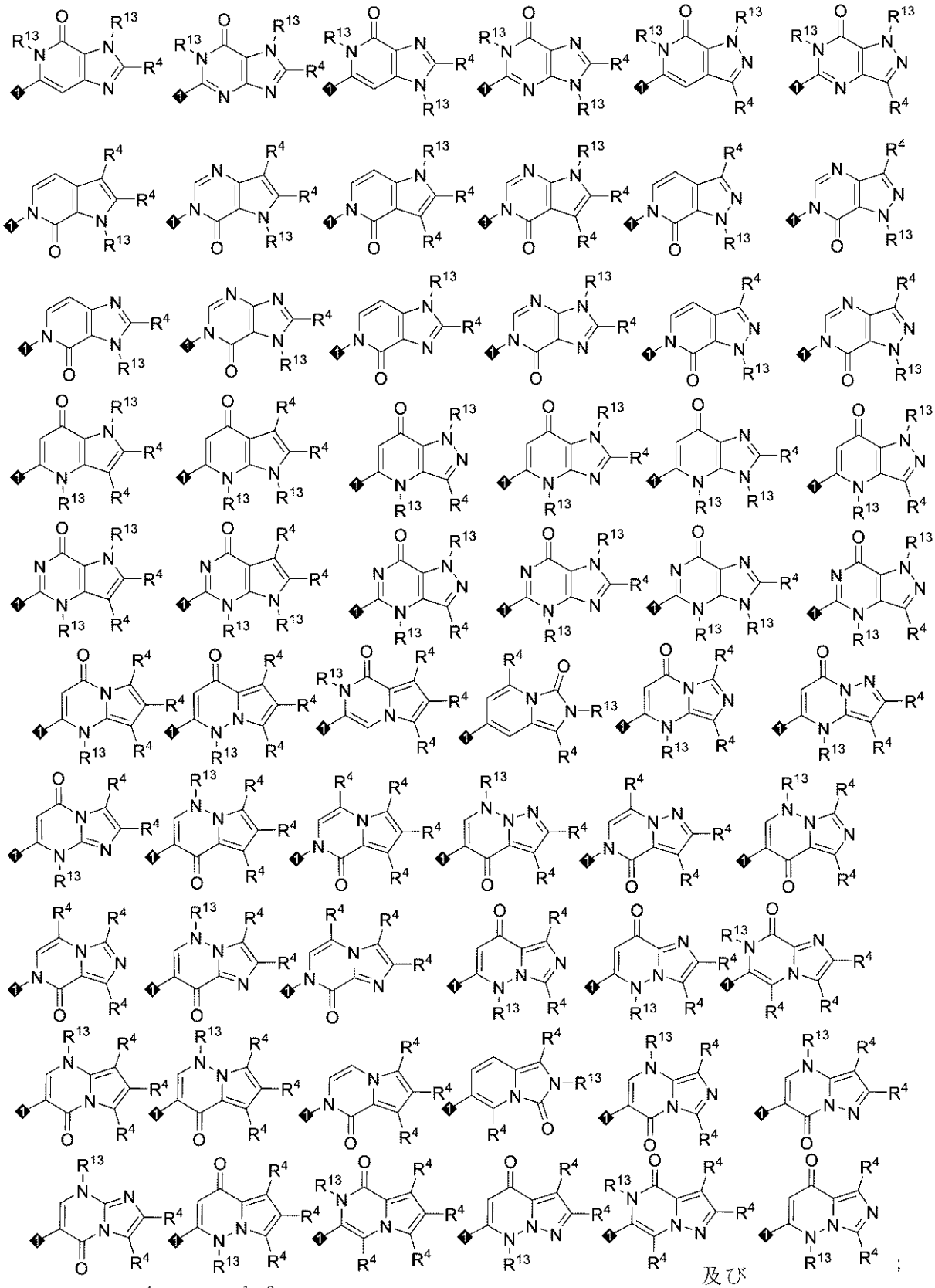
【化１３３】



【化１３４】



【化１３５】



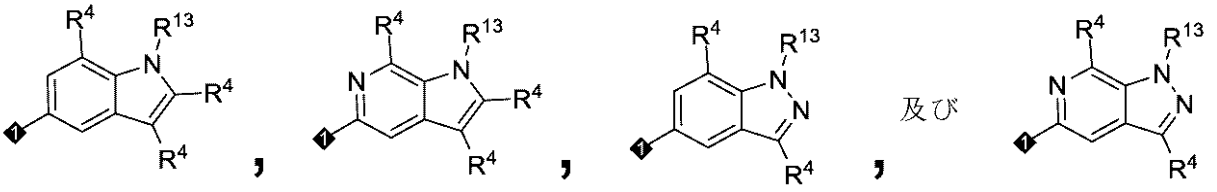
及び

（式中、Ｒ^{4}及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）について上に定義した通りである）からなる群より選択される。

【０２６３】

式（ＩＩＡ^{4b}）の一実施形態では、Ａ^{4b}は、

【化１３６】

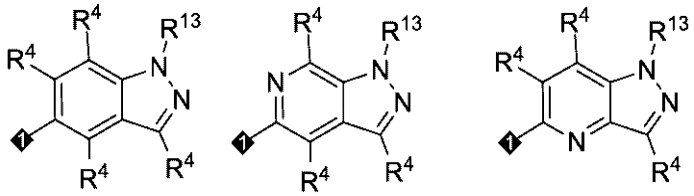


（式中、Ｒ４及びＲ１３は、式（Ｉ）または（ＩＡ）について上に定義した通りである）からなる群より選択される。

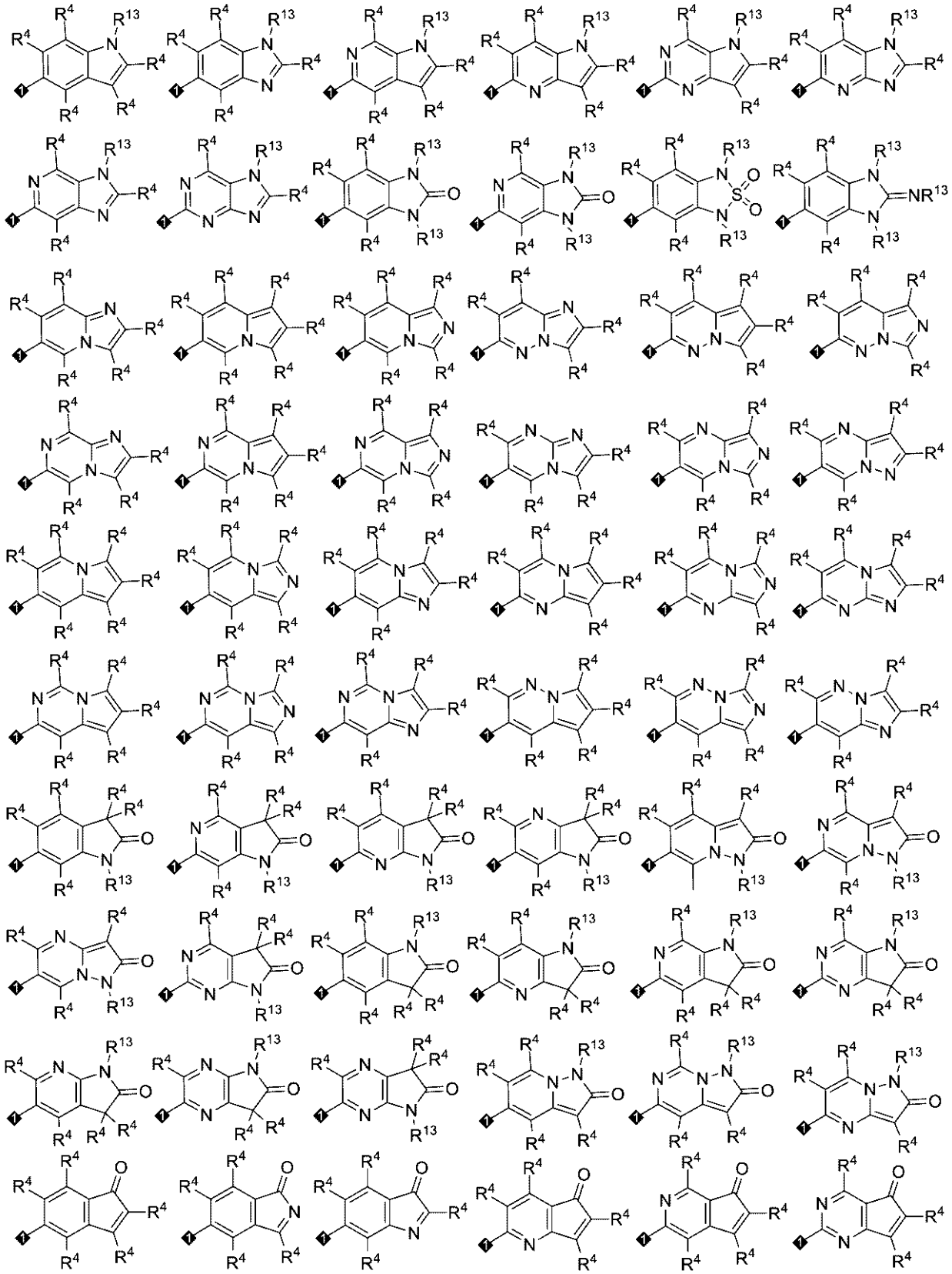
【０２６４】

一実施形態では、本開示は、式（ＩＩＡ４ｂ）の化合物に関し、Ａ４ｂは、

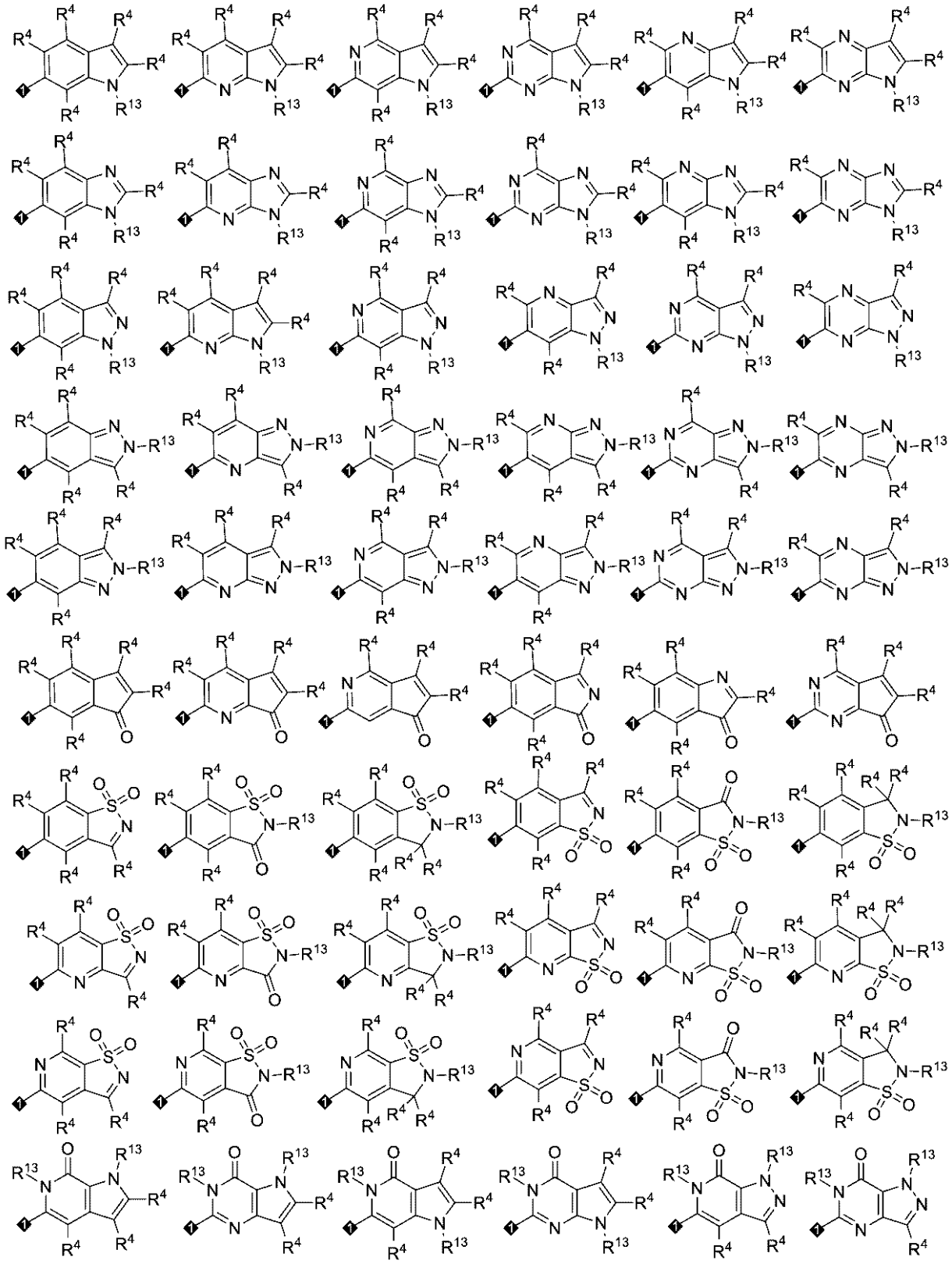
【化１３７】



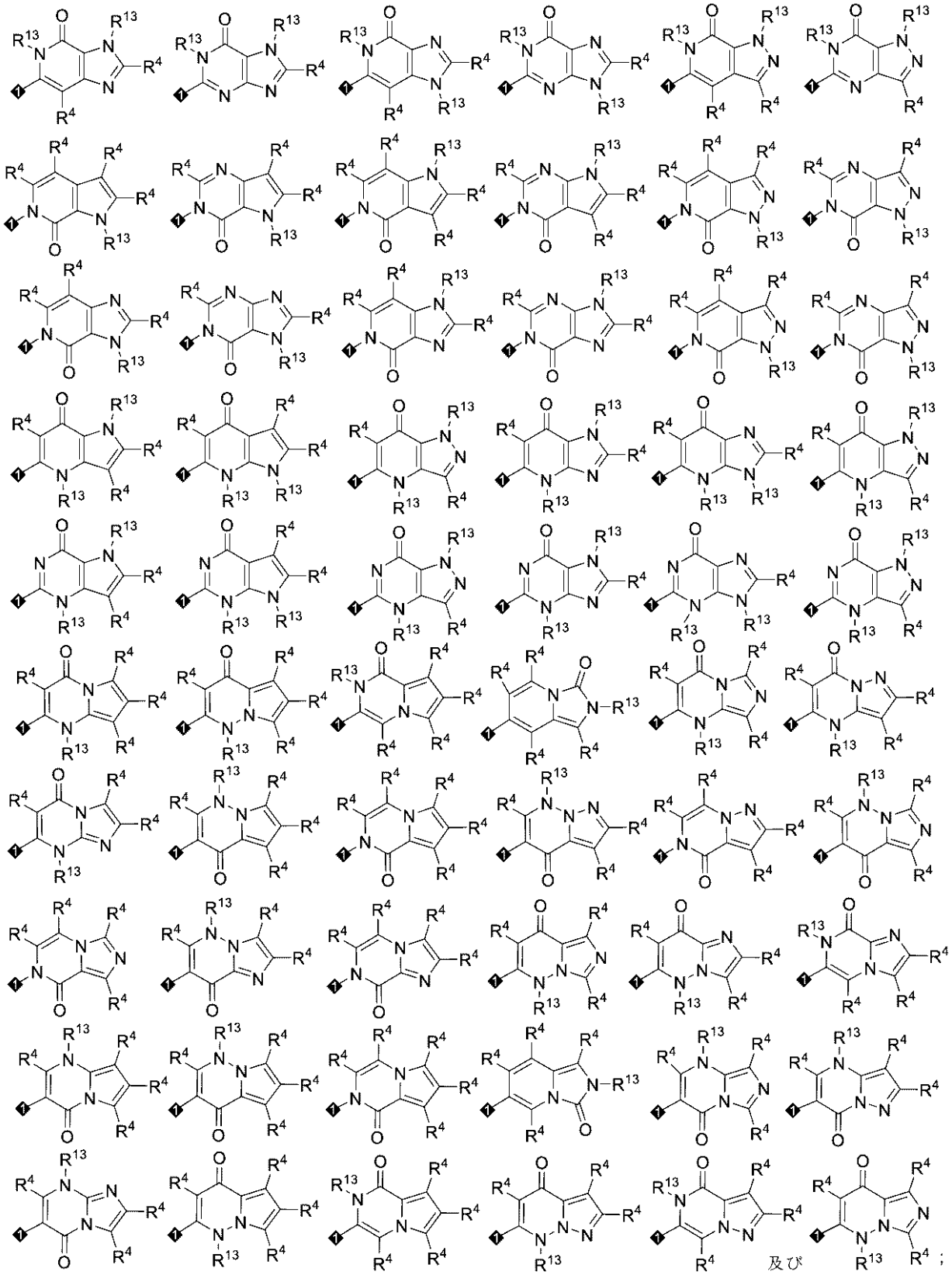
【化１３８】



【化１３９】



【化１４０】



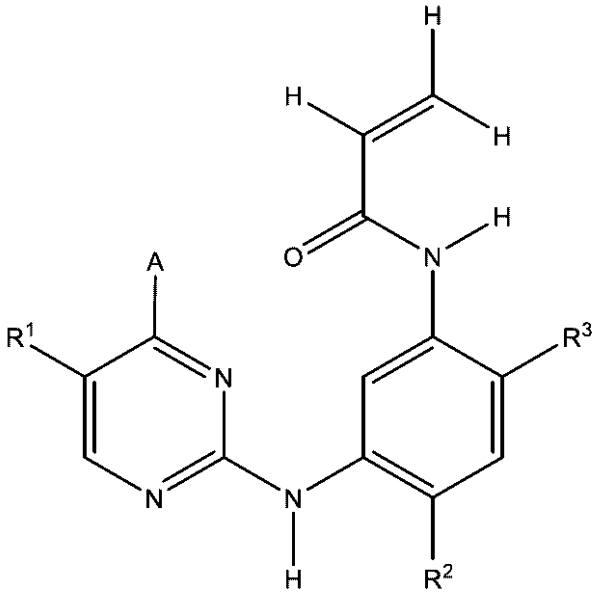
及び

（式中、Ｒ^{4}及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または式（ＩＡ）について記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２６５】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＩＡ^{5}）：

【化１４１】

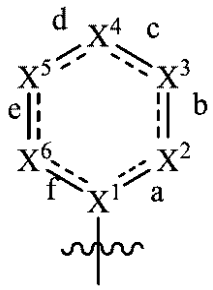


（ＩＩＡ^{5}）、

（式中：

Ａは、

【化１４２】



A^5

であり、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、及びＸ^{6}のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有せず、

Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃもしくは Ｎであり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、または

代わりに、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、及びＸ^{6}は独立して、Ｃ、ＣＨ、ＣＲ^{4}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、ＣＲ^{13}、ＣＨ$_{2}$、Ｃ＝Ｏ、Ｃ＝Ｓ、Ｃ＝ＮＲ^{13}、Ｎ、ＮＲ^{4}、ＮＲ^{13}、もしくはＮ（Ｏ）であり、

Ｘ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

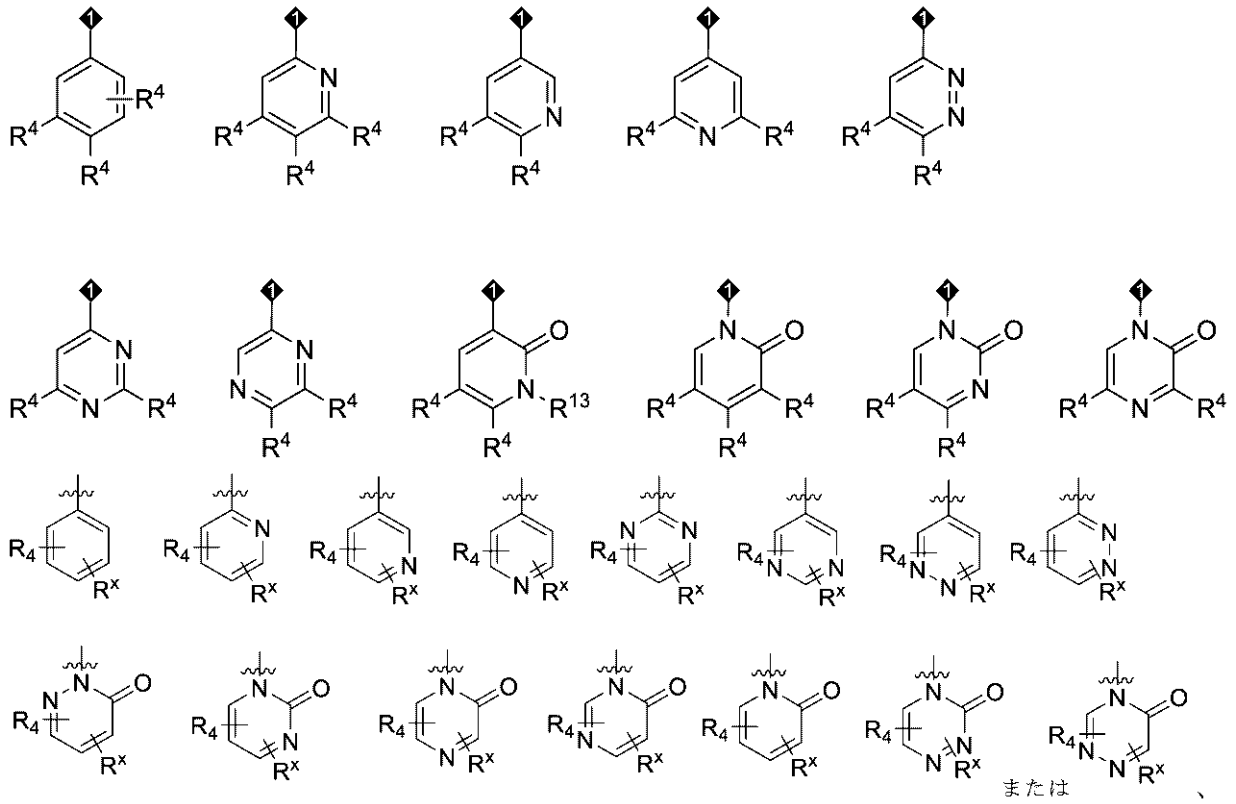
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）または（ＩＡ）で以前に定義された通りである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

【０２６６】

式（ＩＩＡ^{5}）の一実施形態では、Ａ^{5}は、

【化１４３】



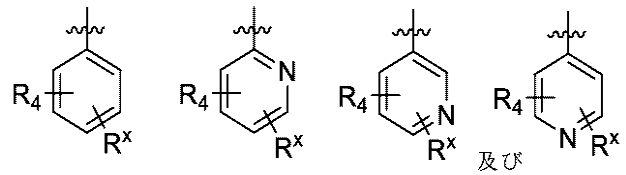
または

（式中、R^xは、R^{13}であり、R^4及びR^{13}は、以前に定義された通りである）から選択される。

【０２６７】

式（ＩＩＡ^5）の一実施形態では、A^5は、

【化１４４】



及び

（式中、R^xは、R^{13}であり、R^4及びR^{13}は、以前に定義された通りである）からなる群より選択される。

【０２６８】

式（ＩＩＡ^1）、（ＩＩＡ^2）、（ＩＩＡ^3）、（ＩＩＡ^{4a}）、（ＩＩＡ^{4b}）、及び／または（ＩＩＡ^5）の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$である。別の実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）－CH_2－CH_2－Ｎ（CH_3）$_2$である。

【０２６９】

式（ＩＩＡ^1）、（ＩＩＡ^2）、（ＩＩＡ^3）、（ＩＩＡ^{4a}）、（ＩＩＡ^{4b}）、及び／または（ＩＩＡ^5）の一実施形態では、R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、メトキシ、エトキシまたはイソプロポキシである。

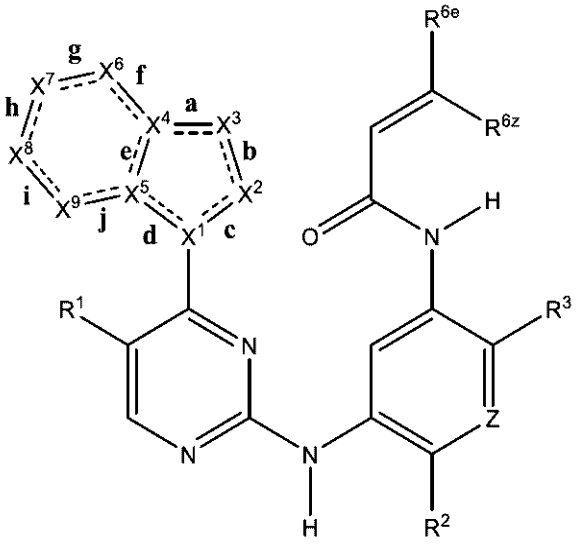
【０２７０】

式（ＩＩＡ^1）、（ＩＩＡ^2）、（ＩＩＡ^3）、（ＩＩＡ^{4a}）、（ＩＩＡ^{4b}）、及び／または（ＩＩＡ^5）の一実施形態では、R^1は、水素である。

【０２７１】

一実施形態では、本発明は、式（ＶＩＩ）：

【化１４５】



（ＶＩＩ）、

の化合物またはその立体異性体及び薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し、

ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{4}、Ｘ^{5}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}のいずれもが、それに結合した（形式）二重結合を有し、

Ｘ^{1}、Ｘ^{2}、Ｘ^{3}、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝ＮＲ^{13}、（＝Ｏ）$_{2}$、（Ｏ）（ＮＲ^{13}）、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}からなる群より選択され、

Ｘ^{1}は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、

Ｘ^{2}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、Ｃ（Ｏ）、またはＣＲ^{4}であり、

Ｘ^{3}は、Ｎ、ＮＲ^{13}、Ｃ（Ｒ^{4}）$_{2}$、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、またはＣ（Ｒ^{4}）であり、

Ｘ^{4}及びＸ^{5}は独立して、ＣまたはＮであり（但し、Ｘ^{4}及びＸ^{5}は双方ともに、Ｎではない）、Ｘ^{1}、Ｘ^{4}、及びＸ^{5}が全てＣである場合、Ｘ^{2}及びＸ^{3}のうちの１つは、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{10}であり、

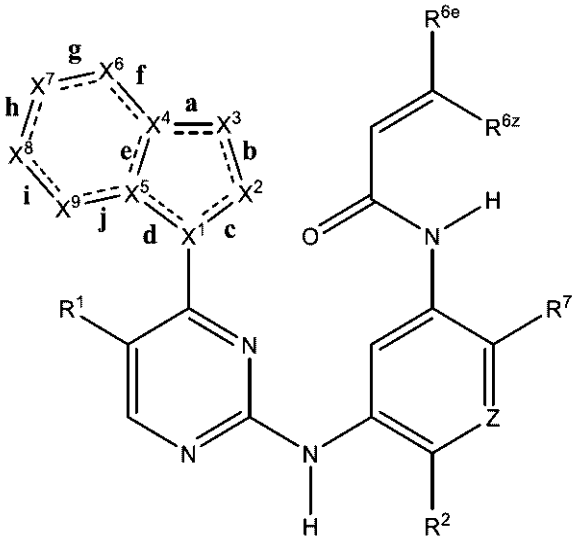
Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}は独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり（但し、Ｘ^{6}、Ｘ^{7}、Ｘ^{8}、及びＸ^{9}のうちの多くとも２つは、Ｎである）、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{6e}、及びＲ^{6z}は、式（Ｉ）について上に記載されたのと同じ定義を有する。

【０２７２】

一実施形態では、本発明は、式（ＶＩＩＩ）：

【化１４６】



（ＶＩＩＩ）、

の化合物またはその立体異性体及び薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し、

Ｒ^{7}は、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチル－アミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］－（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、及び４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルからなる群より選択され、

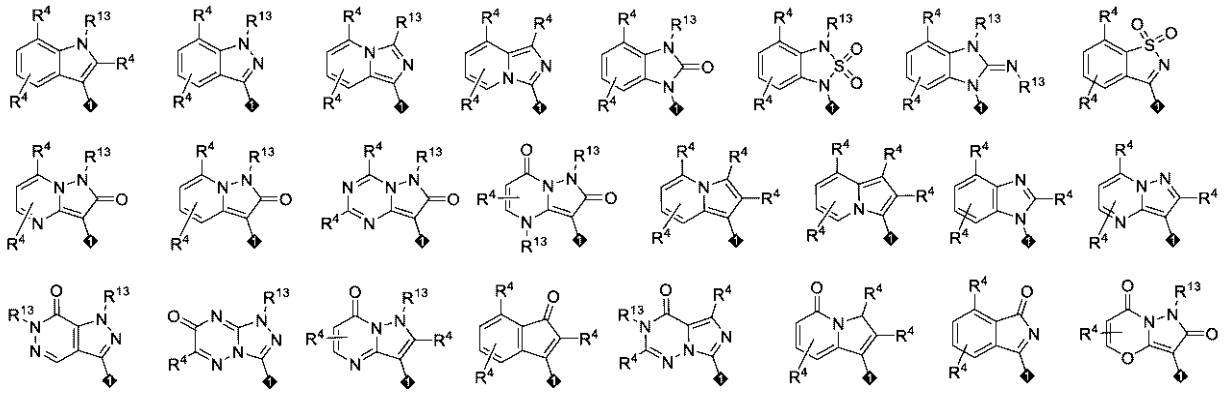
Ｒ^{13}は、７～１２環原子の縮合、架橋、またはスピロ環式二環式ジアミンであり、これは、部分的または完全に飽和されてもよく、さらに多くとも２つの炭素原子は、Ｎ、ＮＲ^{10}、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、Ｓ（Ｏ）（ＮＲ^{10}）、Ｐ＝Ｏ、Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{8}）、ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{8}）Ｏで置き換えられてもよく、これらの全ては、ＯＨ、ＯＲ^{10}、オキソ、ハロゲン、Ｒ^{10}、ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{10}ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、またはＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で任意に置換され、

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{7}、Ｒ^{6e}、及びＲ^{6z}は、式（Ｉ）について上に記載されたのと同じ定義を有する。

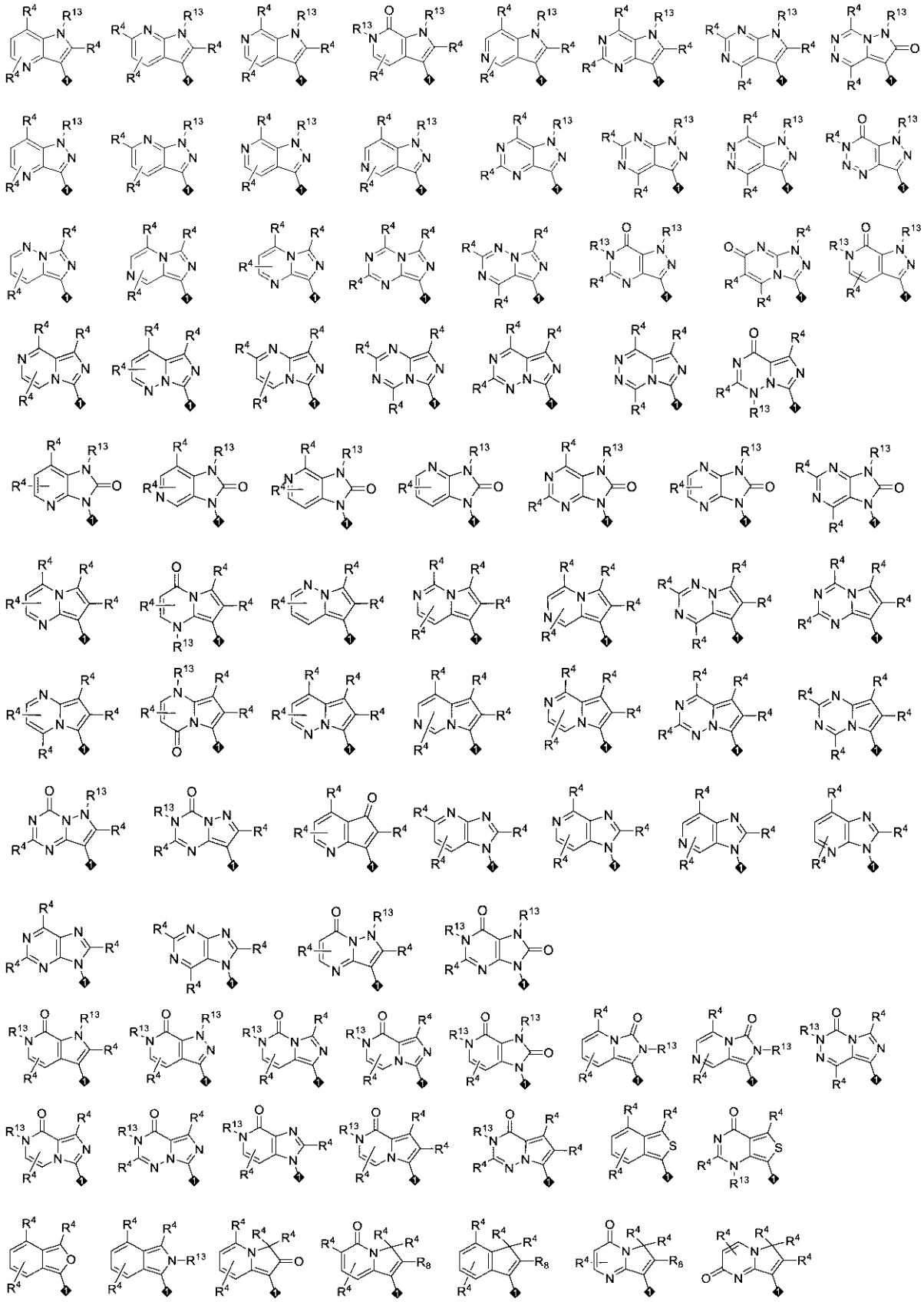
【０２７３】

式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の一実施形態では、Ａ^{1}は、

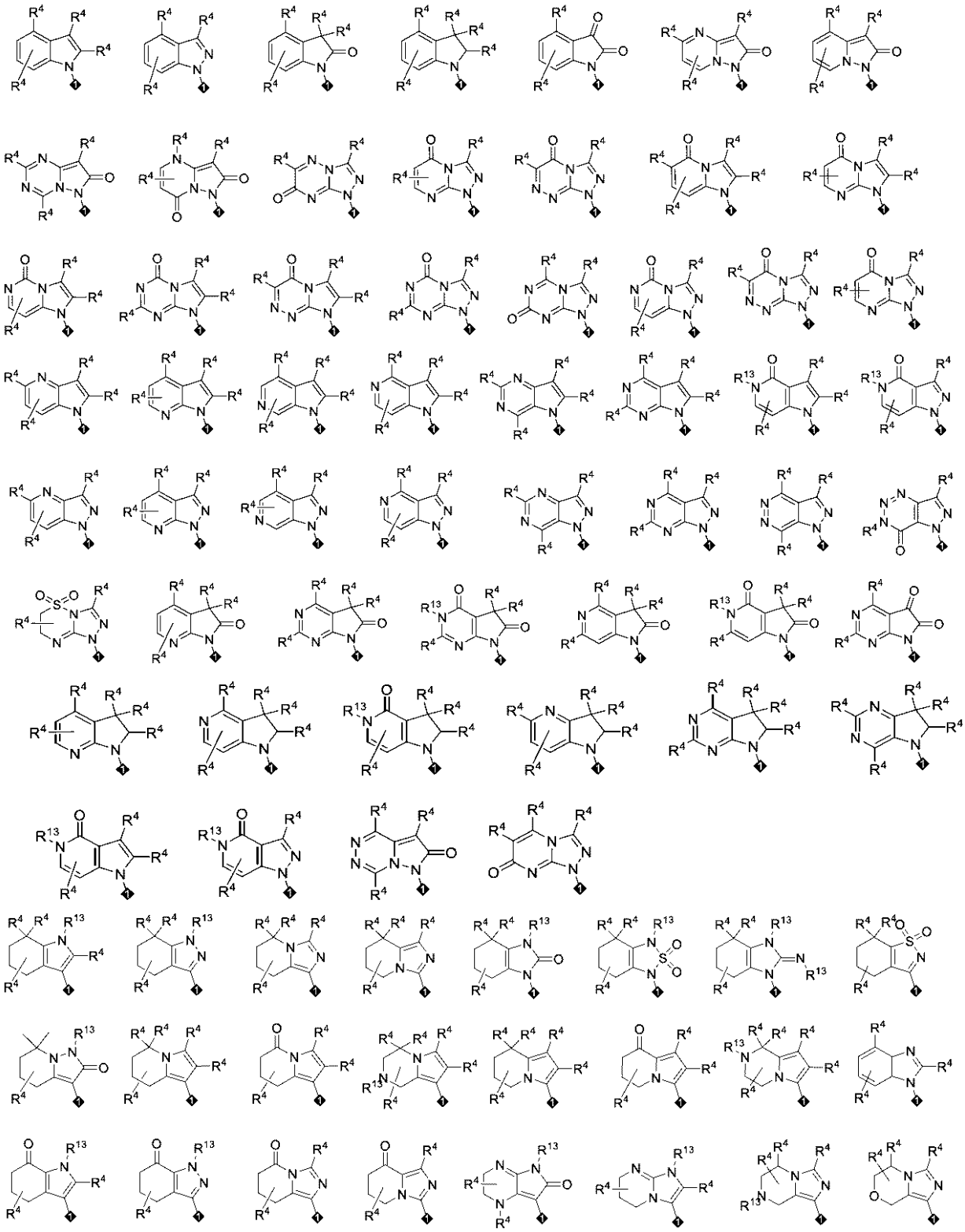
【化１４７】



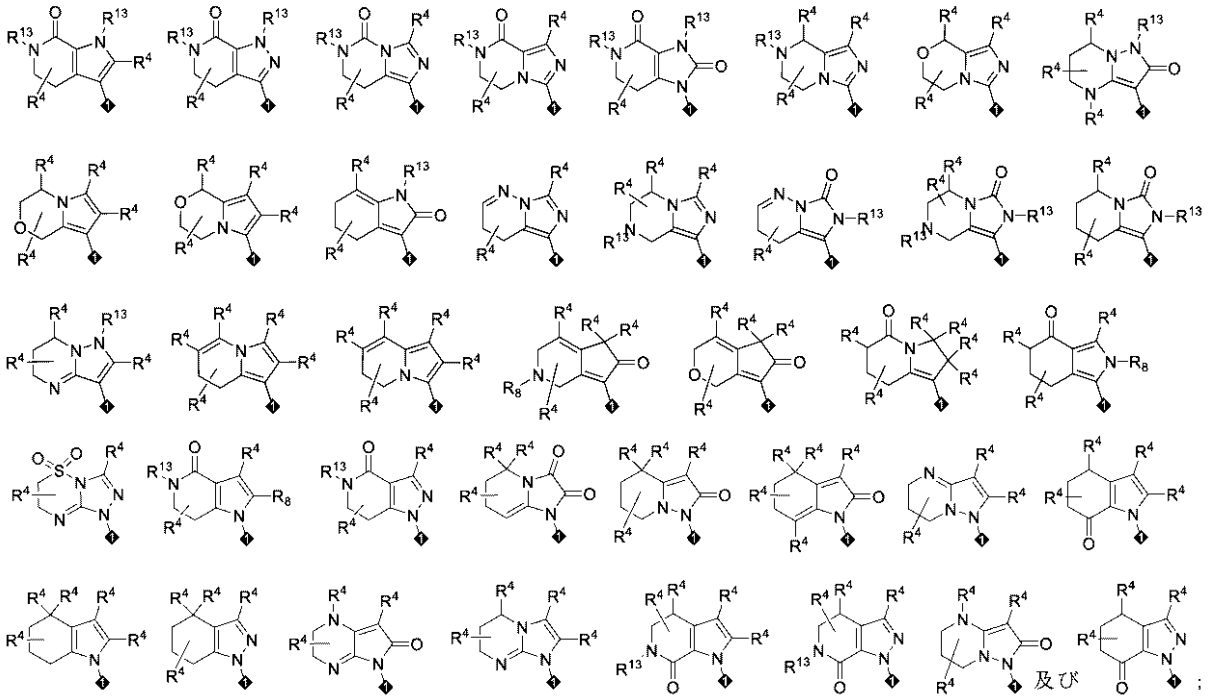
【化１４８】



【化１４９】



【化１５０】



及び

（式中、Ｒ^{x}、Ｒ^{4}、及びＲ^{13}は、式（Ｉ）について上に記載されたのと同じ定義を有する）からなる群より選択される。

【０２７４】

式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の一実施形態では、Ｒ^{6e}及びＲ^{6z}はそれぞれ、Ｈである。

【０２７５】

式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の一実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}である。別の実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）－ＣＨ$_{2}$－ＣＨ$_{2}$－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$である。

【０２７６】

式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の一実施形態では、Ｒ^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシである。

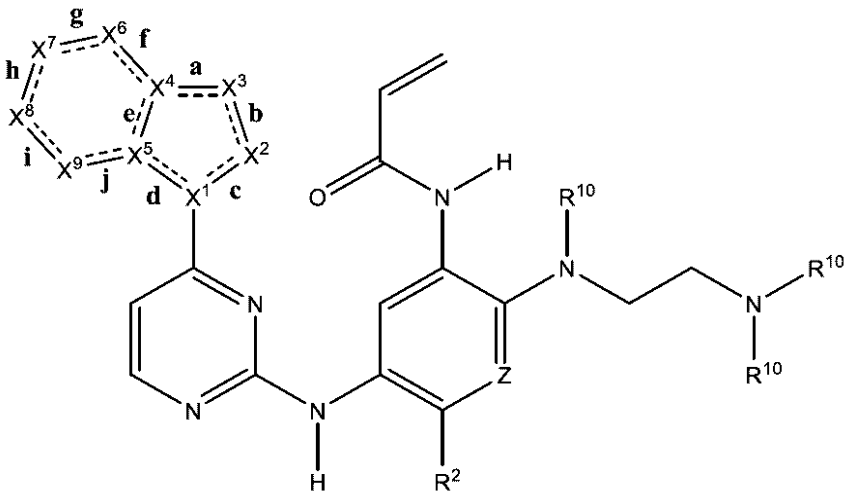
【０２７７】

式（ＶＩＩ）または（ＶＩＩＩ）の一実施形態では、Ｒ^{1}は、水素である。

【０２７８】

一実施形態では、本発明は、式（ＩＸ）：

【化１５１】



（ＩＸ）、

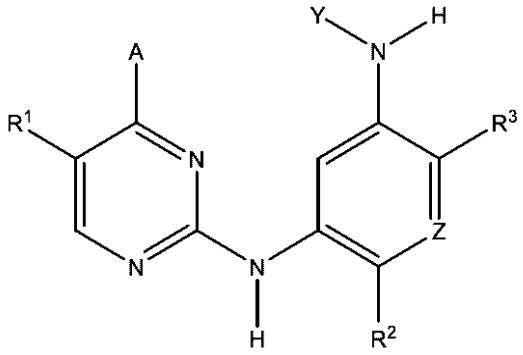
（式中、
ａ、ｂ、ｃ、ｄ、ｅ、ｆ、ｇ、ｈ、ｉ、及びｊのそれぞれは独立して、（形式）二重結合または（形式）単結合のいずれかであり、X^1、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、X^8、及びX^9のいずれもが、それに結合した２つの（形式）二重結合を有し、
X^1、X^2、X^3、X^6、X^7、X^8、及びX^9のそれぞれは、任意に置換され、独立して、Ｃであるか、またはＮ、Ｓ、及びＯからなる群より選択されるヘテロ原子であり、任意の置換基は、＝Ｏ（オキソ）、＝Ｓ、＝NR^{13}、$(=O)_2$、$(O)(NR^{13})$、R^4、及びR^{13}からなる群より選択され、X^1は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、
X^1は、Ｃ、ＣＨ、またはＮであり、
X^2は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、$S(O)_x$、Ｃ（Ｏ）、またはCR^4であり、
X^3は、Ｎ、NR^{13}、$C(R^4)_2$、Ｃ（Ｏ）、$S(O)_x$、または$C(R^4)$であり、
X^4及びX^5は独立して、ＣまたはＮであり（但し、X^4及びX^5は双方ともに、Ｎではない）、X^1、X^4、及びX^5が全てＣである場合、X^2及びX^3のうちの１つは、Ｏ、Ｓ、またはNR^{10}であり、
X^6、X^7、X^8、及びX^9は独立して、CR^4またはＮであり（但し、X^6、X^7、X^8、及びX^9の多くとも２つは、Ｎである）、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
各R^{10}は独立して、Ｈまたは$C_{1\sim6}$アルキルである。）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグに関する。

【０２７９】
式（ＩＸ）の一実施形態では、X^1は、Ｃではないか、またはX^2は、ＣＨではないか、またはX^3は、$N-CH_3$ではない。別の実施形態では、X^1は、Ｎである。

【０２８０】
式（ＩＸ）の一実施形態では、X^6、X^7、X^8、及びX^9の少なくとも１つは、ＣＨではない。

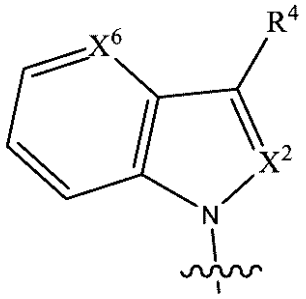
【０２８１】
一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＢ）：

【化１５２】

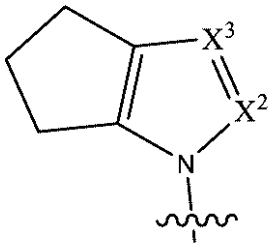


（ＩＢ）、

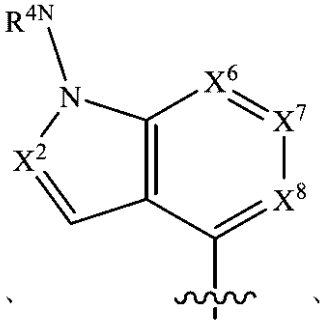
（式中、
Ａは、
【化１５３】



、

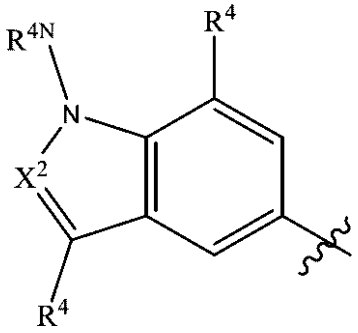


、

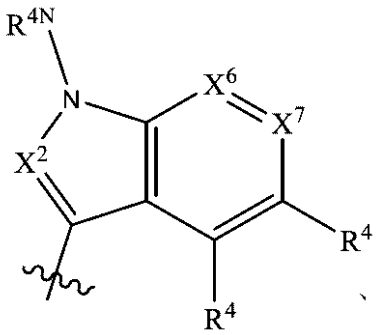


、

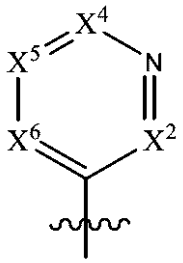
A^{1a} A^{2a} $A^{4a'}$



、



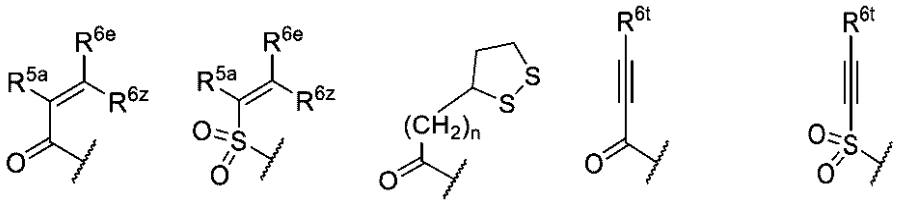
、または



$A^{4b'}$ A^{1b} A^{5a}

であり、
X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8のそれぞれは独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^3、X^4、X^5、X^6、X^7、及びX^8のうちの多くとも２つは、Ｎであり、
X^{10}及びX^{12}のそれぞれは独立して、Ｓ、Ｎ、またはCR^4であり、
X^{10}及びX^{12}のうちの少なくとも１つは、Ｓであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｙは、

【化１５４】



Y1 、 Y2 、 Y3 、 Y4 、 または Y5

であり、

Ｒ[1]は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、エテニル、エチニル、－ＣＦ$_3$、－ＣＨＦ$_2$、－ＣＨＯ、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＯＮＨ$_2$、－ＣＯ$_2$Ｍｅ、－ＣＯＮＨＭｅ、－ＣＯＮＭｅ$_2$、及びシアノから選択され、

Ｒ[2]は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ[3]は、－Ｎ（Ｒ[10]）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ[10]Ｒ[10]、－Ｎ（Ｒ[10]）Ｃ$_{2～6}$アルキル－Ｒ[7]、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ[7]、－Ｎ（Ｒ[10]）Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ[7]、またはＲ[7]であり、

各Ｒ[4]は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、－カルボキシ－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｒ[8]Ｒ[9]Ｎ－Ｃ$_{1～6}$アルキル－、－Ｃ$_{2～6}$アルケニル、－Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アシル－、Ｒ[7]－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[8]Ｒ[9]、ヒドロキシル、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$アシルオキシ、－ＮＲ[8]Ｒ[9]、Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ[10]）－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）ＳＯ$_2$－、またはＲ[7]ＳＯ$_2$－であり、

Ｒ[4N]は、Ｈ、－ＣＤ$_3$、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、または－ＣＨ$_2$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[8]Ｒ[9]であり、

Ｙ[1]及びＹ[2]では、Ｒ[5a]は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＦ$_3$、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_2$Ｃ$_{1～6}$アルキル、ＣＦ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ[8]Ｒ[9]、ＣＨ$_2$ＮＲ[8]Ｒ[9]、ＣＮ、またはＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｙ[1]及びＹ[2]では、Ｒ[6e]は、Ｒ[10]、Ｈ、Ｆ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨＲ[10]Ｒ[7]、ＣＦ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨＲ[10]Ｒ[7]、またはＣ（Ｒ[10]）$_2$Ｒ[7]であり、

Ｙ[4]及びＹ[5]では、Ｒ[6t]は、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨＲ[10]Ｒ[7]、Ｃ（Ｒ[10]）$_2$Ｒ[7]であり、

Ｙ[1]及びＹ[2]では、Ｒ[6z]は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＦ$_3$、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_2$Ｃ$_{1～6}$アルキル、もしくはＣ$_{1～6}$アルキルであり、または

代わりに、Ｙ[1]及びＹ[2]では、Ｒ[6e]及びＲ[6z]は、一緒になって、＝ＣＲ[6e']Ｒ[6z']（アレン）を形成し（式中、Ｒ[6e']は、Ｒ[10]、Ｈ、Ｆ、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨＲ[10]Ｒ[7]、ＣＦ$_2$（ＣＨ$_2$）$_m$ＣＨＲ[10]Ｒ[7]、もしくはＣ（Ｒ[10]）$_2$Ｒ[7]であり、Ｒ[6z']は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＦ$_3$、ＣＨＦ$_2$、ＣＦ$_2$Ｃ$_{1～6}$アルキル、もしくはＣ$_{1～6}$アルキルである）、または

代わりに、Ｙ[1]及びＹ[2]では、Ｒ[6e]及びＲ[6z]は、双方が結合しているｓｐ[2]炭素原子と共に、４～７員脂環式環を形成し、環原子のうちの１つは、ＮＲ[8]、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_x$

、Ｓ（＝Ｏ）（＝ＮＲ^{8}）、Ｐ＝Ｏ、Ｐ（＝Ｏ）（ＯＲ^{8}）、ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{8}）Ｏで任意に置き換えられ、かつ脂環式環は、ハロゲン、オキソ、ＯＨ、ＯＲ^{8}、及びＮＲ^{8}Ｒ^{9}からなる群より選択される１つ以上の置換基で任意に置換され、

Ｒ^{7}は、ＯＨ、ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキセタニル、オキセタニルオキシ、オキセタニルアミノ、オキソラニル、オキソラニルオキシ、オキソラニルアミノ、オキサニルオキサニルオキシ、オキサニルアミノ、オキセパニル、オキセパニルオキシ、オキセパニルアミノ、アゼチジニル、アゼチジニルオキシ、アゼチジルアミノ、ピロリジニル、ピロリジニルオキシ、ピロリジニルアミノ、ピペリジニル、ピペリジニルオキシ、ピペリジニルアミノ、アゼパニル、アゼパニルオキシ、アゼパニルアミノ、ジオキソラニル、ジオキサニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオモルホリノ－Ｓ，Ｓ－ジオキシド、ピペラジノ、ジオキセパニル、ジオキセパニルオキシ、ジオキセパニルアミノ、オキサゼパニル、オキサゼパニルオキシ、オキサゼパニルアミノ、ジアゼパニル、ジアゼパニルオキシ、ジアゼパニルアミノ、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、５－メチル－２，５ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、Ｉ－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６テトラヒドロピリジン－４－イル、４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルであり、これらの全ては、ＯＨ、ＯＲ^{10}、オキソ、ハロゲン、Ｒ^{10}、ＣＨ$_{2}$ＯＲ^{10}、またはＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}で任意に置換されてもよく、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}はそれぞれ独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$アルケニル、Ｃ$_{3\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－（Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル）、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルケニル、Ｃ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－Ｃ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アルキル－、Ｃ$_{6\sim}$Ｃ$_{12}$アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{x}$、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

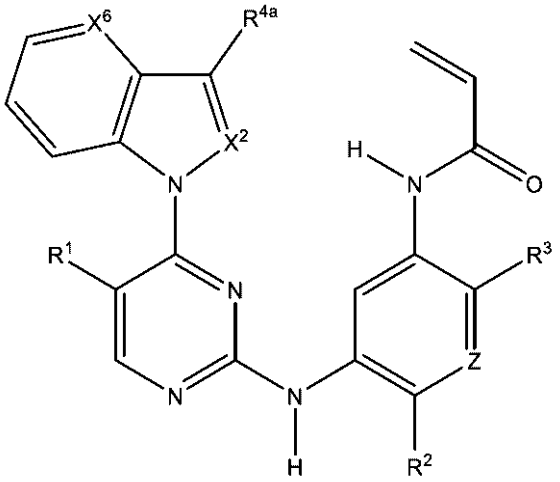
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、

もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルであり、
ｍは、０、１、２、または３であり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０２８２】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＩＩＢ）：

【化１５５】



（ＩＩＩＢ）、

（式中、
Ｘ^{2}は、ＣＨ、Ｃ（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）、またはＮであり、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、エチニル、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}またはＮ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2}$～$_{6}$アルキル－Ｒ^{7}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、または－Ｃ$_{1}$～$_{6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4a}は、シアノ、－Ｃ$_{1}$～$_{6}$ハロアルキル、－Ｃ$_{1}$～$_{6}$ヒドロキシアルキル、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アシル－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1}$～$_{3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、（Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル）ＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、
Ｒ^{7}は、ＯＨ、ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－Ｏ（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルキル、シクロプロピル、単環式もしくは二環式Ｃ$_{4}$～$_{8}$シクロアルキル、（Ｃ$_{3}$～$_{8}$シクロアルキル）－（Ｃ$_{1}$～$_{3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1}$～$_{6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは
代わりに、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、

またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

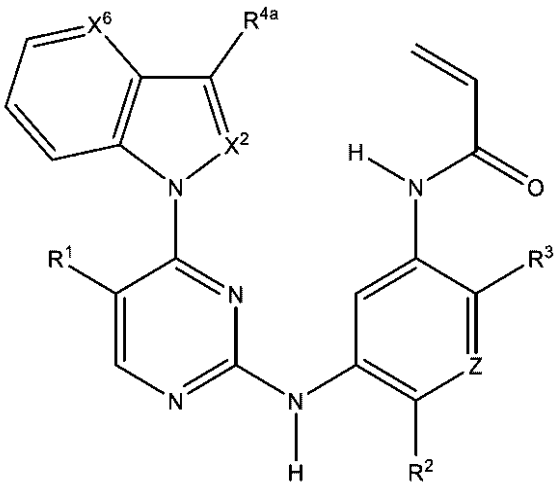
【０２８３】

式（ＩＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、ＺはＮであり、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、またはシクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【０２８４】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＩＶＢ）：

【化１５６】



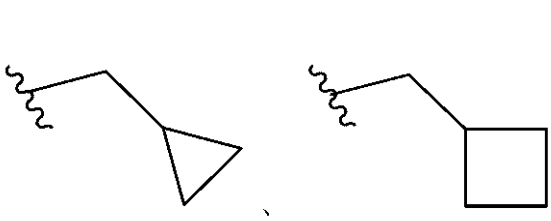
（ＩＶＢ）、

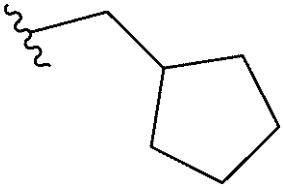
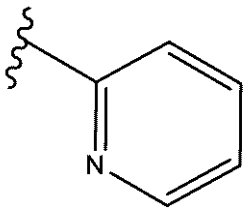
（式中、
Ｘ^{2}は、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、またはＮであり、
Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、－ＣＦ$_3$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4a}は独立して、シアノ、－Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1～6}$アシル－、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^9、－ＮＲ^{8}Ｒ^9、Ｃ$_{1～6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1～3}$アルキル）ＳＯ$_2$ＮＨ－、（Ｃ$_{1～6}$アルキル）ＳＯ$_2$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_2$－であり、

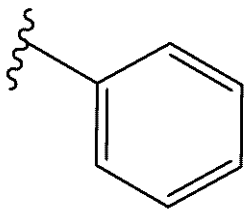
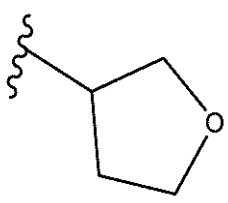
R^7は、－ＯＨまたは－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、もしくは単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2～6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、
ｑ＝２、３、または４である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

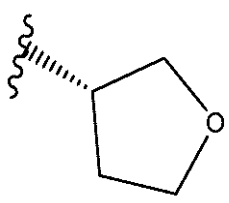
【０２８５】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、またはＮであり、
X^6は、ＣＨ、ＣＣＨ$_3$、またはＮであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
R^{4a}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、

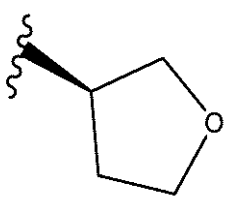
【化１５７】


、

、

、


、

、


、


、もしくは


であり、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０２８６】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^2は、ＣＨまたはNであり、

X^6は、ＣＨまたはNであり、

Ｚは、ＣＨまたはNであり、

R^1は、水素であり、

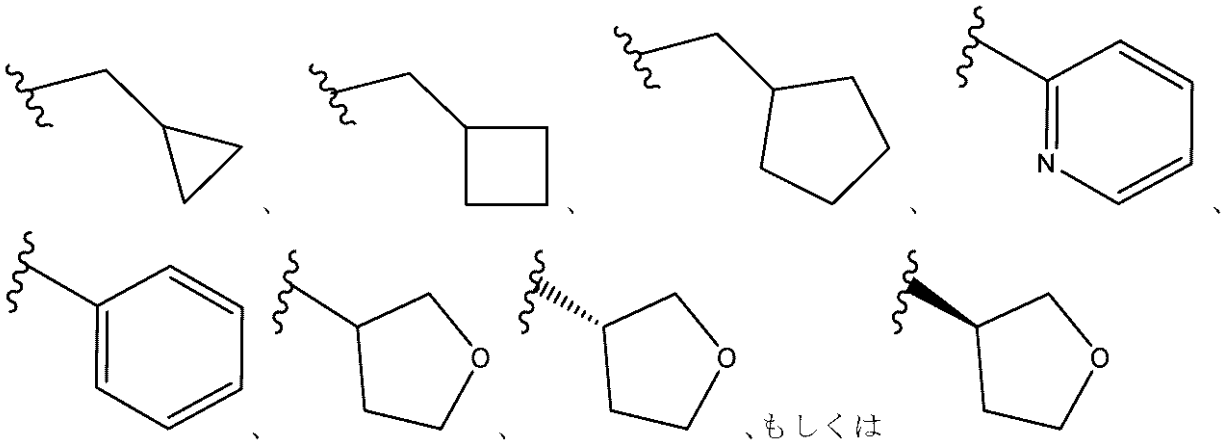
R^2は、－OCH_2CHF_2、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化１５８】



、もしくは

であり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０２８７】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^2は、Nであり、

X^6は、ＣＨ、CCH_3、またはNであり、

Ｚは、ＣＨまたはNであり、

R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、

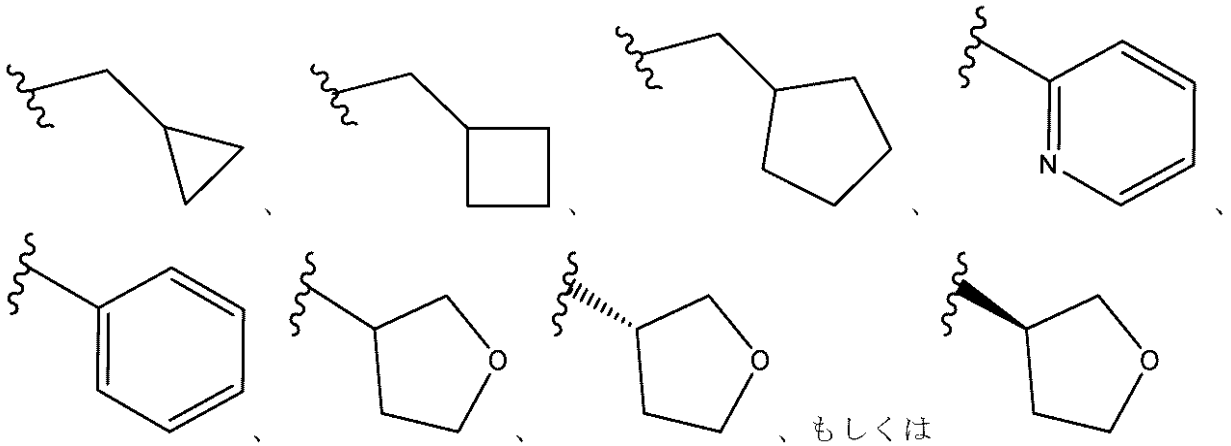
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化１５９】



であり、あるいは

代わりに、Ｒ[8]及びＲ[9]は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ[10]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、あるいは

代わりに、２つのＲ[10]であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ[10]は、Ｏ、Ｓ、またはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０２８８】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｘ[2]は、Ｎであり、

Ｘ[6]は、ＣＨまたはＮであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ[1]は、水素であり、

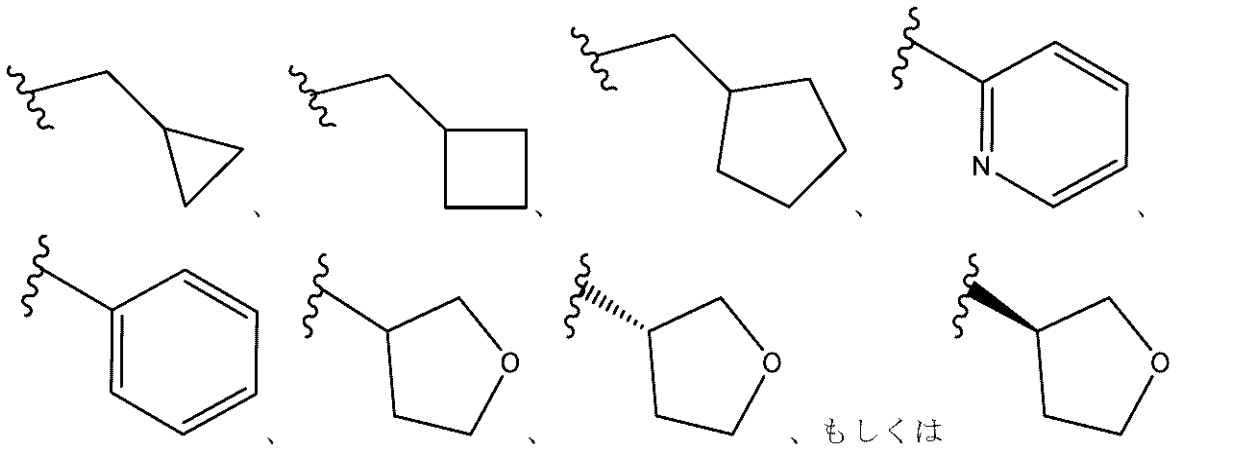
Ｒ[2]は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ[3]は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＲ[10]Ｒ[10]であり、

Ｒ[4a]は、－ＮＲ[8]Ｒ[9]であり、

Ｒ[8]及びＲ[9]は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、

【化１６０】



であり、または

代わりに、Ｒ[8]及びＲ[9]は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ[11]から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素

環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０２８９】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、NまたはCHであり、
X^6は、CHであり、
Zは、CHであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－CH_2OH、－$CH(OH)(CH_3)$、－$C(OH)(CH_3)_2$、－$CH(OH)(CH_2CH_3)$、－$C(OH)(CH_2CH_3)_2$、または－$C(OH)(CH_3)(CH_2CH_3)$であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０２９０】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、NまたはCHであり、
X^6は、CHであり、
Zは、CHであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－CH_2OH、－$CH(OH)(CH_3)$、または－$C(OH)(CH_3)_2$であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０２９１】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、NまたはCHであり、
X^6は、CH、CCH_3、またはNであり、
Zは、CHであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－C（＝O）NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。
【０２９２】
式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^2は、NまたはCHであり、
X^6は、NまたはCHであり、
Zは、CHであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－C（＝O）NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

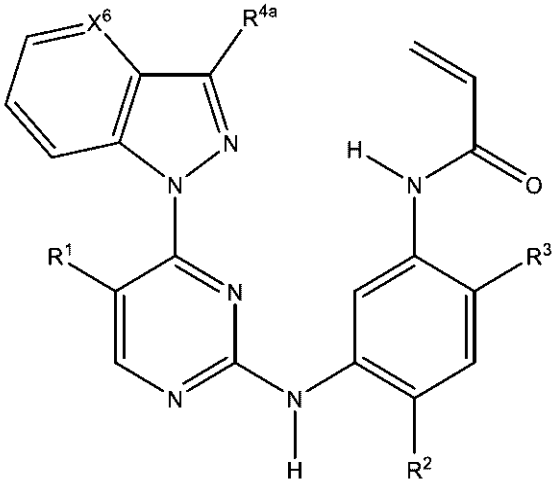
【０２９３】

式（ＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシである。

【０２９４】

一実施形態では、本開示の化合物は、式（ＶＢ）：

【化１６１】



（ＶＢ）、

（式中、
X^6は、CR^4またはNであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、
R^4は、H、シアノ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4a}は、シアノ、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、－C（＝O）NR^8R^9、－$CH_2NR^8R^9$、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、（$C_{1\sim3}$アルキル）SO_2NH－、（$C_{1\sim6}$アルキル）SO_2－、またはR^7SO_2－であり、
R^7は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、シクロプロピル、単環式もしくは二環式$C_{4\sim8}$シクロアルキル、－（$C_{1\sim3}$アルキル）－（$C_{3\sim8}$シクロアルキル）、C_1～C_6アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０２９５】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^6は、ＣＨ、CCH_3、またはＮであり、

R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、

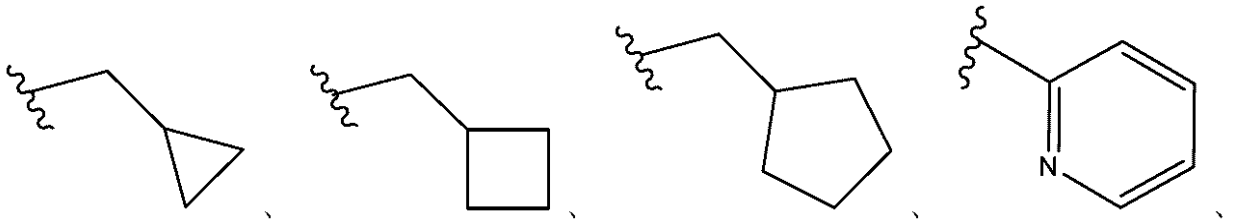
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

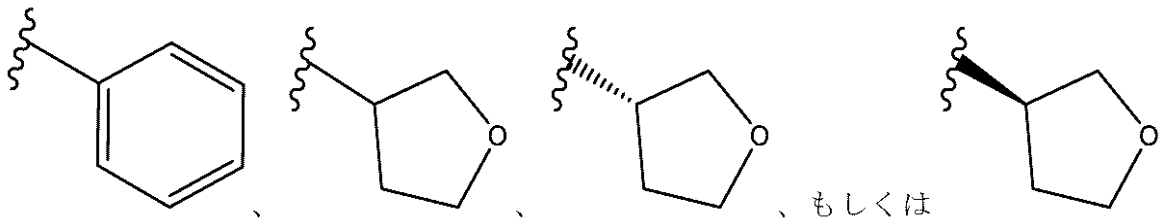
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化１６２】



【化１６３】



であり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０２９６】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、

X^6は、ＣＨまたはＮであり、

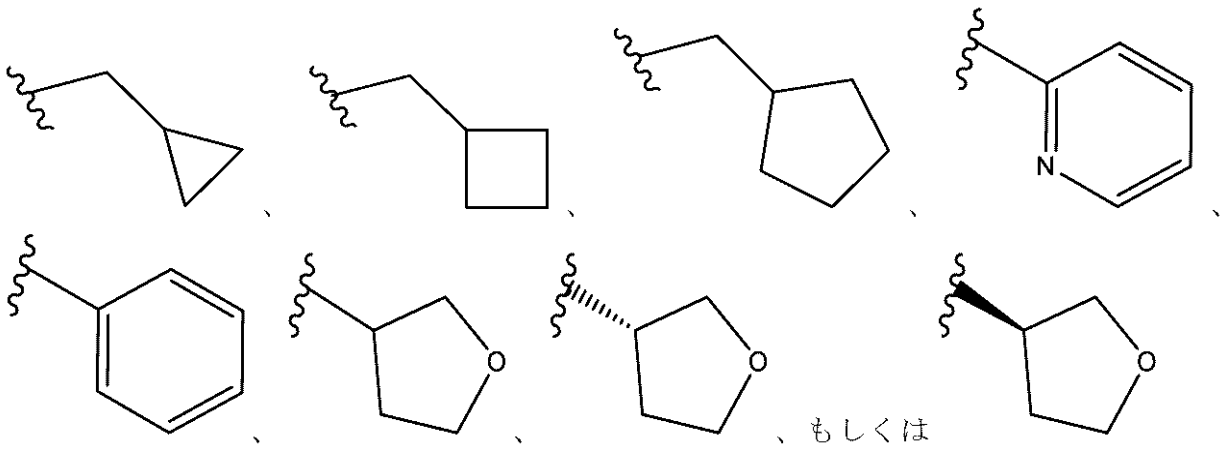
R^1は、水素であり、

R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化１６４】

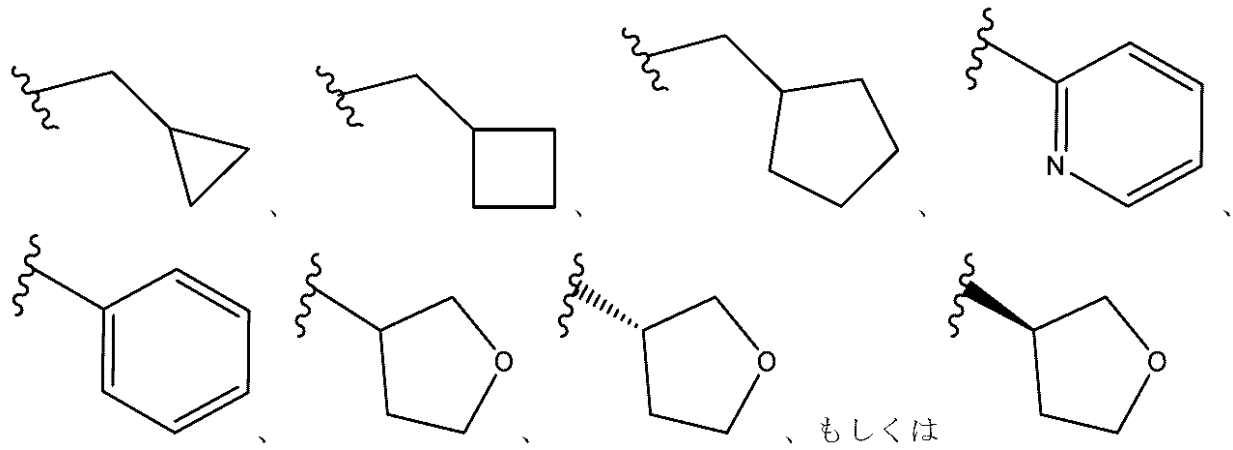


であり、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０２９７】

式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、CHであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、－C（＝O）CH_3、－C（＝O）CH_2CH_3、－C（＝O）$CH(CH_3)_2$、

【化１６５】



であり、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、2つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の2つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも1つの他のヘテロ原子を含有する5～6員複素環式環を形成する。

【0298】

式（VB）の化合物の一実施形態では、

X^6は、CHであり、

R^1は、水素であり、

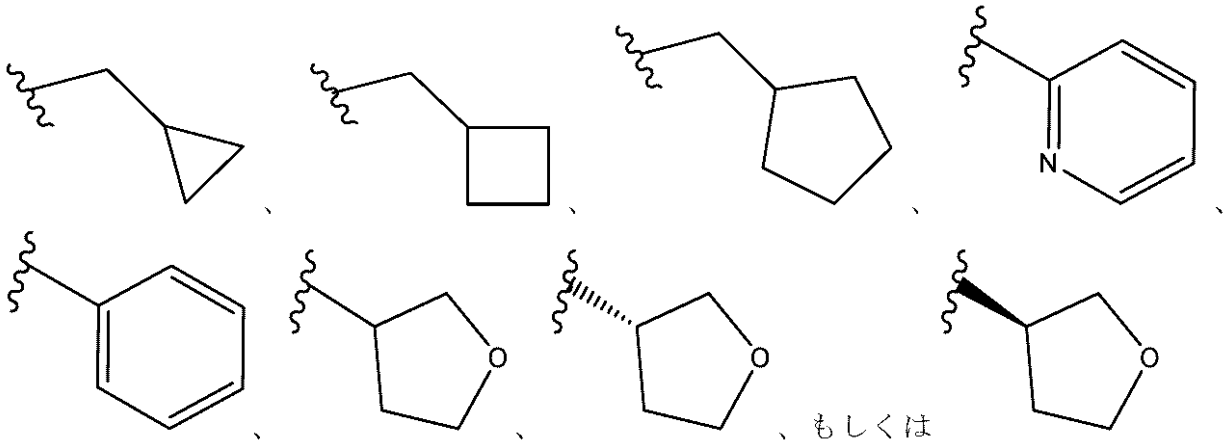
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_3$、$-C(=O)CH_2CH_3$、$-C(=O)CH(CH_3)_2$、

【化166】



であり、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも1つの他のヘテロ原子を含有する5～6員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【0299】

式（VB）の化合物の一実施形態では、

X^6は、Nであり、

R^1は、水素であり、

R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、

R^8及びR^9は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

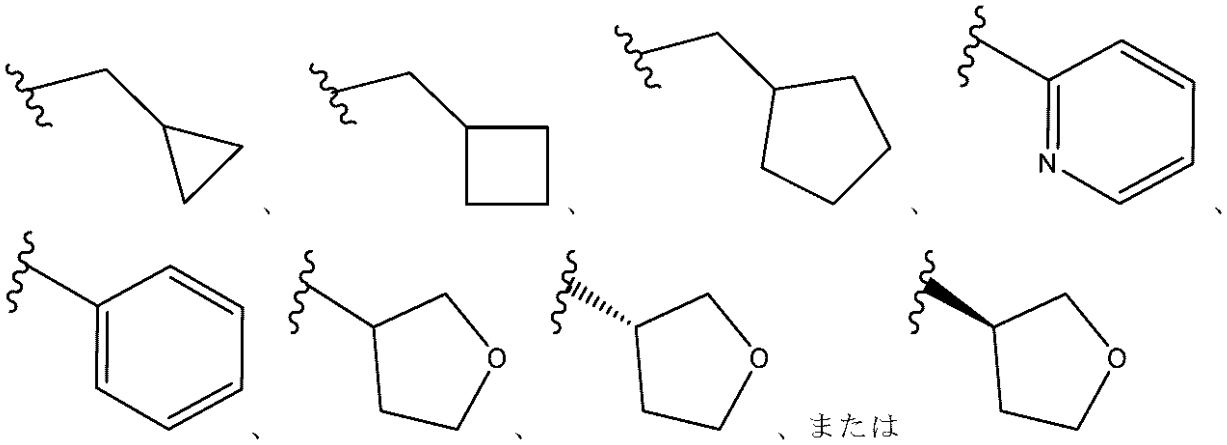
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも1つの他のヘテロ原子を含有する5～6員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、H、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、2つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の2つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも1つの他のヘテロ原子

を含有する５～６員複素環式環を形成する。
【０３００】
式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、Ｎであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-NR^8R^9$であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３０１】
式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-CH_2OH$、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_3）、－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）$_2$、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_2CH_3）、－Ｃ（ＯＨ）（CH_2CH_3）$_2$、または－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）（CH_2CH_3）であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３０２】
式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、$-CH_2OH$、－ＣＨ（ＯＨ）（CH_3）、または－Ｃ（ＯＨ）（CH_3）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３０３】
式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、メトキシ、$-OCD_3$、またはエトキシである。
【０３０４】
式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(R^{10})_2$である。別の実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。
【０３０５】
式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、またはイソプロピルである。
【０３０６】
式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、$-NR^8R^9$または－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9である。別の実施形態では、R^{4a}は、$-C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキルである。
【０３０７】
式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、イソプロピル、シクロプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（CH_3）$_2$、

【化１６７】



である。

【０３０８】

別の実施形態では、R^8及びR^9は独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

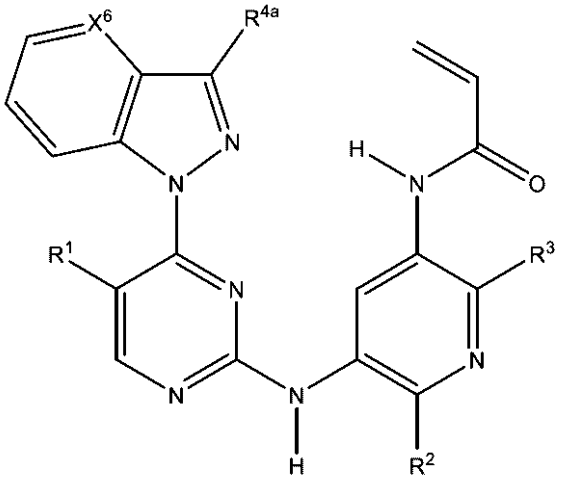
【０３０９】

式（ＩＶＢ）または式（ＶＢ）の化合物の一実施形態では、X^6は、Ｎ、ＣＨ、またはＣ（CH_3）である。

【０３１０】

本開示の一実施形態は、式（ＶＩＢ）：

【化１６８】



（ＶＩＢ）、

（式中、

X^6は、CR^4またはＮであり、

R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、

R^4は、Ｈ、CH_3、CH_2CH_3、またはイソプロピルであり、

R^{4a}は、シアノ、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、（$C_{1\sim3}$アルキル）SO_2NH－、またはR^7SO_2－であり、

R^7は、－NR^8R^9であり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル

、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、$C_{1}\sim C_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、もしくは単環式ヘテロシクリルであり、R^{8}及びR^{9}は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または

代わりに、R^{8}及びR^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、またはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_{3}$、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、あるいは

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_{1}\sim C_{6}$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３１１】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、

X^{6}は、ＣＨ、CCH_{3}、またはＮであり、

R^{1}は、水素、メチル、またはクロロであり、

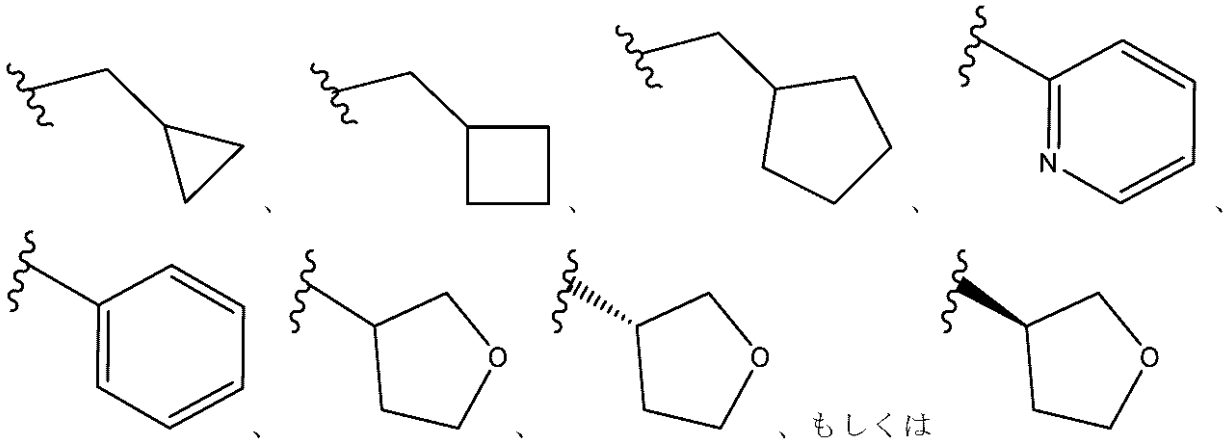
R^{2}は、$-OCF_{3}$、$-OCHF_{2}$、$-OCH_{2}CHF_{2}$、$-OCH_{2}CF_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^{3}は、$-N(CH_{3})CH_{2}CH_{2}NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、$-NR^{8}R^{9}$であり、

R^{8}及びR^{9}は独立して、Ｈ、$-CD_{3}$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-C(=O)CH_{3}$、$-C(=O)CH_{2}CH_{3}$、$-C(=O)CH(CH_{3})_{2}$、

【化１６９】



であり、または

代わりに、R^{8}及びR^{9}は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_{3}$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０３１２】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３１３】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、イソプロピル、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、もしくは－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、
または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、
または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０３１４】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３１５】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、またはエトキシである。

【０３１６】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。

【０３１７】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはイソプロピルである。

【０３１８】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、－ＮR^8R^9である。

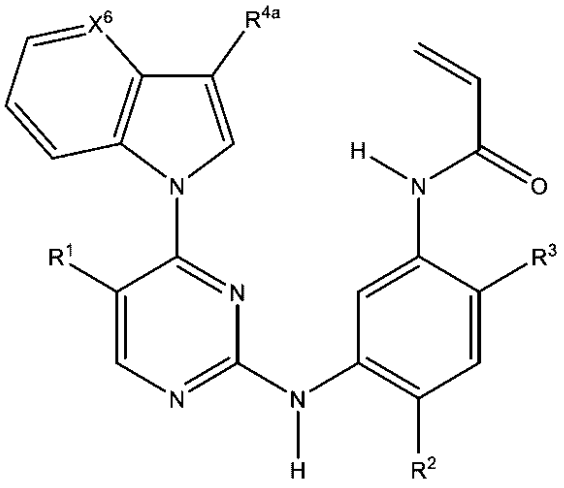
【０３１９】

式（ＶＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＤ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【０３２０】

本開示の一実施形態は、式（ＶＩＩＢ）：

【化１７０】



（ＶＩＩＢ）

（式中、

Ｘ^{6}は、ＣＲ^{4}またはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、

Ｒ^{4a}は、シアノ、ハロ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、ピラゾール、１２３－トリアゾール、テトラゾール、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－Ｎ（Ｒ^{10}）－、（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、Ｒ^{10}ＳＯ$_{2}$－、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、

Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３２１】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３２２】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３２３】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、R^7ＳＯ$_2$－であり、
R^7は、－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

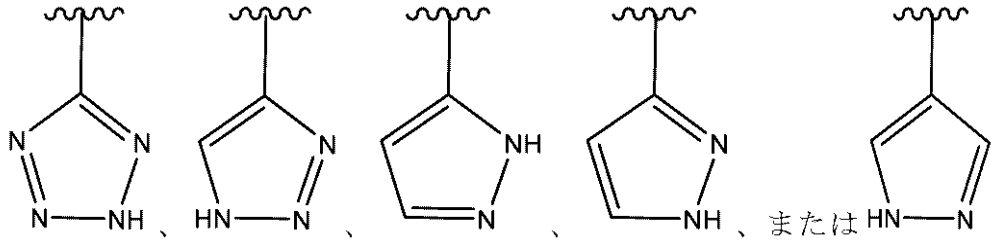
【０３２４】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ$R^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、R^7ＳＯ$_2$－であり、
R^7は、－ＮR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

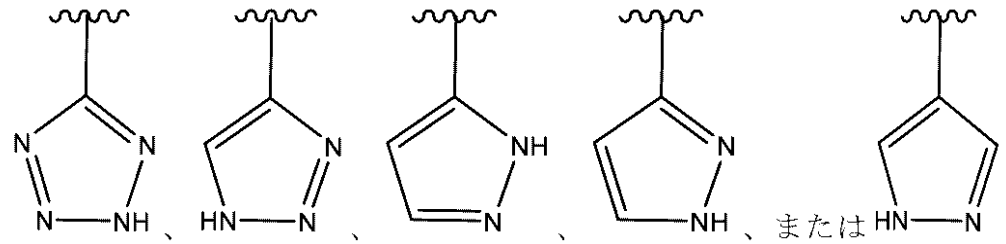
【０３２５】

式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、Ｎ、ＣＨ、またはＣＣＨ$_3$であり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロ

プロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、
【化１７１】



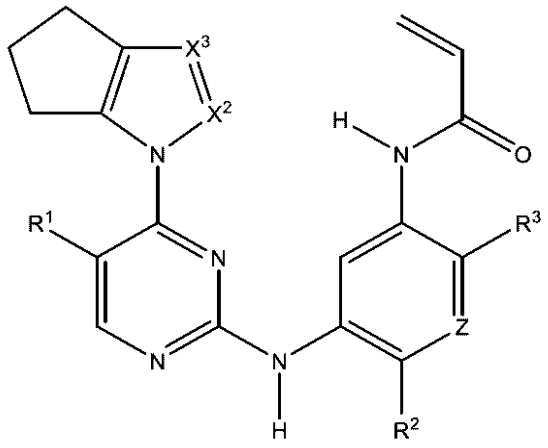
であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３２６】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
X^6は、ＮまたはＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^3は、Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、
【化１７２】



であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３２７】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシである。
【０３２８】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。
【０３２９】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。
【０３３０】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、－NR^8R^9、またはR^7SO_2－である。別の実施形態では、R^{4a}は、シアノ、ハロ、$C_{1\sim6}$アシル－、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルである。一部の実施形態では、R^{4a}は、－Ｃ（＝Ｏ）CH_3、－Ｃ（＝Ｏ）CH_2CH_3、または－Ｃ（＝Ｏ）$CH(CH_3)_2$である。
【０３３１】
式（ＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０３３２】

本開示の一実施形態は、式（ＶＩＩＩＢ）：

【化１７３】



（ＶＩＩＩＢ）、

（式中、

X^2及びX^3は、それぞれ独立してCR^4またはＮであり、X^2及びX^3の一方は、Ｎであり、他方は、CR^4であり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、Ｏ（CH_2）$_pR^7$、Ｎ（R^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_p$Ｃ（＝Ｏ）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^7は、ＯＨ、NR^8R^9、Ｏ（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

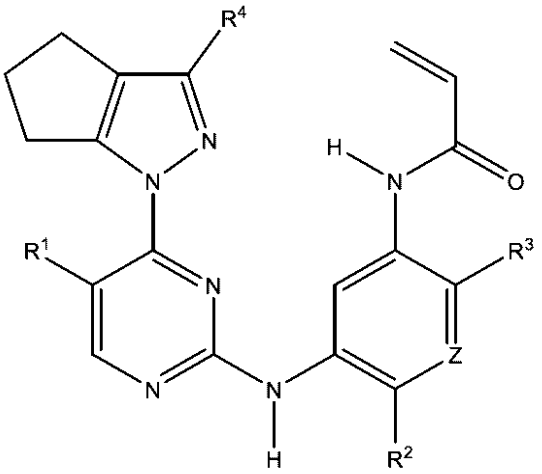
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコ

キシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、かつ
ｘ＝０、１、または２である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３３３】

本開示の一実施形態は、式（ＩＸＢ）：

【化１７４】



（ＩＸＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、
R^4は、Ｈ、シアノ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－Ｎ（R^{10}）－、（$C_{1\sim3}$アルキル）SO_2NH－、またはR^7SO_2－であり、
R^7は、－NR^8R^9であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、$C_1\sim C_6$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環を形成し、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1～6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1～C_6$アルキルである）
化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３３４】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｚは、ＣＨである。

【０３３５】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。

【０３３６】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

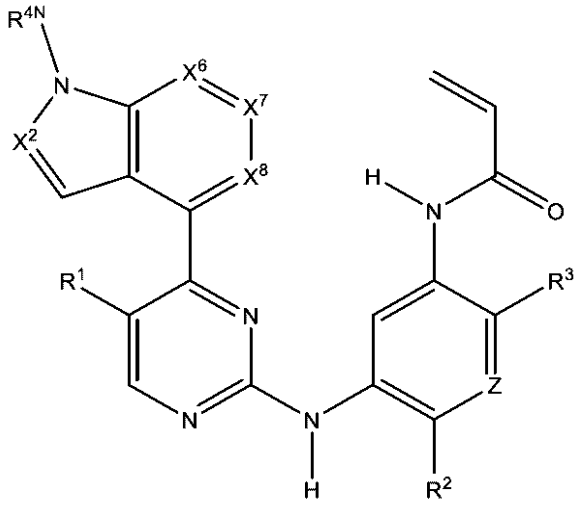
【０３３７】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。

【０３３８】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^4は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、－NR^8R^9、またはR^7SO_2－である。

【０３３９】
式（ＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は、独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【０３４０】
本開示の一実施形態は、式（ＸＩＩＩＢ）：

【化１７５】



（ＸＩＩＩＢ）、

（式中、
X^2、X^6、X^7、及びX^8のそれぞれは独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^6、X^7、及びX^8のうちの多くとも２つは、Ｎであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、CHO、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、CONHMe、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

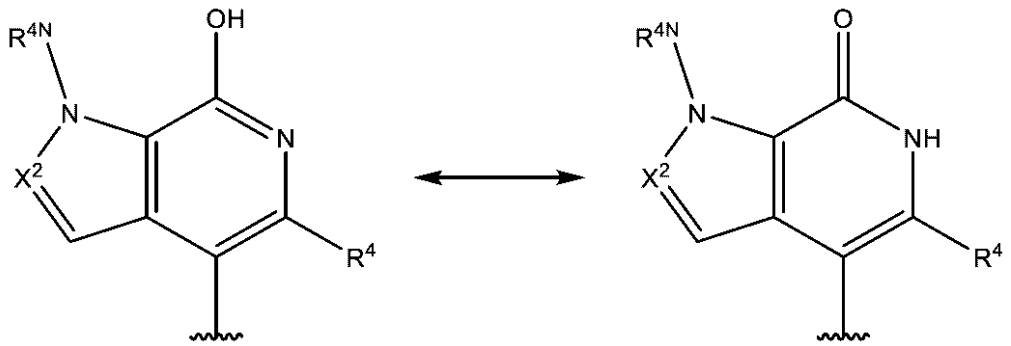
R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、O（CH_2）$_pR^7$、N（R^{10}）C（＝O）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、

各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_pC$（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、－OCD_3、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^{4N}は、H、－CD_3、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、

X^6がC－OHであり、X^7がNであり、かつX^8がCR^4である時、X^2を含有する二環式環は、

【化１７６】



の間で互変異性化することができ、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

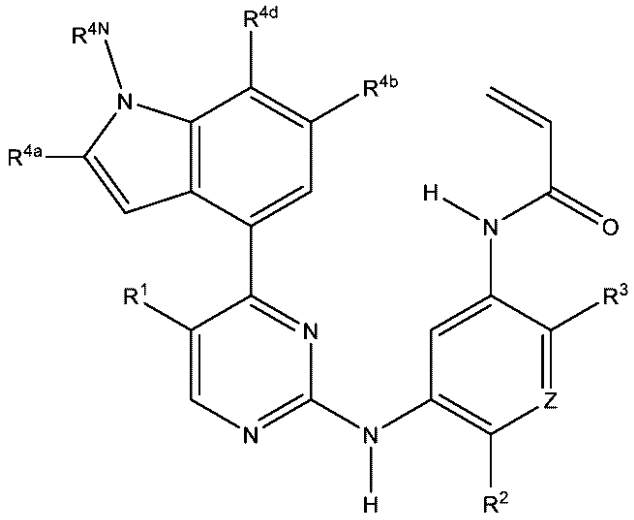
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、C

$_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、かつ
ｘ＝０、１、または２である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３４１】

本開示の一実施形態は、式（ＸＩＶＢ）：

【化１７７】



（ＸＩＶＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、シアノ、ハロ、$-C_{1\sim6}$アルキル、または$-C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4b}及びR^{4d}の一方は、$-C(=O)NR^8R^9$または$-NR^8R^9$であり、他方は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、$-C_{1\sim6}$アルキル、または$-CD_3$であり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、$C_1\sim C_6$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２

つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３４２】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素、メチル、またはクロロであり、
R^2は、$-OCH_2CHF_2$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または$-CF_3$であり、
R^{4b}は、$-C(=O)NR^8R^9$であり、
R^{4d}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０３４３】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素またはクロロであり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または$-CF_3$であり、
R^{4b}は、$-C(=O)NR^8R^9$であり、
R^{4d}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３４４】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または$-CF_3$であり、
R^{4d}は、$-C(=O)NR^8R^9$であり、
R^{4b}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３４５】

式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または$-CF_3$であり、
R^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9であり、
R^{4b}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、$-CD_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

【０３４６】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、$-OCD_3$、またはエトキシである。

【０３４７】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。

【０３４８】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、またはイソプロピルである。

【０３４９】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、Ｈ、または$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$である。

【０３５０】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、Ｈ、$-CH_3$、またはハロである。

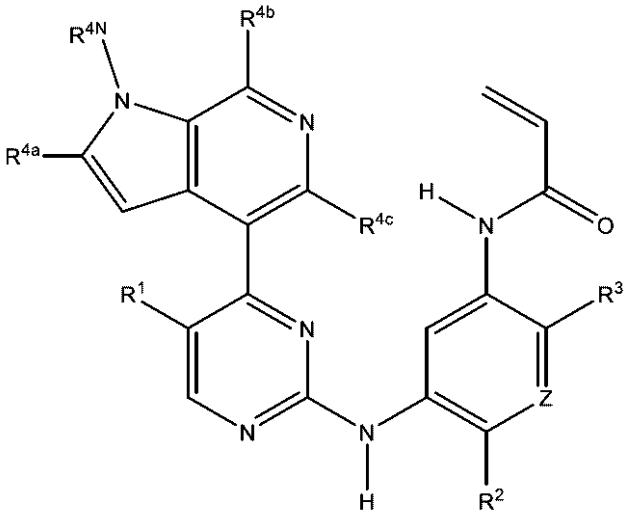
【０３５１】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9または$-NR^8R^9$であり、R^{4d}は、Ｈである。

【０３５２】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9または$-NR^8R^9$であり、R^{4b}は、Ｈである。

【０３５３】
式（ＸＩＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CH_3$、$-CD_3$、$-CH_2CH_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【０３５４】
本開示の一実施形態は、式（ＸＶＢ）：

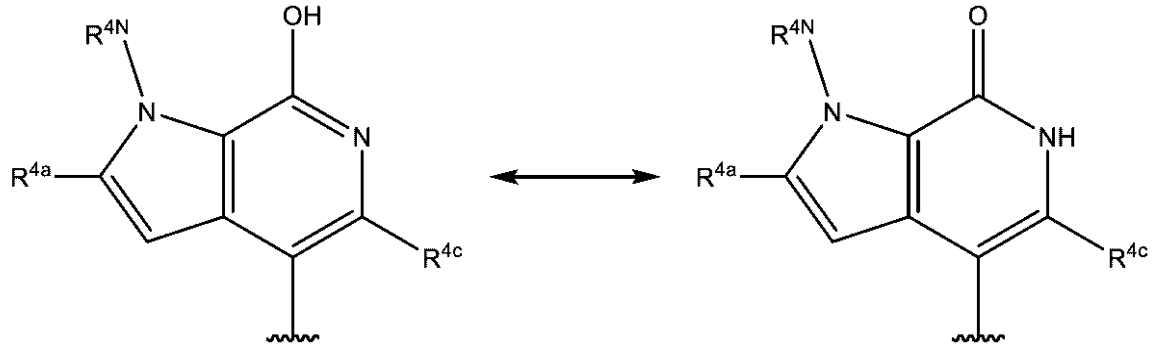
【化１７８】



（ＸＶＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、
Ｒ^{4a}は、Ｈ、シアノ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
Ｒ^{4b}は、水素、ヒドロキシル、－ＯＣＤ$_{3}$、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{4c}は、Ｈであり、
Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、または－ＣＤ$_{3}$であり、
Ｒ^{4b}が－ＯＨである時、二環式環は、

【化１７９】



の間で互変異性化することができ、
Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、
Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子

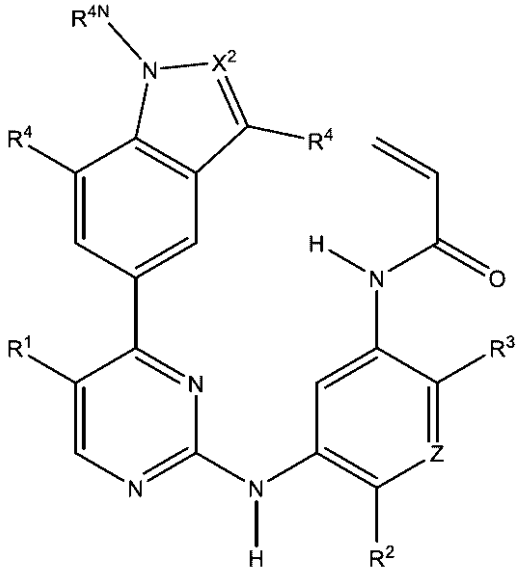
を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。
【０３５５】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCH_2CHF_2、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4b}は、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、または－NR^8R^9であり、
R^{4c}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Ｈ、メチル、またはエチルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３５６】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4b}は、－OCD_3、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシであり、
R^{4c}は、Ｈであり、
R^{4N}は、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３５７】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、－OCH_2CHF_2、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。
【０３５８】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）$CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。
【０３５９】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。
【０３６０】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。
【０３６１】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、Ｈ、－CH_3、またはハロである。
【０３６２】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、Ｈ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、R^{4c}は、Ｈである。
【０３６３】
式（ＸＶＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CH_3、－

CD_3、$-CH_2CH_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。

【０３６４】

本開示の一実施形態は、式（ＸＶＩＢ）：

【化１８０】



（ＸＶＩＢ）、

（式中、

X^2は、CR^4またはＮであり、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、$-OCF_3$、$-OCH_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、

R^2は、$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCF_2CF_3$、$-OCH_2CHF_2$、$-OCH_2CF_3$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、$-OCD_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル$-NR^{10}R^{10}$、$N(R^{10})C_{2\sim6}$アルキル$-R^7$、$O(CH_2)_pR^7$、$N(R^{10})C(=O)(CH_2)_pR^7$、または$R^7$であり、

各R^4は独立して、Ｈ、シアノ、ハロ、$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ$-C_{1\sim6}$アルキル、$-C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$R^8R^9N-C_{1\sim6}$アルキル−、$-C_{2\sim6}$アルケニル、$-C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル−、$R^7-(CH_2)_pC(=O)-$、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$-C(=O)-$、カルボキシ、$-C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、$-C(=O)NR^8R^9$、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、$-NR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アシル$-N(R^{10})-$、R^7SO_2-であり、

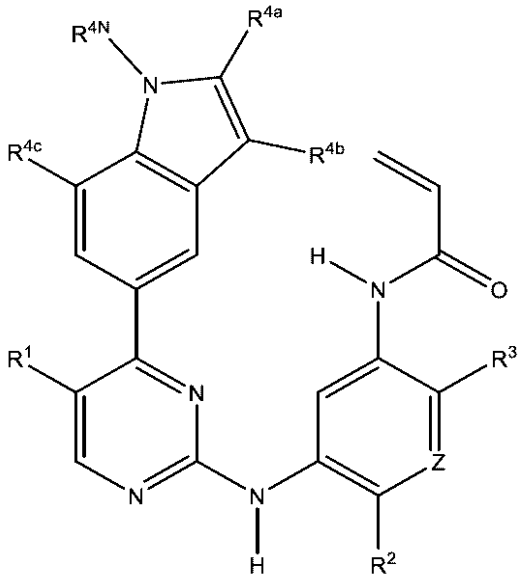
R^{4N}は、Ｈ、$-CD_3$、$-C_{1\sim6}$アルキル、または$-C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、

R^7は、ＯＨ、NR^8R^9、$O(CH_2)_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、Ｈ、$-CD_3$、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、$C_1\sim C_6$アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル$-C_1\sim C_6$アルキル−、$C_6\sim C_{12}$アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロ

から選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているＮ原子と共に、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－CD_3、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{2～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{2～6}$アルキル－NR^8R^9であり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1～C_6$アルキルであり、
ｐ＝０、１、２、３、または４であり、
ｑ＝２、３、または４であり、
ｘ＝０、１、または２である）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３６５】
本開示の一実施形態は、式（ＸＶＩＩＢ）：
【化１８１】



（ＸＶＩＩＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2～6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－$C_{1\sim6}$ハロアルキルであり、
R^{4c}は、シアノ、－C（＝O）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、
R^{4N}は、H、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－CD_3であり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル－（$C_{1\sim3}$アルキル）－、C_1～C_6アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、もしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、
各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるC_1～C_6アルキルである）
の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３６６】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、－OCH_2CHF_2、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4c}は、シアノまたは－C（＝O）NR^8R^9であり、
R^{4N}は、H、－CD_3、メチル、またはエチルであり、
R^8及びR^9は独立して、Hまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または
代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０３６７】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^1は、水素であり、
R^2は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、－N（CH_3）$CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}及びR^{4b}はそれぞれ独立して、H、クロロ、メチル、または－CF_3であり、
R^{4c}は、シアノまたは－C（＝O）NR^8R^9であり、
R^{4N}は、H、－CD_3、メチル、またはエチルであり、
R^8及びR^9は独立して、Hまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。

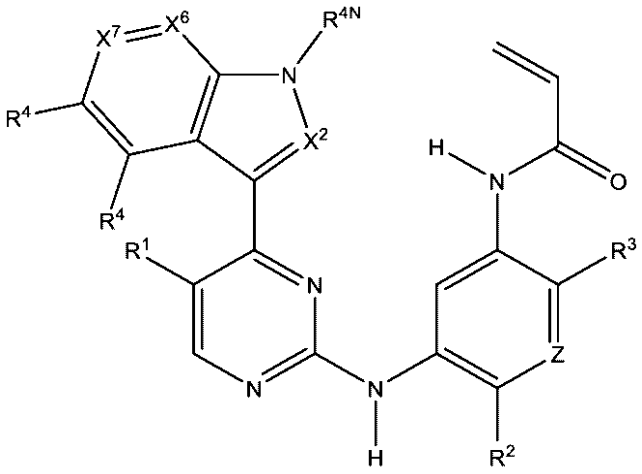
【０３６８】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。

【０３６９】

式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－N（CH_3）CH_2CH_2N

（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０３７０】
式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{10}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはイソプロピルである。
【０３７１】
式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4N}は、Ｈ、または－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。
【０３７２】
式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4a}及びＲ^{4b}はそれぞれ、Ｈ、－ＣＨ$_3$、またはハロである。
【０３７３】
式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{4c}は、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^9、または－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}である。
【０３７４】
式（ＸＶＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０３７５】
本開示の一実施形態は、式（ＸＶＩＩＩＢ）：
【化１８２】



（ＸＶＩＩＩＢ）、

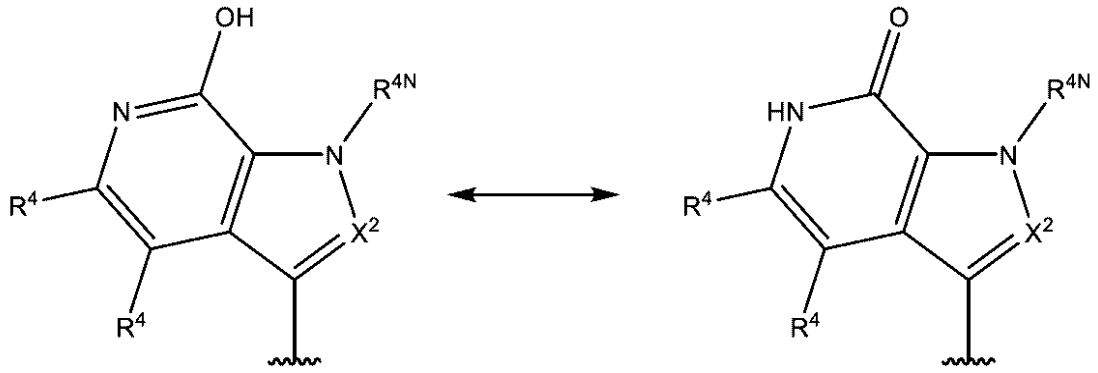
（式中、
Ｘ^2、Ｘ^6、及びＸ^{7}はそれぞれ独立して、ＣＲ^{4}またはＮであり、Ｘ^2、Ｘ^6、及びＸ^{7}のうちの多くとも２つは、Ｎであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
Ｒ^{1}は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、エテニル、エチニル、ＣＦ$_3$、ＣＨＦ$_2$、ＣＨＯ、ＣＨ$_2$ＯＨ、ＣＯＮＨ$_2$、ＣＯ$_2$Ｍｅ、ＣＯＮＨＭｅ、ＣＯＮＭｅ$_2$、及びシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_3$、－ＯＣＨＦ$_2$、－ＯＣＦ$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＦ$_3$、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2\sim6}$アルキル－Ｒ^7、Ｏ（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ^7、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ（＝Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ^7、またはＲ^{7}であり、
各Ｒ^{4}は独立して、Ｈ、シアノ、ニトロ、ハロ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、－Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、Ｒ^{8}Ｒ^{9}Ｎ－Ｃ$_{1\sim6}$アルキル－、－Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、－Ｃ$_{2\sim6}$アルキニル、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、Ｒ^7－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｃ（＝Ｏ）－、Ｃ$_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－Ｃ（＝Ｏ）－、カ

ルボキシ、－$C_{1～6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1～6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1～6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、

R^{4N}は、H、－CD_3、－$C_{1～6}$アルキル、－$C_{1～6}$ハロアルキル、または－CH_2C（＝O）NR^8R^9であり、

X^6がC－OHであり、かつX^7がNである時、X^2を含有する二環式環は、

【化１８３】



の間で互変異性化することができ、

R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1～6}$アルコキシ、または$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシであり、

R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$アルケニル、$C_{3～6}$アルキニル、$C_{3～8}$シクロアルキル、$C_{3～8}$シクロアルケニル、$C_{1～C_6}$アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－$C_{1～C_6}$アルキル－、$C_{6～C_{12}}$アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、あるいは

代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{1～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1～6}$アルキル、$C_{3～6}$シクロアルキル、$C_{2～6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～6}$アルコキシ－$C_{1～6}$アルキル、もしくは$C_{2～6}$アルキル－NR^8R^9であり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_{1～C_6}$アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

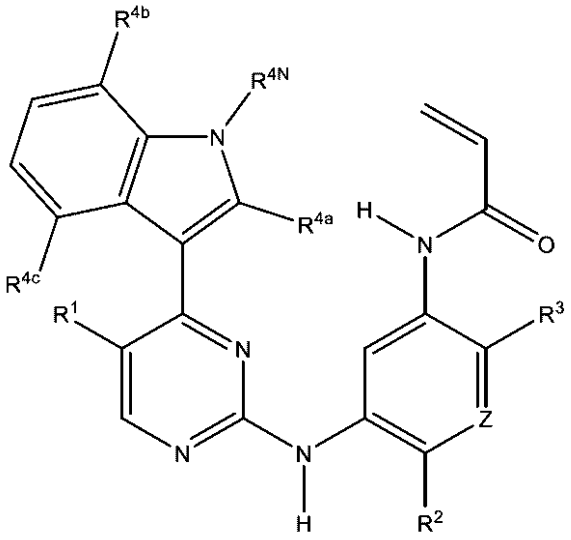
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３７６】

本開示の一実施形態は、式（ＸＩＸＢ）：

【化１８４】



（ＸＩＸＢ）、

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、ＣＦ$_{3}$、またはシアノから選択され、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、Ｎ（Ｒ^{10}）Ｃ$_{2～6}$アルキル－ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

Ｒ^{4a}は、Ｈ、ハロ、または－Ｃ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{4b}は、Ｈ、ハロ、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、またはＲ^{7}ＳＯ$_{2}$－であり、

Ｒ^{4c}は、Ｈ、ハロ、メチル、エチルまたはシアノであり、

Ｒ^{4N}は、Ｈ、－Ｃ$_{1～6}$アルキル、－ＣＨ$_{2}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{8}Ｒ^{9}、または－ＣＤ$_{3}$であり、

Ｒ^{4a}、Ｒ^{4b}またはＲ^{4c}のうちの少なくとも１つは、Ｈではなく、

Ｒ^{7}は、－ＮＲ^{8}Ｒ^{9}であり、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3～8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、Ｃ$_{1～}$Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1～6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

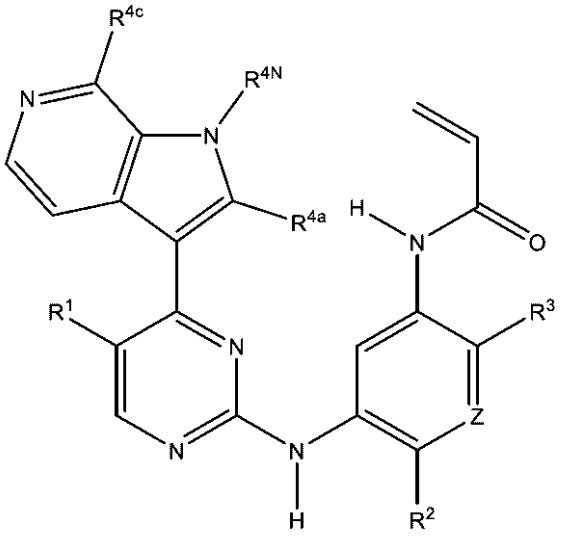
各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1～}$Ｃ$_{6}$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３７７】

式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、Ｒ^{2}は、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、メトキシ、－ＯＣＤ$_{3}$、またはエトキシである。

【０３７８】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－Ｎ（CH_3）CH_2CH_2N（CH_3）$_2$である。
【０３７９】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。
【０３８０】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、Ｈ、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。
【０３８１】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、Ｈ、－CH_3、またはハロである。
【０３８２】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、－NR^8R^9、R^7SO_2－、－$C_{1\sim6}$アルキル、またはシアノであり、R^{4c}は、Ｈである。別の実施形態では、R^{4c}は、メチル、エチル、またはハロであり、R^{4b}は、Ｈである。
【０３８３】
式（ＸＩＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、Ｈ、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０３８４】
本開示の一実施形態は、式（ＸＸＢ）：
【化１８５】

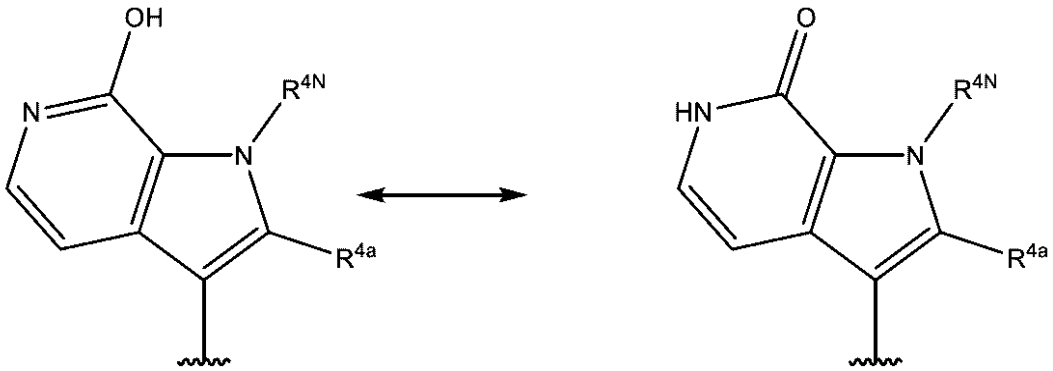


（ＸＸＢ）、

（式中、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^3は、Ｎ（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、
R^{4a}は、Ｈ、ハロ、または－$C_{1\sim6}$アルキルであり、
R^{4c}は、Ｈ、ハロ、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、シアノ、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、
R^{4N}は、Ｈ、－$C_{1\sim6}$アルキル、または－CD_3であり、

R^{4c}が－ＯＨである時、二環式環は、

【化１８６】



の間で互変異性化することができ、

R^{8}及びR^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1\sim6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、R^{8}及びR^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1\sim6}$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３８５】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｚは、ＣＨであり、

R^{1}は、水素であり、

R^{2}は、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^{3}は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、Ｈであり、

R^{4c}は、－ＯＣＤ$_3$、メトキシ、エトキシ、または$-NR^{8}R^{9}$であり、

R^{4N}は、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、

R^{8}及びR^{9}は独立して、Ｈまたはメチルであり、

各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、もしくはイソプロピルであり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのR^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成する。

【０３８６】

式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｚは、ＣＨであり、

R^{1}は、水素であり、

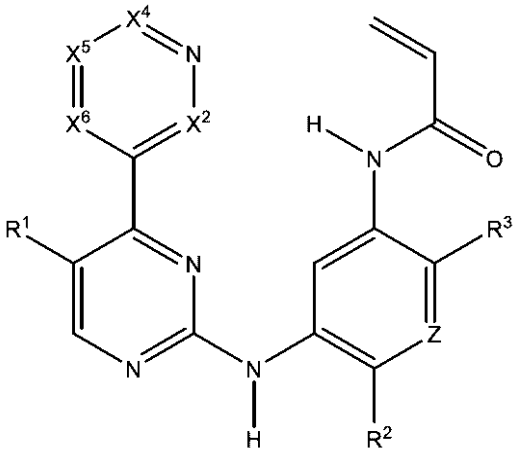
R^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^{3}は、$-N(CH_3)CH_2CH_2NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4a}は、Ｈであり、

R^{4c}は、－ＯＣＤ$_3$、メトキシ、エトキシ、または$-NR^{8}R^{9}$であり、

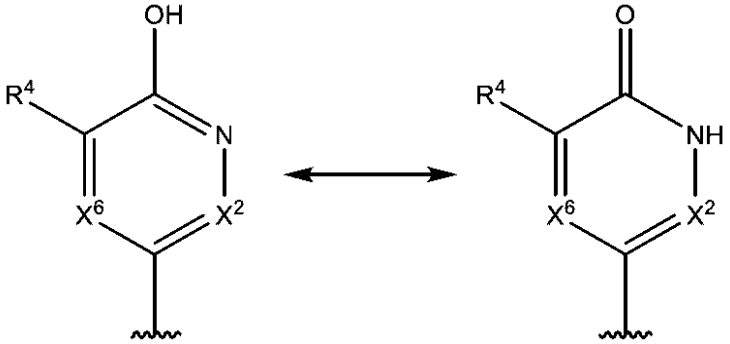
R^{4N}は、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^8及びR^9は独立して、Hまたはメチルであり、
各R^{10}は独立して、H、－CD_3、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３８７】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^2は、メトキシ、－OCD_3、またはエトキシである。
【０３８８】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^3は、－$N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$である。
【０３８９】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、またはイソプロピルである。
【０３９０】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4N}は、H、または－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3である。
【０３９１】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4a}は、H、－CH_3、またはハロである。
【０３９２】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4c}は、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、または－NR^8R^9である。
【０３９３】
式（ＸＸＢ）の化合物の一実施形態では、R^8及びR^9は独立して、H、－CH_3、－CD_3、－CH_2CH_3、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０３９４】
本開示の一実施形態は、式（ＸＸＩＢ）：
【化１８７】



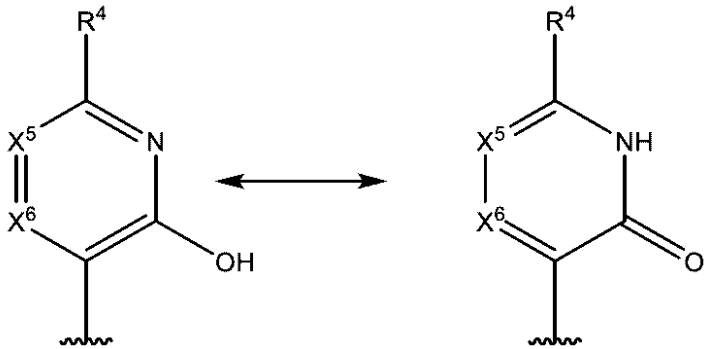
（ＸＸＩＢ）、

（式中、
X^2、X^4、X^5、及びX^6のそれぞれは独立して、CR^4またはＮであり、X^2、X^4、X^5、及びX^6のうちの多くとも２つは、Ｎであり、
Ｚは、ＣＨまたはＮであり、
R^1は独立して、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、ヒドロキシル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、－OCF_3、－OCH_2CF_3、－OCH_2CHF_2、エテニル、エチニル、CF_3、CHF_2、ＣＨＯ、CH_2OH、$CONH_2$、CO_2Me、ＣＯＮＨＭｅ、$CONMe_2$、及びシアノから選択され、
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロピル、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、ま

たはイソプロポキシであり、
R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－R^7、O（CH_2）$_pR^7$、N（R^{10}）C（＝O）（CH_2）$_pR^7$、またはR^7であり、
各R^4は独立して、H、シアノ、ニトロ、ハロ、－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ハロアルキル、カルボキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、－$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、R^8R^9N－$C_{1\sim6}$アルキル－、－$C_{2\sim6}$アルケニル、－$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アシル－、R^7－（CH_2）$_p$C（＝O）－、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル－C（＝O）－、カルボキシ、－$C_{1\sim6}$アルコキシカルボニル、－C（＝O）NR^8R^9、ヒドロキシル、アルコキシ、$C_{1\sim6}$アシルオキシ、－NR^8R^9、$C_{1\sim6}$アシル－N（R^{10}）－、R^7SO_2－であり、
X^5がCR^4であり、かつX^4がC－OHである時、X^2を含有する環は、
【化１８８】



の間で互変異性化することができ、
X^4がCR^4であり、かつX^2がC－OHである時、X^2を含有する環は、
【化１８９】



の間で互変異性化することができ、
R^7は、OH、NR^8R^9、O（CH_2）$_qNR^8R^9$、$C_{1\sim6}$アルコキシ、または$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシであり、
R^8及びR^9は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$アルケニル、$C_{3\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim8}$シクロアルキル、$C_{3\sim8}$シクロアルケニル、C_1～C_6アシル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル、４～１２員単環式または二環式ヘテロシクリル－C_1～C_6アルキル－、C_6～C_{12}アリール、５～１２員ヘテロアリールであり、R^8及びR^9は独立して、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、もしくはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、または
代わりに、R^8及びR^9は、それらが双方ともに結合しているN原子と共に、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する４～７員複素環式環、または縮合、架橋、もしくはスピロであり得、O、S（O）$_x$、またはNR^{11}から選択される多くとも２つの他のヘテロ原子を含有する７～１２員複素二環式環を形成

し、これらの複素環式環は、ヒドロキシル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルコキシ、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換され、

各R^{10}は独立して、H、－CD_3、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C_{2\sim6}$ヒドロキシアルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ－$C_{1\sim6}$アルキル、もしくは$C_{2\sim6}$アルキル－NR^8R^9であり、または

代わりに、２つのR^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じN原子上の２つのR^{10}は、O、S、もしくはNR^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各R^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換される$C_1\sim C_6$アルキルであり、

ｐ＝０、１、２、３、または４であり、

ｑ＝２、３、または４であり、

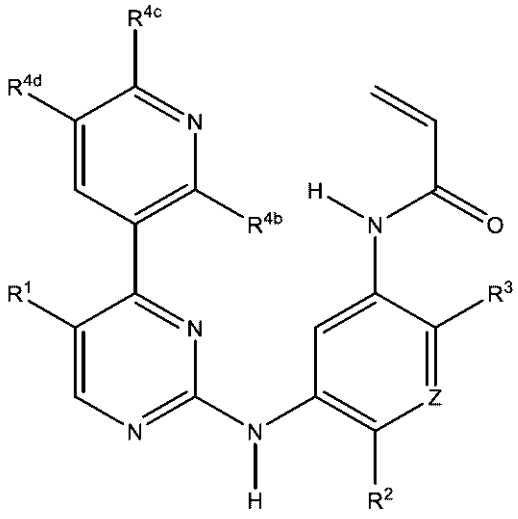
ｘ＝０、１、または２である）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３９５】

本開示の一実施形態は、式（ＸＸＩＩＢ）：

【化１９０】



（ＸＸＩＩＢ）、

（式中、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

R^1は、水素、メチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、CF_3、またはシアノから選択され、

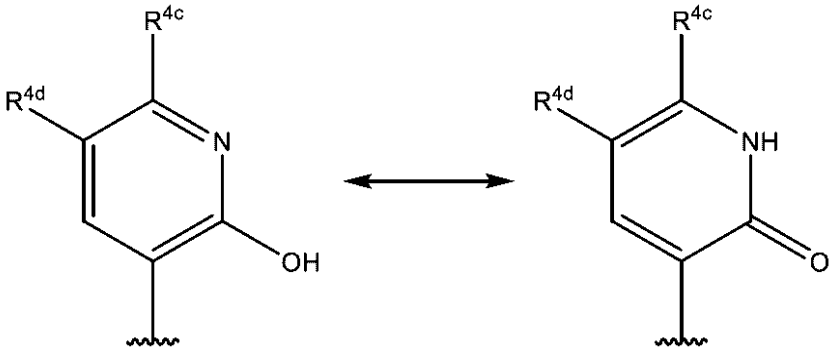
R^2は、－OCF_3、－$OCHF_2$、－OCF_2CF_3、－OCH_2CHF_2、－OCH_2CF_3、シクロプロポキシ、メトキシ、－OCD_3、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

R^3は、N（R^{10}）$C_{2\sim6}$アルキル－$NR^{10}R^{10}$であり、

R^{4b}、R^{4c}、及びR^{4d}はそれぞれ、H、ハロ、ヒドロキシル、－$C_{1\sim6}$アルキル、シアノ、$C_{1\sim6}$アシル－、－Ｃ（＝Ｏ）NR^8R^9、または－NR^8R^9であり、

R^{4b}がヒドロキシルである時、R^{4b}置換基を有するピリジン環は、

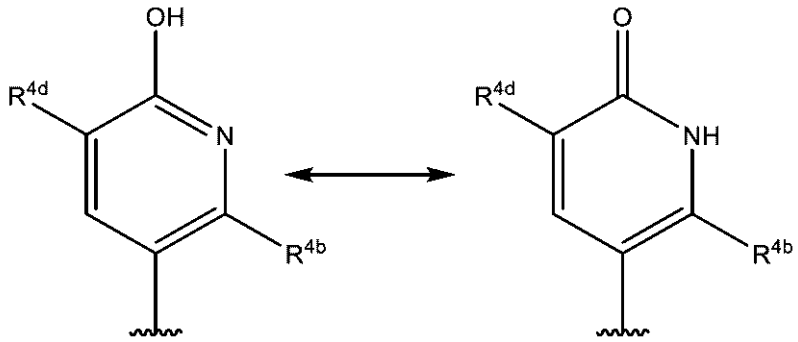
【化１９１】



の間で互変異性化することができ、

Ｒ^{4c}がヒドロキシルである時、Ｒ^{4c}置換基を有するピリジン環は、

【化１９２】



の間で互変異性化され、

Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル、Ｃ$_{3\sim8}$シクロアルキル－（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、Ｃ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アシル、フェニル、単環式ヘテロアリール、または単環式ヘテロシクリルであり、Ｒ^{8}及びＲ^{9}は独立して、ヒドロキシル、Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、オキソ、チオノ、シアノ、またはハロから選択される多くとも３つの置換基でさらに置換されてもよく、

各Ｒ^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、もしくはＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、または

代わりに、２つのＲ^{10}であって、それらが双方ともに結合している同じＮ原子上の２つのＲ^{10}は、Ｏ、Ｓ、もしくはＮＲ^{11}から選択される多くとも１つの他のヘテロ原子を含有する５～６員複素環式環を形成し、

各Ｒ^{11}は独立して、水素であるか、またはヒドロキシル、オキソ、チオノ、シアノ、及びハロから選択される多くとも３つの置換基で任意に置換されるＣ$_{1\sim}$Ｃ$_{6}$アルキルである）

の化合物あるいはその立体異性体または薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、互変異性体、もしくはプロドラッグに関する。

【０３９６】

式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、

Ｚは、ＣＨであり、

Ｒ^{1}は、水素、メチル、またはクロロであり、

Ｒ^{2}は、－ＯＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＦ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、シクロプロポキシ、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、

Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{10}であり、

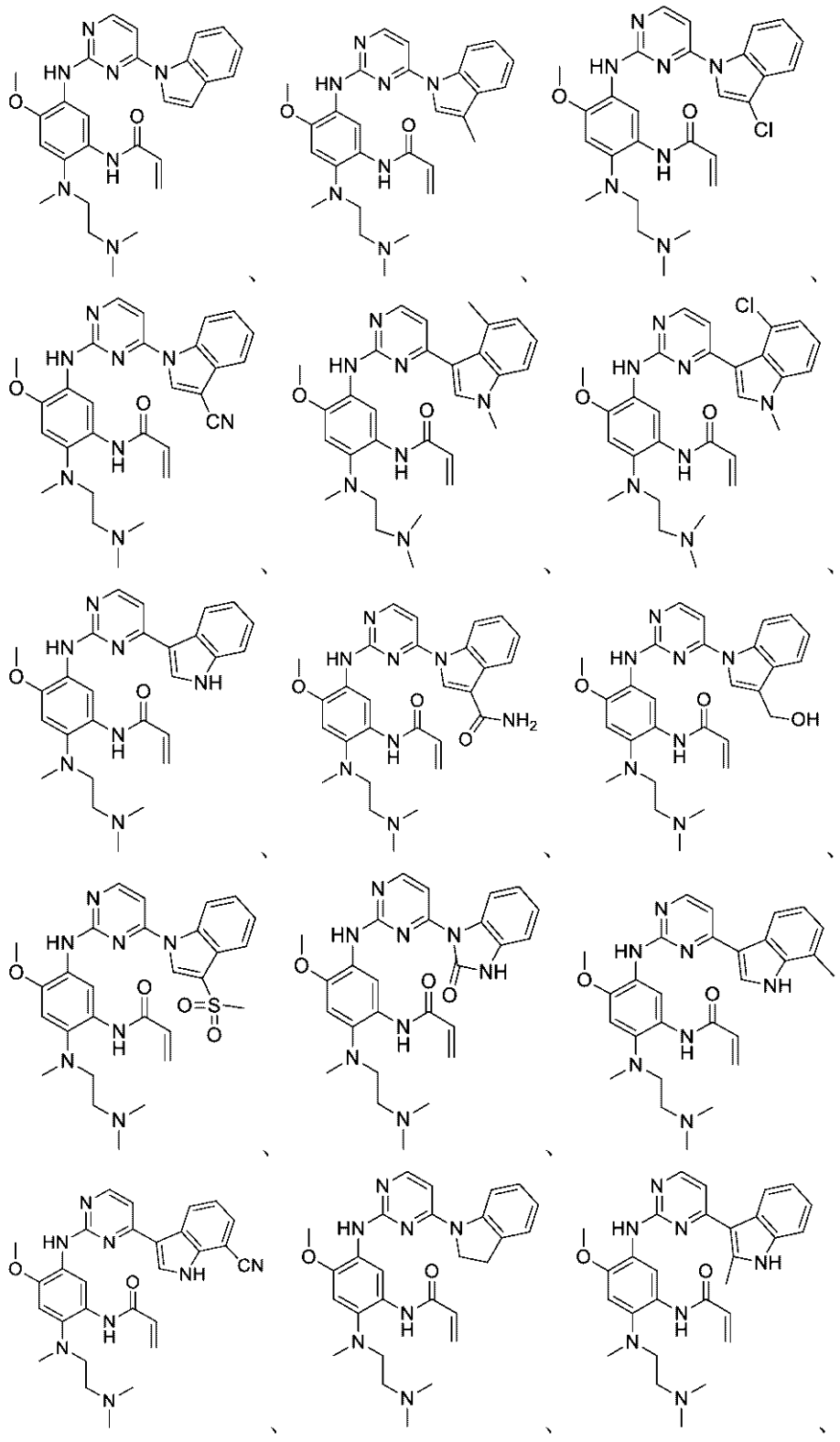
Ｒ^{4b}は、Ｈであり、

Ｒ^{4c}は、－ＮＨＲ^{8}であり、Ｒ^{8}は、Ｈ、－ＣＤ$_{3}$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、

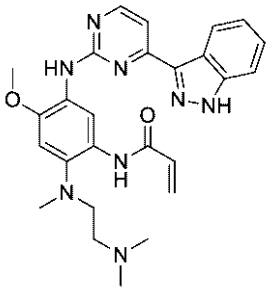
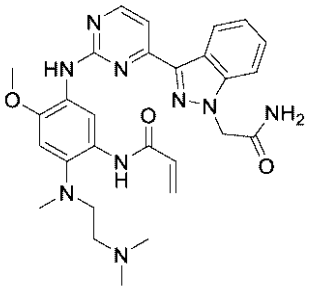
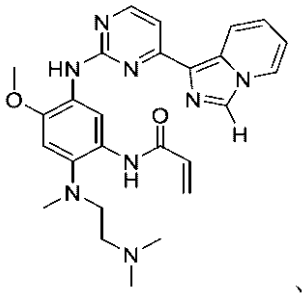
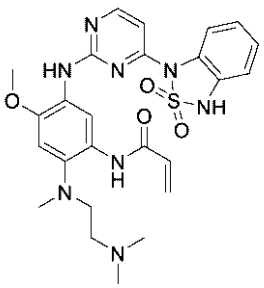
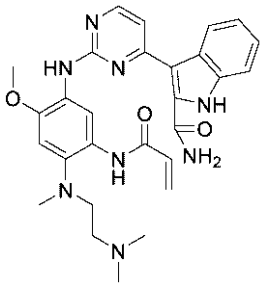
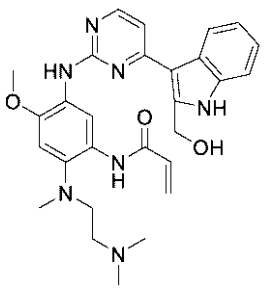
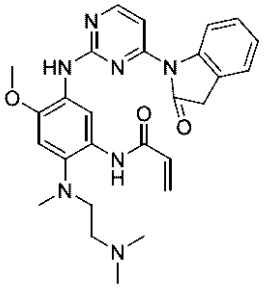
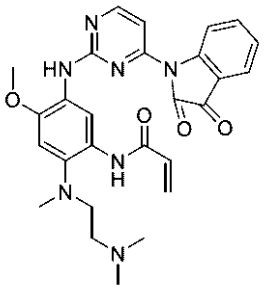
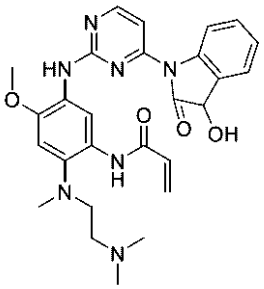
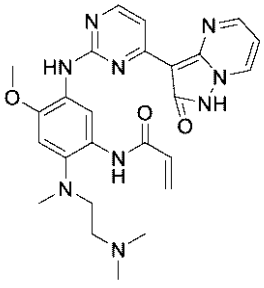
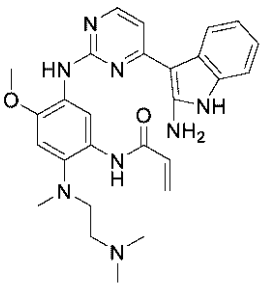
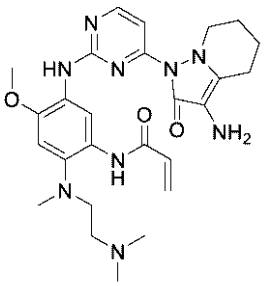
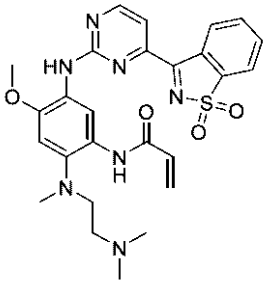
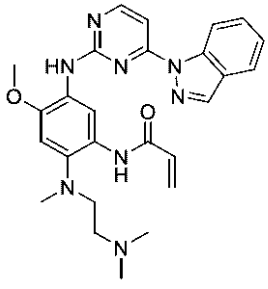
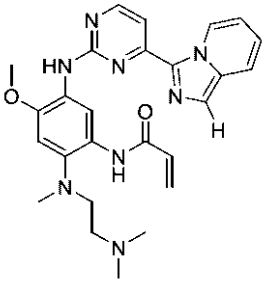
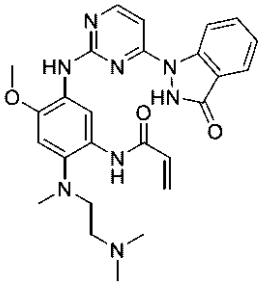
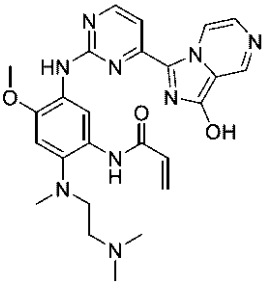
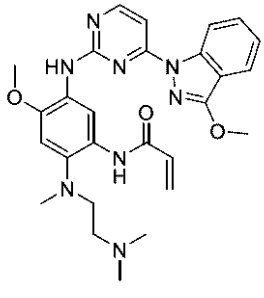
Ｒ^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_{3}$、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$

）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、H、－CD$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３９７】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、
Ｚは、ＣＨであり、
R^{1}は、水素またはクロロであり、
R^{2}は、メトキシ、エトキシ、またはイソプロポキシであり、
R^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮR^{10}R^{10}であり、
R^{4b}は、Ｈであり、
R^{4c}は、－ＮＨR^{8}であり、R^{8}は、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルであり、
R^{4d}は、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨＣＨ$_3$、または－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$であり、
各R^{10}は独立して、Ｈ、－ＣＤ$_3$、メチル、エチル、またはイソプロピルである。
【０３９８】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{2}は、－ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、メトキシ、－ＯＣＤ$_3$、またはエトキシである。
【０３９９】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。
【０４００】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{10}は、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、またはイソプロピルである。
【０４０１】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4b}は、Ｈ、または－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。別の実施形態では、R^{4b}は、Ｈである。
【０４０２】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4c}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{8}R^9、または－ＮR^{8}R^{9}である。別の実施形態では、R^{4c}は、Ｈまたは－ＮR^{8}R^{9}である。
【０４０３】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{4d}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{8}R^9、または－ＮR^{8}R^{9}である。別の実施形態では、R^{4d}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim6}$アシル－、または－Ｃ（＝Ｏ）ＮR^{8}R^{9}である。
【０４０４】
式（ＸＸＩＩＢ）の化合物の一実施形態では、R^{8}及びR^{9}は独立して、Ｈ、－ＣＨ$_3$、－ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、イソプロピル、またはシクロプロピルである。
【０４０５】
一実施形態では、本開示は、次の：

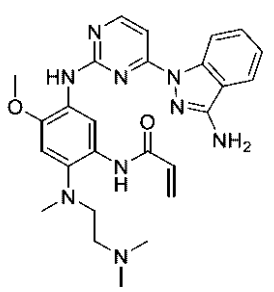
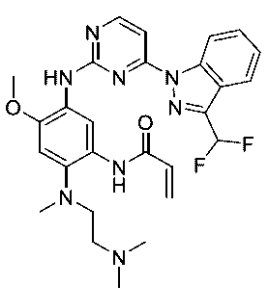
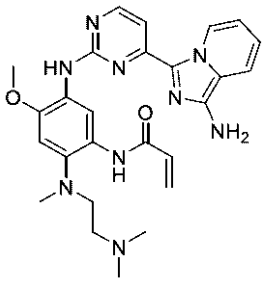
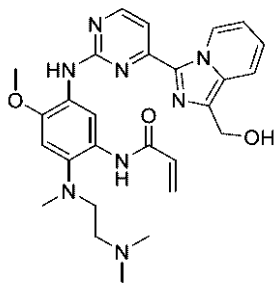
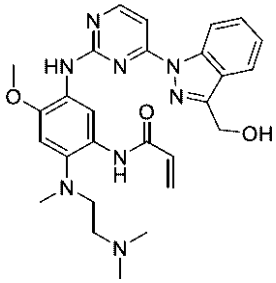
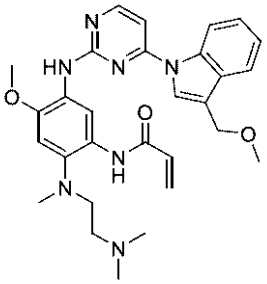
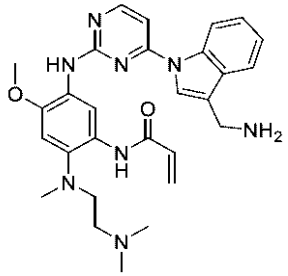
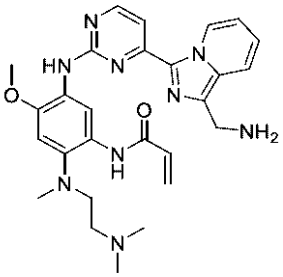
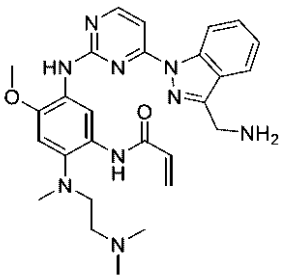
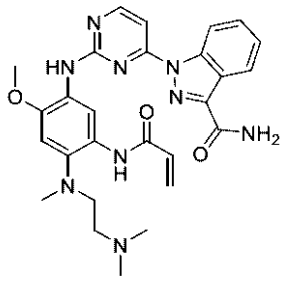
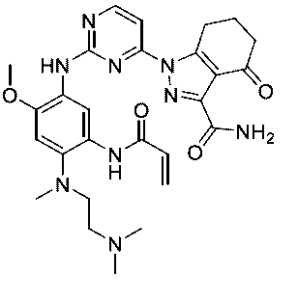
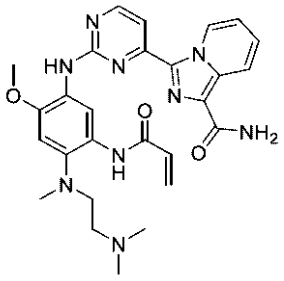
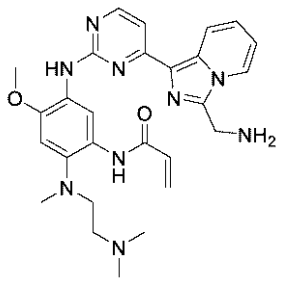
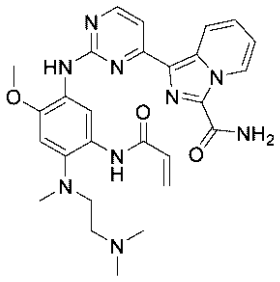
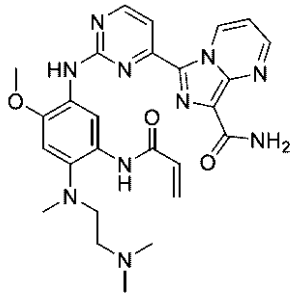
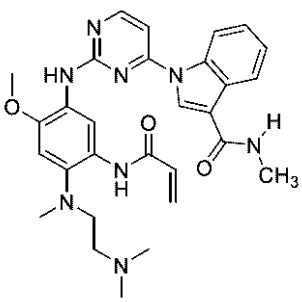
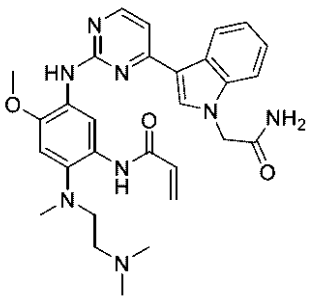
【化１９３】



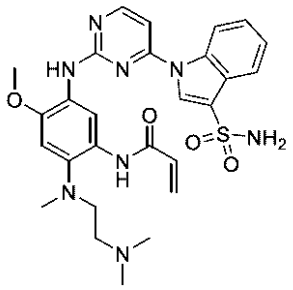
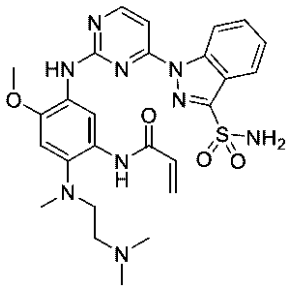
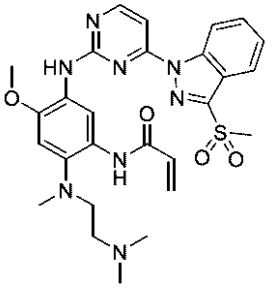
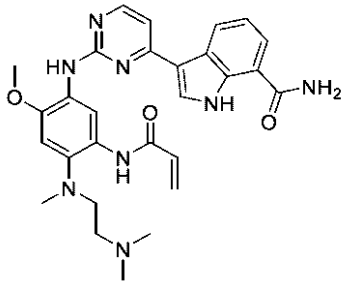
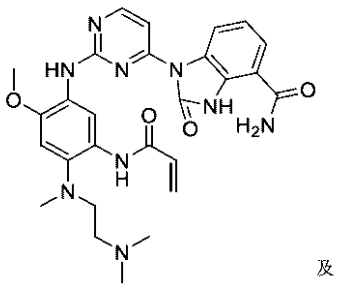
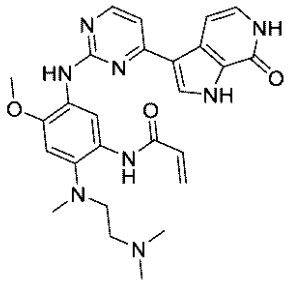
【化１９４】


、

、

、
















【化１９５】

【化１９６】

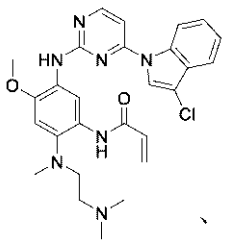
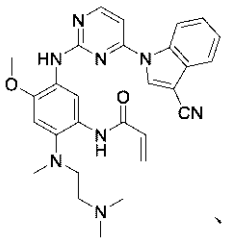
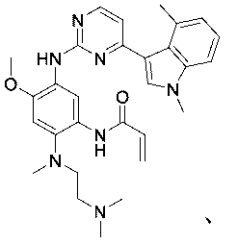
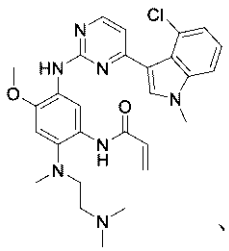
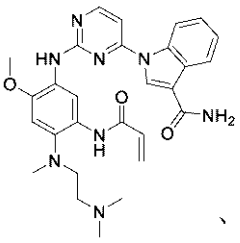
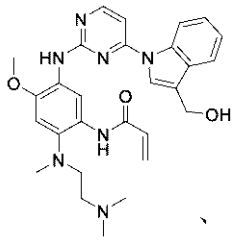
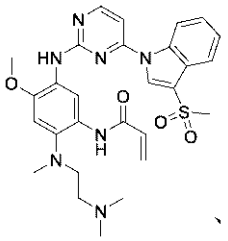
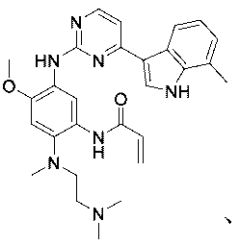
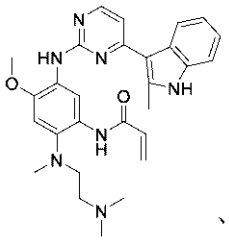
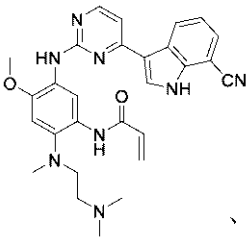
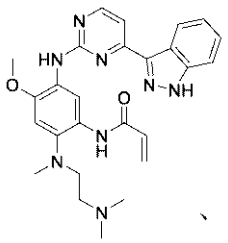
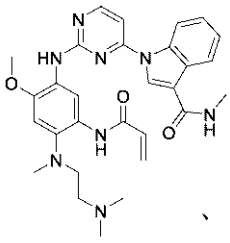
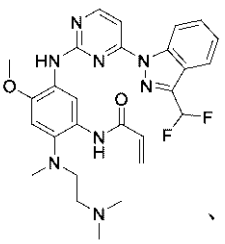
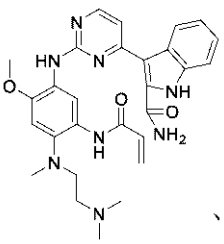
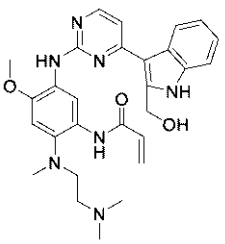
及び

から選択される化合物のうちの１つ以上に関する：

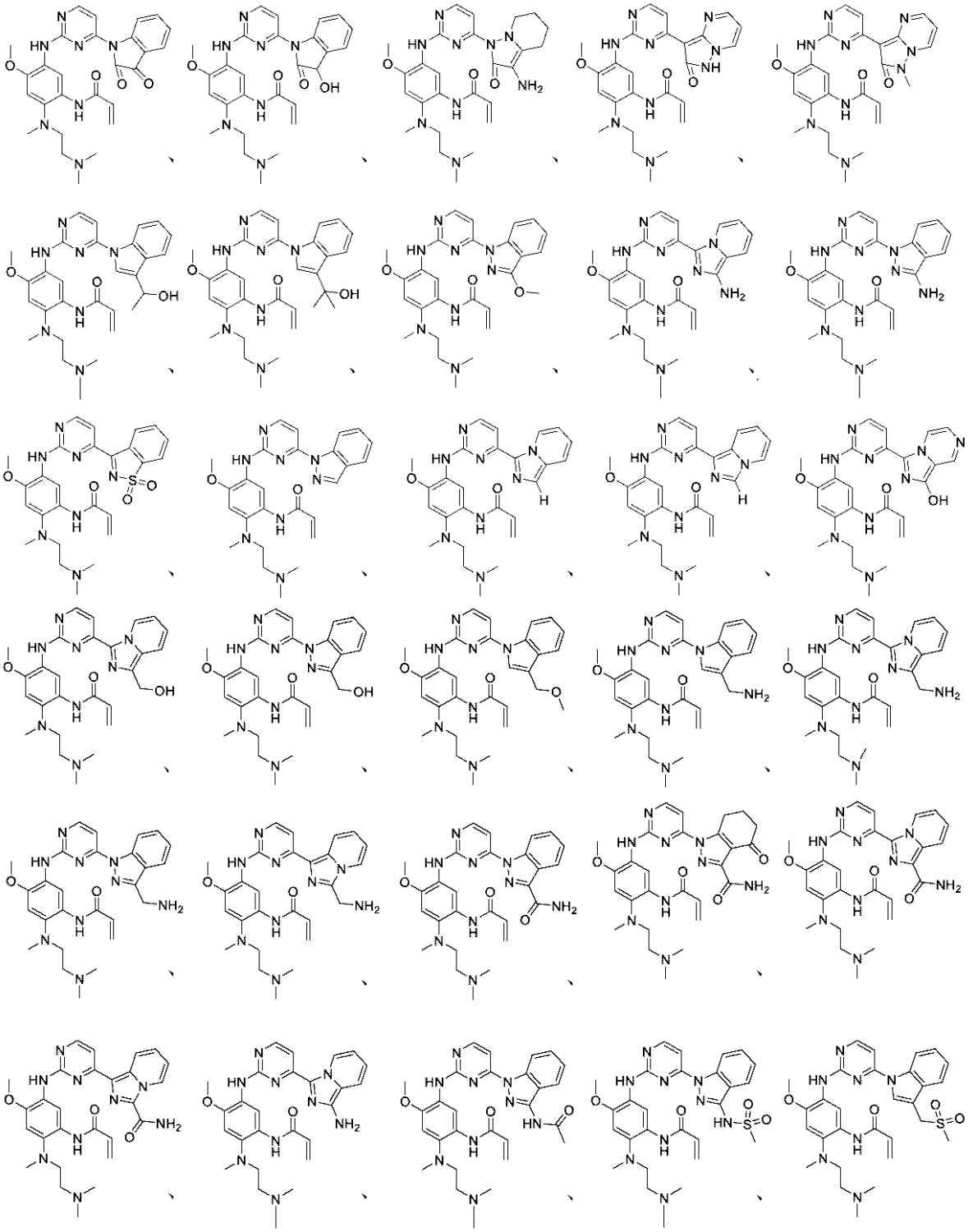
【０４０６】

一実施形態では、本発明の化合物は、

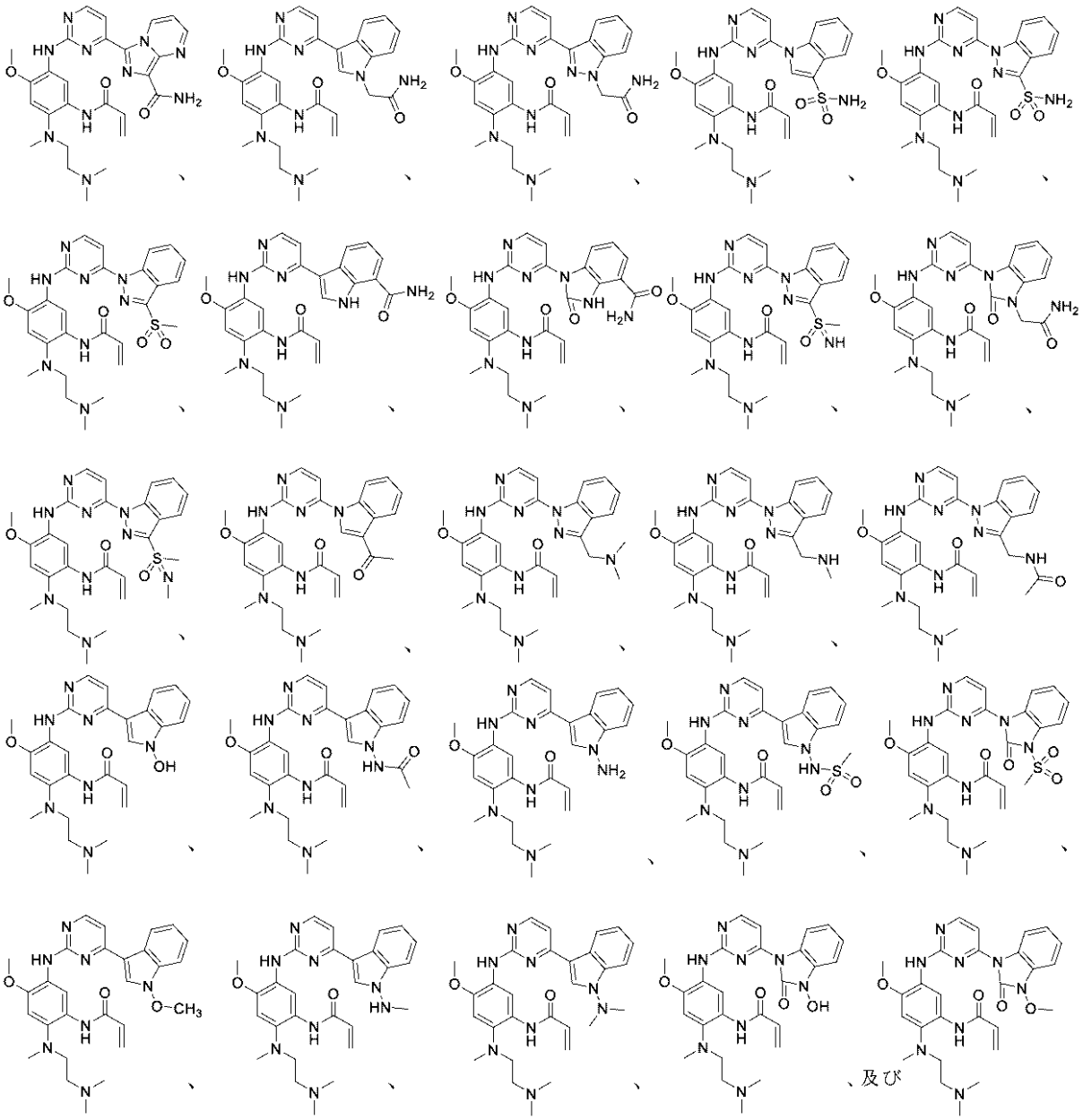
【化１９７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１９８】



【化１９９】

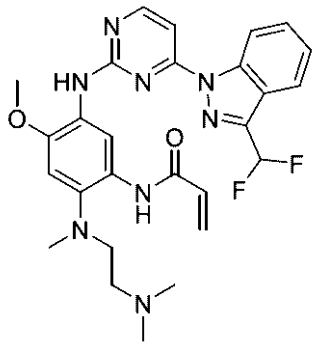
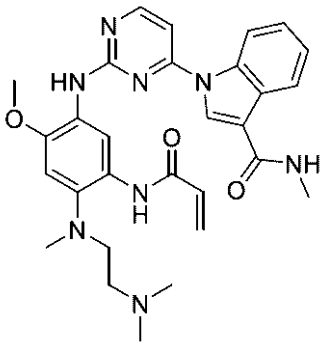
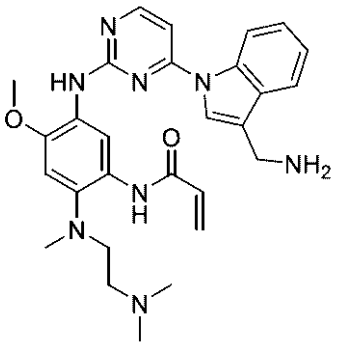
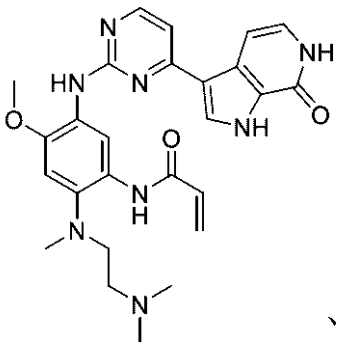
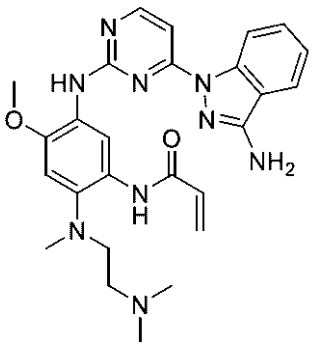
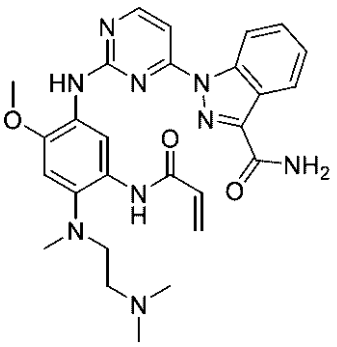
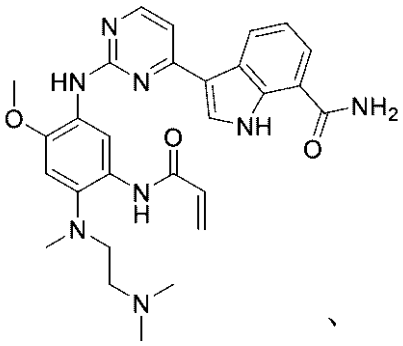
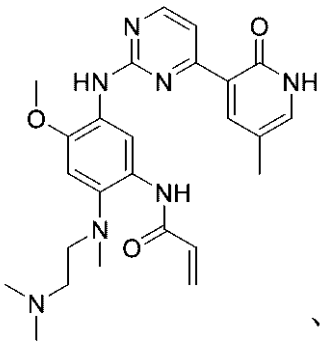
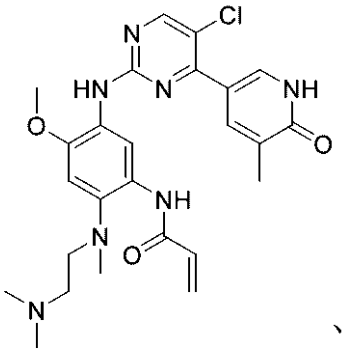
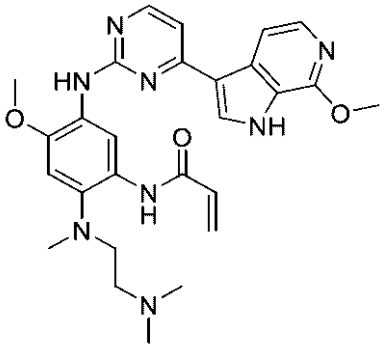
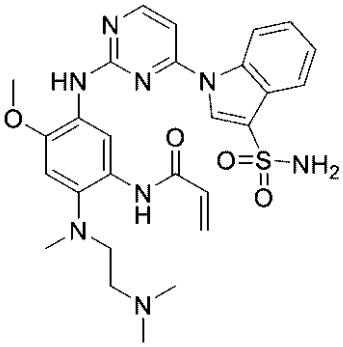
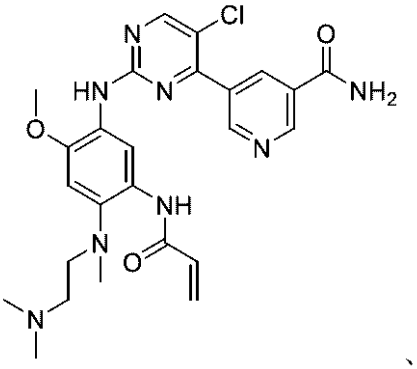


を含むが、これらに限定されない。

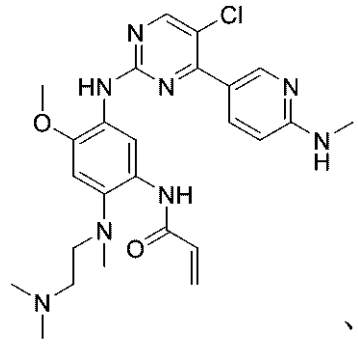
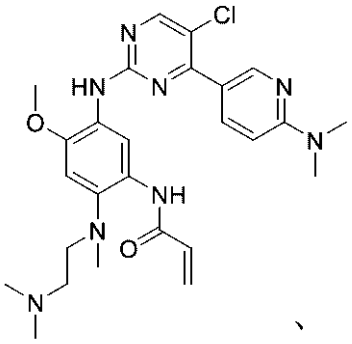
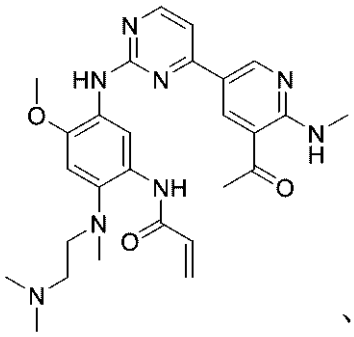
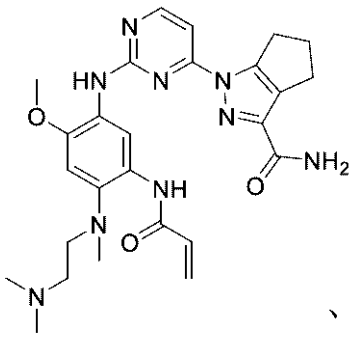
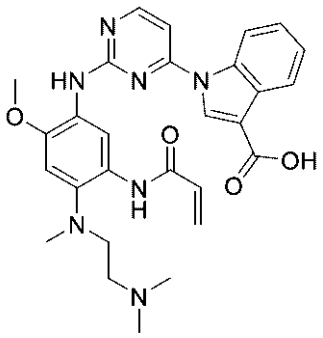
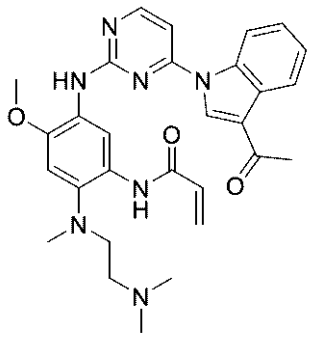
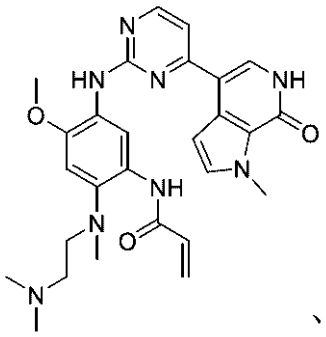
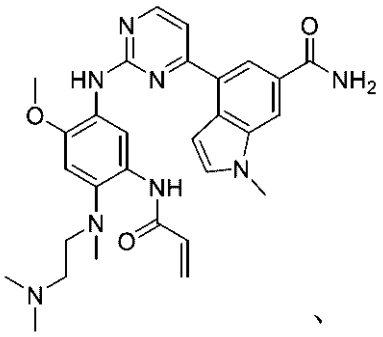
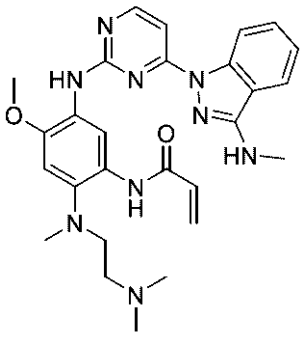
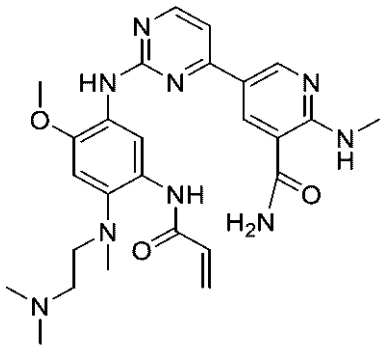
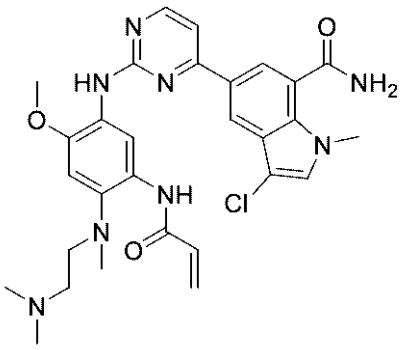
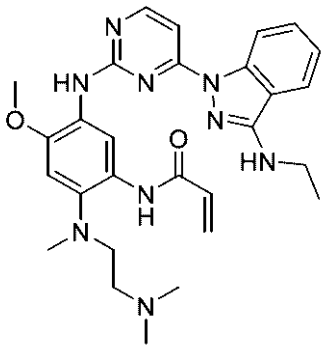
【０４０７】

一実施形態では、本発明の化合物は、

【化２００】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２０１】

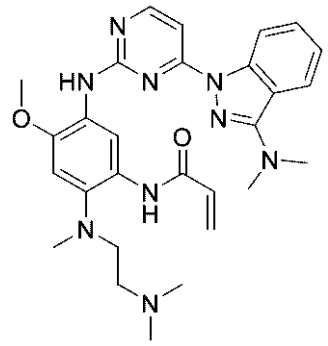
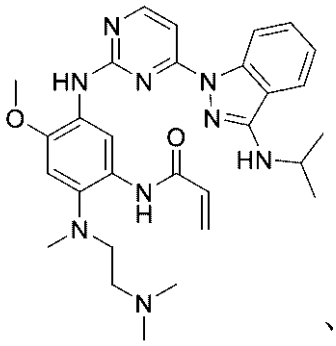
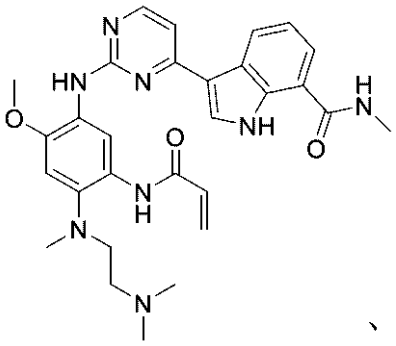
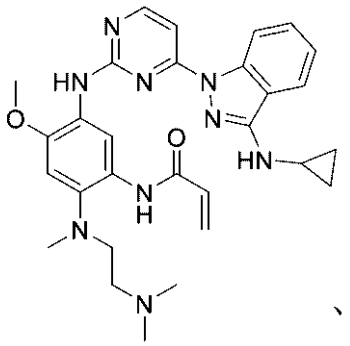
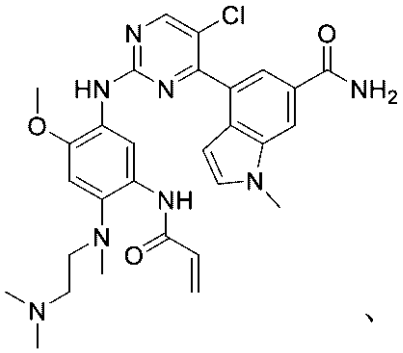
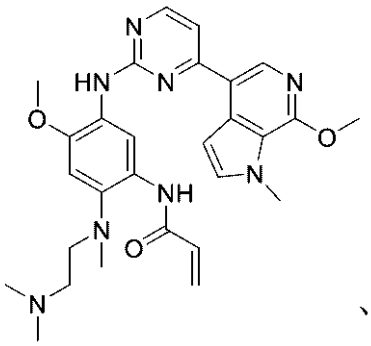
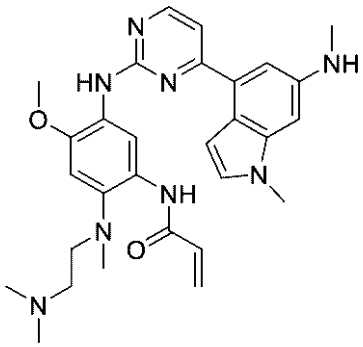
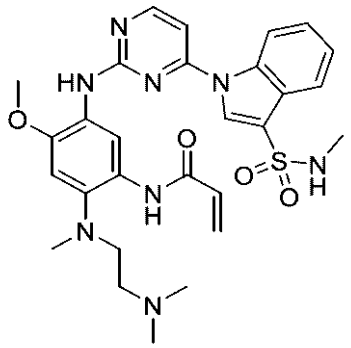
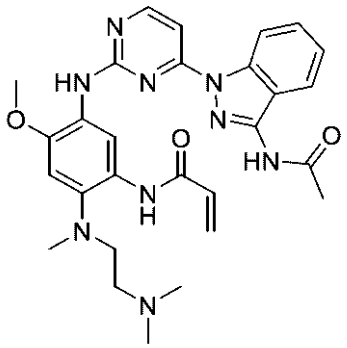

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２０２】

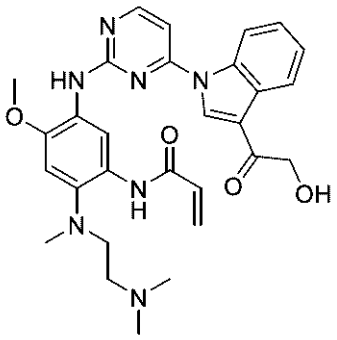
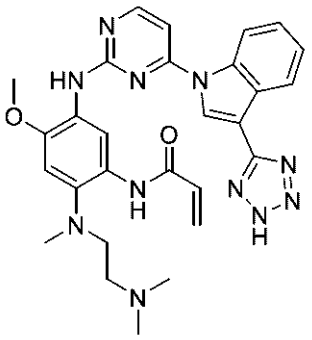
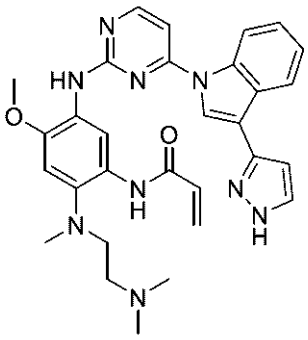
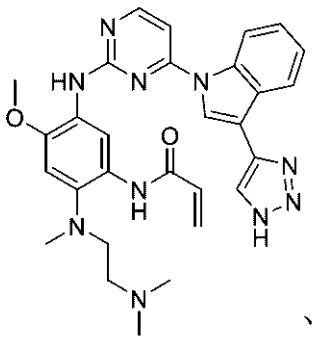
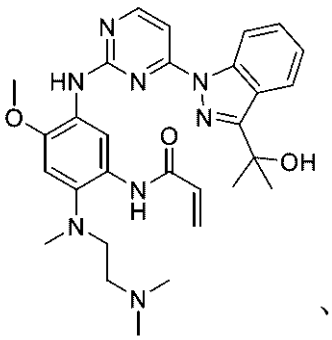
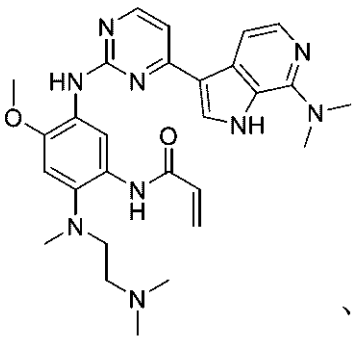
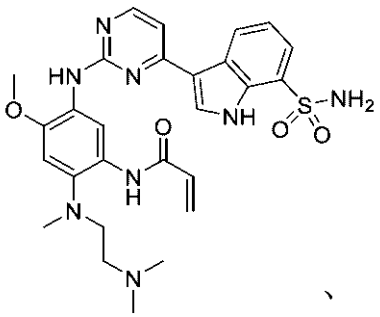
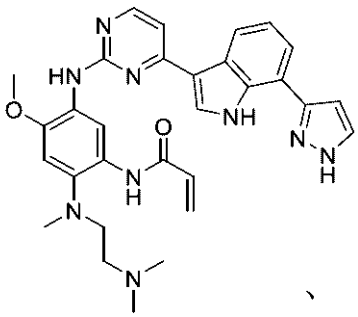
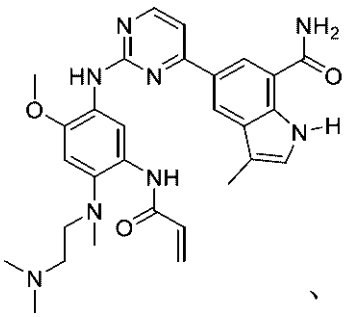
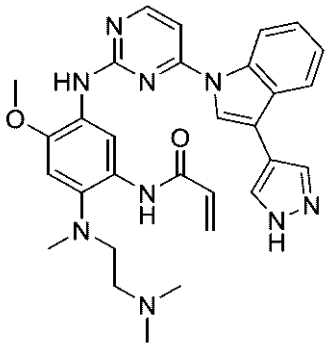
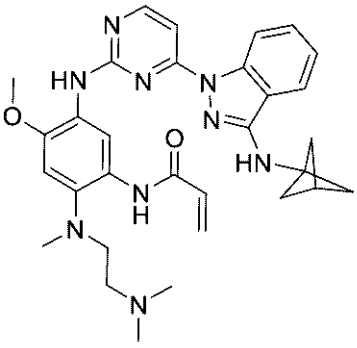
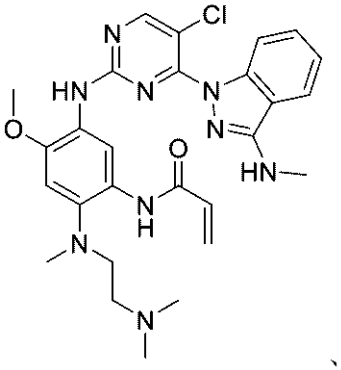

、

、

、

、

、

、

、

、及び


を含むが、これらに限定されない。

【０４０８】

一実施形態では、本発明の化合物は、

【化２０３】

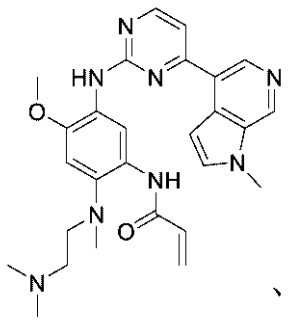
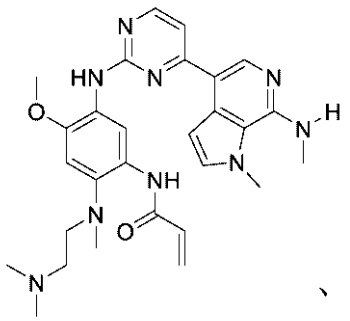
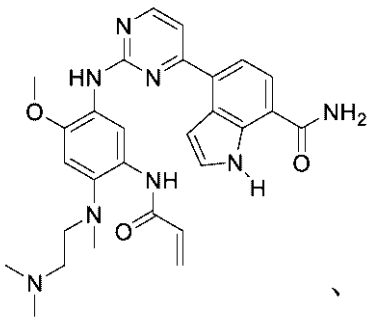
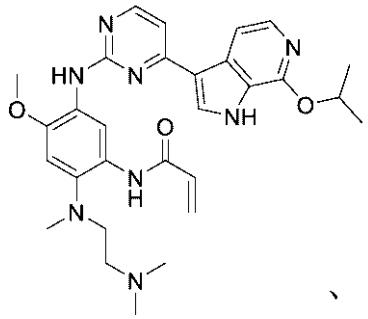
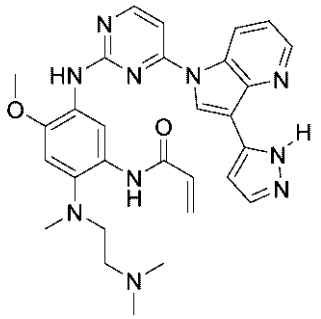
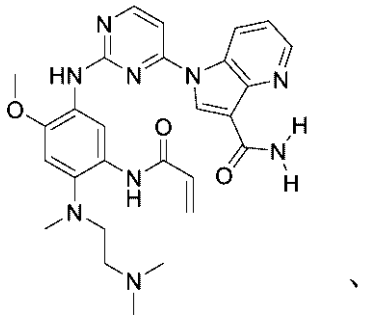
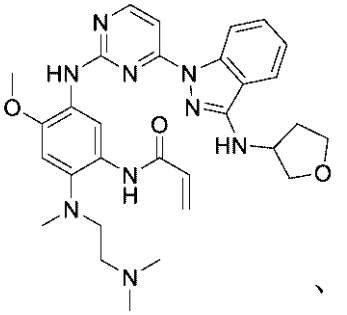
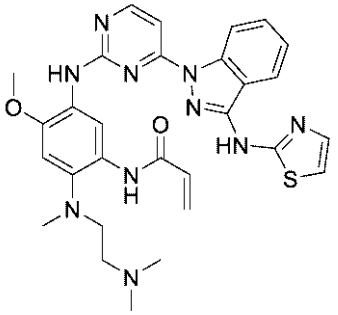
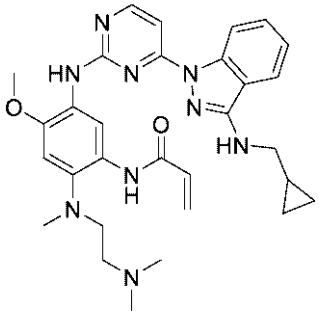
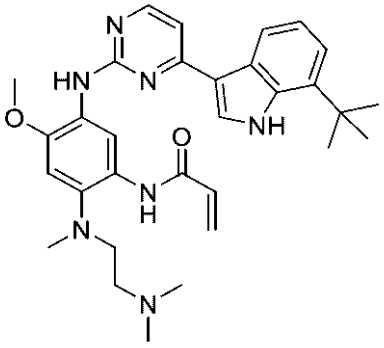
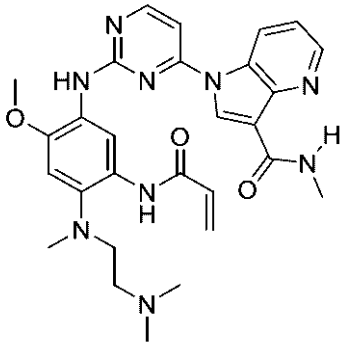
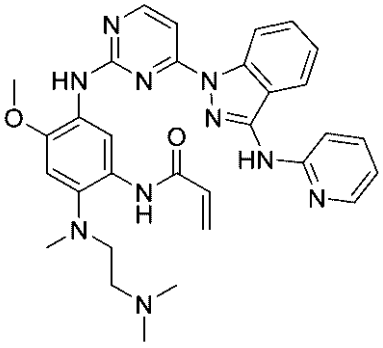

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２０４】

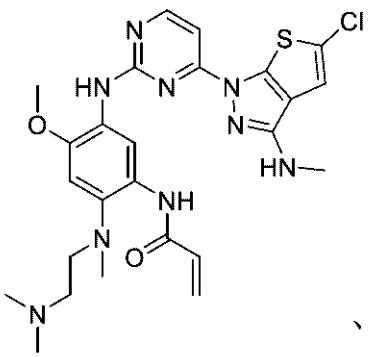
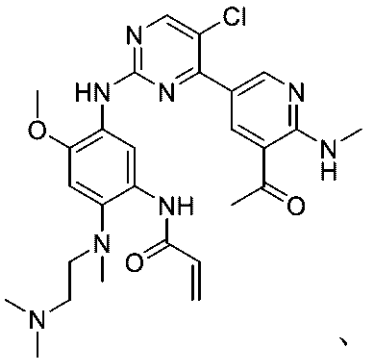
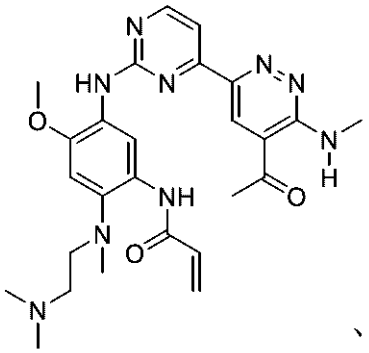
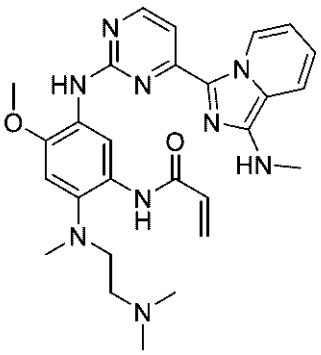
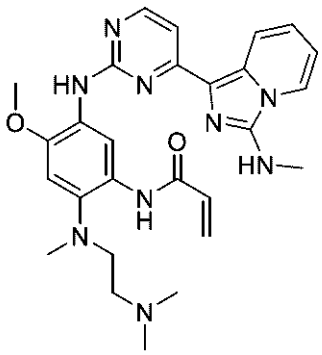
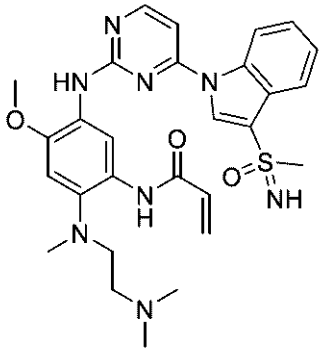

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２０５】

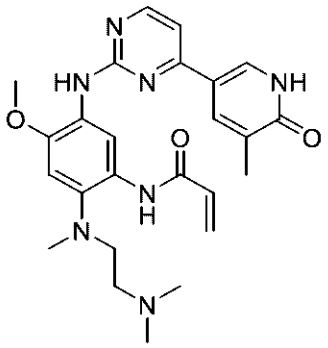
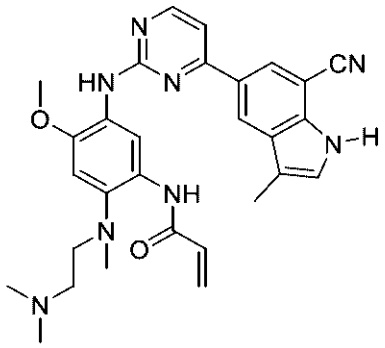
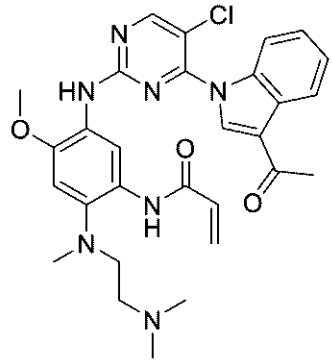
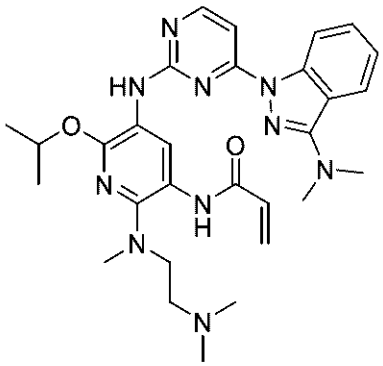
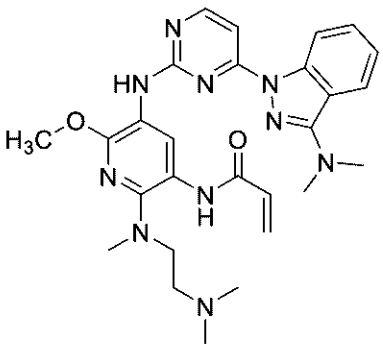
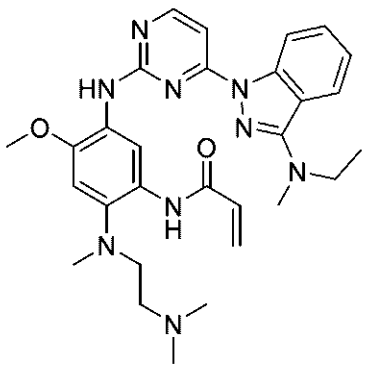

、

、

、

、

、及び


を含むが、これらに限定されない。

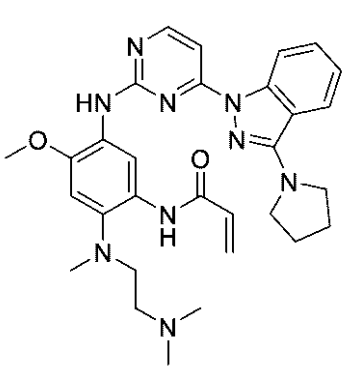
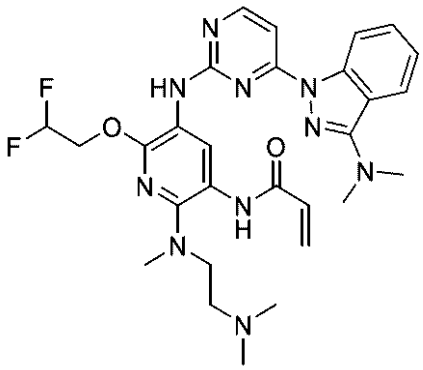
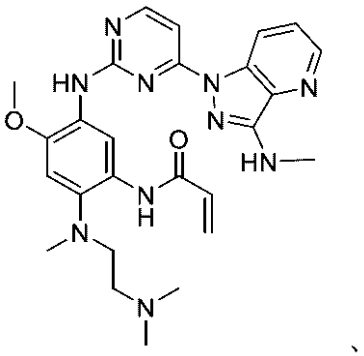
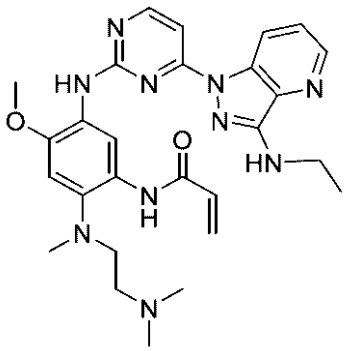
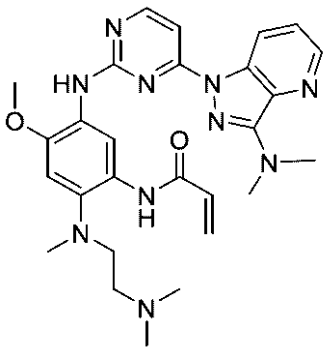
【０４０９】

一実施形態では、本発明の化合物は、

【化２０６】


、

、

、

、

、

、

【化２０７】


、

、

、


または

を含むが、これらに限定されない。

【０４１０】

一実施形態では、本発明の化合物は、ＣＮ１０５０８５４８９Ａ、ＷＯ２０１５／１２７８７２、ＷＯ２０１３／０１４４４８、ＣＮ１０５００１２０８Ａ、ＣＮ１０４８４４５８０Ａ、ＷＯ２０１５／１７５６３２、ＷＯ２０１５／１８８７７７、ＷＯ２０１６／１０５５２５、ＷＯ２０１６０６０４４３、ＷＯ２０１６／０２９８３９、ＷＯ２０１６／０５４９８７、ＷＯ２０１６／０１５４５３、ＷＯ２０１６／０７０８１６、及び／またはＷＯ２０１５／１９５２２８に例示されている化合物を除外する。

【０４１１】

一実施形態では、本発明の化合物は、ＣＮ１０４７６１５８５Ａ及び／またはＣＮ１０４７６１５４４Ａに例示されている化合物を除外する。

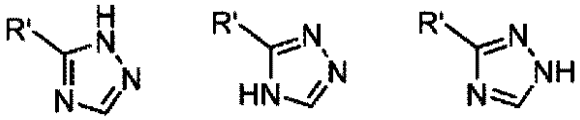
【０４１２】

式（ＩＢ）またはその任意の亜属の一実施形態では、R^{4a}、R^{4b}、R^{4c}、及びR^{4d}などは、R^{4}の実施形態である。同様に、式（ＩＢ）のＡ１ａは、式（Ｉ）のＡ１の一実施形態である。さらに、式（ＩＢ）の$A^{4a'}$及び$A^{4b'}$は、それぞれ、式（Ｉ）のA^{4a}及びA^{4b}の実施形態である。本開示を通じて、同様の番号付け方式が使用される。

【０４１３】

本開示の化合物はまた、いくつかの互変異性型で存在してもよく、１つの互変異性体の本明細書の叙述は、単に便宜上のためであり、また、示される形態の他の互変異性体を包含するものと理解される。従って、本明細書に記載の化学構造は、例示化合物の全ての可能な互変異性形態を包含する。本明細書で使用される「互変異性体」という用語は、それらが平衡状態で一緒に存在することができるように、非常に容易に互いへ変化する異性体を指す。例えば、ケトン及びエノールは、１つの化合物の２つの互変異性体の形態である。別の例では、置換１，２，４－トリアゾール誘導体は、以下に示すように、少なくとも３つの互変異性体で存在し得る。

【化２０８】



Ｒ’は、任意に置換されたアルキルである。

【０４１４】

式（Ｉ）、式（ＩＢ）、もしくはその準一般的構造または種の化合物の置換基、変数、及び他の部分が、許容される安定な医薬組成物に製剤化することができる医薬的に有用な化合物を提供するのに十分な安定である化合物を提供するために選択されるべきであることを、当業者は理解するであろう。さらに、式（Ｉ）、式（ＩＢ）、もしくはその準一般的構造または種の化合物の置換基、変数、及び他の部分が、それが化学技術分野の基本原理に違反する構造的特徴を有する任意の化合物を生成しないように選択されるべきであることを、当業者は理解するであろう。例えば、式（Ｉ）、もしくはその準一般的構造または種の実施形態では、ａ、ｂ、ｃ、ｄ、及びｅの２つの結合は、原子X^1、X^2、X^3、X^4、及びX^5のいずれもが、それに結合された２つの二重結合を有さないように、（形式）二重結合であり、残りの１つは、（形式）単結合である。式（Ｉ）の別の実施形態では、A^1、A^2、及びA^3は、X^1がＮであり、X^2がＣ＝Ｏ、Ｃ＝ＮR^{10}、またはＣ＝Ｓであり、X^3がＯ、Ｓ、またはＮR^{10}であり、かつX^4及びX^5がＣである時に、ｅのみが、形式二重結合である。式（Ｉ）の別の実施形態では、A^1及びA^3において、X^1ならびにX^4及びX^5の１つがＮである時に、ｂのみが、（形式）二重結合であるであろう。式（Ｉ）の別の実施形態では、A^3において、X^1がＣであり、かつX^3がＯ、Ｓ、またはＮR^{10}であり、かつX^4及びX^5のうちの１つがＮである時に、ｃのみが、（形式）二重結合であろう。

【０４１５】

医薬組成物

一実施形態では、本開示は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。

【０４１６】

調製及び実施例で使用される場合、次の用語は、示された意味を有する。「ｎｇ」は、ナノグラムを指し、「μｇ」は、マイクログラムを指し、「ｍｇ」は、ミリグラムを指し、「ｇ」は、グラムを指し、「ｋｇ」は、キログラムを指し、「ｎｍｏｌｅ」または「ｎｍｏｌ」は、ナノモルを指し、「ｍｍｏｌ」は、ミリモルを指し、「ｍｏｌ」は、モルを指し、「Ｍ」は、モルを指し、「ｍＭ」は、ミリモルを指し、「μＭ」は、マイクロモルを指し、「ｎＭ」は、ナノモルを指し、「Ｌ」は、リットルを指し、「ｍＬ」は、ミリリットルを指し、「μＬ」は、マイクロリットルを指す。

【０４１７】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、その酸付加塩及び塩基塩（二塩を含む）を含む。

【０４１８】

好適な酸付加塩は、非毒性塩を形成する酸から形成される。例としては、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、ホウ酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヘキサフルオロリン酸塩、ヒベンズ酸、塩酸塩／塩化物、臭化水素酸塩／臭化物、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ナフチル酸塩、２－ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、糖酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、及びトリフルオロ酢酸塩が挙げられる。

【０４１９】
好適な塩基塩は、非毒性塩を形成する塩基から形成される。例としては、アルミニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リジン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、及び亜鉛塩が挙げられる。
【０４２０】
好適な塩の概説の場合、Ｓｔａｈｌ及びＷｅｒｍｕｔｈによる「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ」（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｇｅｒｍａｎｙ，２００２）を参照のこと。
【０４２１】
本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、必要に応じて、化合物の溶液及び所望の酸または塩基を一緒に混合することにより容易に調製されてもよい。塩は、溶液から沈殿して、濾過により収集してもよく、または溶媒の蒸発により回収してもよい。塩中のイオン化の程度は、完全イオン化からほぼ非イオン化まで変化し得る。
【０４２２】
１つ以上の不斉炭素原子を含有する本発明の化合物は、２つ以上の立体異性体として存在することができる。本発明の化合物がアルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何学的なシス／トランス（またはＺ／Ｅ）異性体が可能である。化合物が、例えば、ケトもしくはオキシム基または芳香族部分を含有する場合、互変異性的異性（「互変異性」）が起こる可能性がある。それは、単一化合物が、複数種の異性を示し得るということになる。
【０４２３】
複数種の異性を示す化合物を含む、本発明の化合物の全ての立体異性体、幾何異性体、及び互変異性体及びそれら１つ以上の混合物は、特許請求された本発明の化合物の範囲内に含まれる。カウンターイオンが光学活性である酸付加塩もしくは塩基塩、例えば、Ｄ－乳酸塩もしくはＬ－リジン、またはラセミ体、例えば、ＤＬ－酒石酸塩もしくはＤＬ－アルギニン、も含まれる。
【０４２４】
シス／トランス異性体は、当業者らに周知の従来技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶化により分離されてもよい。
【０４２５】
本発明の化合物は、アトロプ異性も示すことがあり、特に、ビアリールの２つのアリール環を連結する結合の周りの制限回転は、異なる回転異性体を、正常な周囲温度で相互変換させないようにし、かつ分子が全体として熱的に安定のままである温度で相互変換がない可能性が高いようにする。このような場合では、アトロプ異性による明確な立体異性体もまた特許請求される。
【０４２６】
特に、個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来技術は、例えば、特に、擬似移動床（ＳＭＢ）形式の、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用して、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、あるいはラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割を含む。
【０４２７】
代わりに、ラセミ体（またはラセミ前駆体）は、好適な光学活性化合物、例えば、アルコールと、または本発明の化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、酒石酸もしくは１－フェニルエチルアミンなどの酸もしくは塩基と反応させ得る。得られたジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／または分別結晶により分離されることがあり、ジアステレオ異性体の一方または双方は、当業者に周知の手段により、対応する純粋なエナンチオマー（複数可）に転換され得る。
【０４２８】

本発明のキラル化合物（及びそのキラル前駆体）は、０～５０％のイソプロパノール、通常は、２～２０％、及び０～５％のアルキルアミン、通常は、０．１％ジエチルアミンを含有する炭化水素、通常は、ヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いる非対称レジン上のクロマトグラフィー、通常は、ＨＰＬＣを使用して、鏡像異性的に富化された形態で得られ得る。溶出液を濃縮すると、富化された混合物が得られる。

【０４２９】

立体異性体の混合物は、当業者らに既知の従来技術により分離され得る。［例えば、ＥＬ Ｅｌｉｅｌによる「Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」（Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９４）を参照のこと。］

【０４３０】

本発明は、全ての、本発明の薬学的に許容される同位体標識化合物を含み、１つ以上の原子は、同じ原子番号を有する原子で置き換えられるが、原子質量または質量数は、自然界で通常見られる原子質量または質量数とは異なる。

【０４３１】

本発明の化合物に含めるのに適する同位体の例としては、^{2}Ｈ及び^{3}Ｈなどの水素の同位体、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、及び^{14}Ｃなどの炭素の同位体、^{36}Ｃｌなどの塩素の同位体、^{18}Ｆなどのフッ素の同位体、^{123}Ｉ及び^{125}Ｉなどのヨウ素の同位体、^{13}Ｎ及び^{15}Ｎなどの窒素の同位体、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、及び^{18}Ｏなどの酸素の同位体、^{32}Ｐなどのリンの同位体、ならびに^{35}Ｓなどの硫黄の同位体が挙げられる。

【０４３２】

本発明の特定の同位体標識化合物、例えば、放射性同位元素を組み込んだものは、薬物及び／または基質の組織分布研究に有用である。放射性同位体トリチウム、すなわち、^{3}Ｈ、及び炭素－１４、すなわち、^{14}Ｃは、取り込みの容易さ及び検出の容易な手段の観点から、この目的に特に有用である。

【０４３３】

重水素、すなわち、２Ｈなどのより重い同位体で置換すると、より大きな代謝安定性、例えば、インビボでの半減期の増加または投薬量要件の低減に起因する特定の治療上の利点をもたらすことがあり、従って、一部の状況では好ましいことがある。

【０４３４】

陽電子放出同位体、例えば、^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏ、及び^{13}Ｎで置換すると、基質受容体占有率を検討するための陽電子放出断層撮影（ＰＥＴ）研究において有用である可能性がある。

【０４３５】

本発明の同位体標識化合物は一般に、当業者らに既知の従来技術により、または以前に用いられた非標識試薬の代わりに、適切な同位体標識試薬を使用した添付の実施例及び調製に記載されたものと類似のプロセスにより調製することができる。

【０４３６】

本発明の化合物は、プロドラッグとして投与されてもよい。従って、薬理活性をほとんどまたは全く有さないことがある本発明の化合物の特定の誘導体は、それ自体が、身体内または身体上に投与される時に、例えば、加水分解切断による所望の活性を有する式１（または本明細書に開示の他の式）の化合物に転化する可能性がある。このような誘導体は、「プロドラッグ」と称される。プロドラッグの使用に関するさらなる情報は、Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｖｏｌ．１４，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ（Ｔ Ｈｉｇｕｃｈｉ ａｎｄ Ｗ Ｓｔｅｌｌａ）及びＢｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８７（ｅｄ．Ｅ Ｂ Ｒｏｃｈｅ，Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）に見出され得る。

【０４３７】

プロドラッグは、例えば、本発明の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば、Ｈ Ｂｕｎｄｇａａｒｄによる「Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」（Ｅｌｓｅｖｉｅ

ｒ，１９８５）に記載されているような「プロ部分」として当業者らに既知の特定の部分と置き換えることにより生成することができる。

【０４３８】

このようなプロドラッグの一部の例としては、

化合物が、カルボン酸官能基（－ＣＯＯＨ）、そのエステル、例えば、水素のＣ１～Ｃ６アルキルとの置換、を含有する場合、

化合物が、アルコール官能基（－ＯＨ）、そのエーテル、例えば、水素の$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルカノイルオキシメチル（－$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アシルオキシメチル）との置換、を含有する場合、及び

化合物が、一級または二級アミノ官能基（－$ＮＨ_{2}$または－ＮＨＲ、式中、Ｒは、Ｈではない）、そのアミド、例えば、一方または双方の水素の（$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$）アルカノイル（－$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{10}$アシル）との置換、を含有する場合が挙げられる。

【０４３９】

上記の例による置換基のさらなる例及び他のプロドラッグタイプの例は、上述の参考文献に見出され得る。

【０４４０】

最後に、本発明の特定の化合物は、それ自体、本発明の他の化合物のプロドラッグとして作用し得る。

【０４４１】

処置の方法

一実施形態では、本発明は、肺癌、結腸直腸癌、膵臓癌、頭頸部癌、乳癌、卵巣癌、子宮癌、肝臓癌、及び胃癌から選択されるがんを処置するのに有用な方法に関する。別の実施形態では、がんは、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）である。

【０４４２】

一実施形態では、本明細書に開示の方法は、がんの処置に関し、がんは、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異に起因する。一部の実施形態では、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異は、ＮＰＧ、ＡＳＶ、またはＴ７９０Ｍから選択される。一実施形態では、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインの変異は、エクソン１９挿入変異またはエクソン２１点変異と同時に起こるＴ７９０Ｍである。

【０４４３】

一実施形態では、がんの処置方法は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグ以外のキナーゼ阻害薬に対して耐性を示す患者に特に有用である。別の実施形態では、キナーゼ阻害薬は、ＥＧＦＲ阻害薬である。

【０４４４】

本発明はまた、治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、エステル、もしくはプロドラッグを患者に投与することを含む、ＥＧＦＲまたはその変異の阻害を必要とする患者においてそれを行うための方法に関する。一実施形態では、変異は、ＥＧＦＲのエクソン２０ドメインにある。

【０４４５】

本発明はさらに、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を、単独で、または他の治療剤もしくは緩和剤と組み合わせて投与することを含む、治療方法及び使用に関する。

【０４４６】

一実施形態では、本発明は、治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における細胞増殖、細胞浸潤性、転移、アポトーシス、または血管新生を処置または阻害するための方法に関する。

【０４４７】

別の実施形態では、本発明は、第２の治療薬と組み合わせて、治療的有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物にお

ける細胞増殖、細胞浸潤性、転移、アポトーシス、または血管新生を処置または阻害するための方法に関し、本発明の化合物及び第２の治療薬の量は合わせて、該細胞増殖、細胞浸潤性、転移、アポトーシス、または血管新生を処置または阻害するのに有効なものである。

【０４４８】

一実施形態では、第２の治療薬は、抗腫瘍薬であり、これは、有糸分裂阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、インターカレート抗生物質、成長因子阻害薬、放射線、細胞周期阻害薬、酵素、トポイソメラーゼ阻害薬、生物学的応答修飾物質、抗体、細胞傷害薬、抗ホルモン薬、及び抗アンドロゲン薬からなる群より選択される。

【０４４９】

他の実施形態では、細胞増殖、細胞浸潤性、転移、アポトーシス、または血管新生は、ＲＴＫのｅｒｂＢファミリーのメンバー、主にＥＧＦＲ、及び最も可能性があるのは、Ｔ７９０Ｍ変異型のＥＧＦＲにより媒介される。

【０４５０】

さらなる実施形態では、細胞増殖、細胞浸潤性、転移、アポトーシス、または血管新生は、膠芽腫、肺癌（例えば、扁平上皮癌、非小細胞肺癌、腺癌、細気管支肺胞上皮癌（ＢＡＣ）、限局性浸潤を伴うＢＡＣ、ＢＡＣ特徴を伴う腺癌、及び大細胞癌）、膵臓癌、頭頸部癌（例えば、扁平上皮癌）、乳癌、結腸直腸癌、上皮癌（例えば、扁平上皮癌）、卵巣癌、及び前立腺癌、ならびにｅｒｂＢファミリーのメンバーを過剰発現するか、またはｅｒｂＢファミリーの腫瘍形成の活性化変異体を含有する（それらのタンパク質が腫瘍において過剰発現されているかどうかにかかわらない）他のがんからなる群より選択されるがんと関連する。

【０４５１】

本発明のさらなる実施形態は、薬品として使用するための、特に、がんなどの、ＥＧＦＲ及び／または変異ＥＧＦＲタンパク質、例えば、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ　ＥＧＦＲ、活性の阻害が有益性を誘導し得る疾患の処置に使用される本発明の化合物に関する。本発明のさらに別の実施形態は、ＥＧＦＲ媒介性疾患及び／または状態、特に、上記疾患及び／または状態、の処置のためのＥＧＦＲ阻害活性を有する薬物の製造のための、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【０４５２】

「治療的有効量」という用語は、処置される障害の症状のうちの１つ以上をある程度まで緩和させることになる、投与される化合物の量を指す。がんの処置に関しては、治療的有効量は、腫瘍のサイズを低減させ、腫瘍転移を阻害し（すなわち、遅延もしくは停止させ）、腫瘍成長もしくは腫瘍浸潤性を阻害し（すなわち、遅延もしくは停止させ）、及び／または１つ以上の徴候もしくは症状をある程度緩和させる効果を有する量を指す。

【０４５３】

治療的有効量は、主治医である診断医により、当業者として、従来技術の使用により、かつ類似の状況下で得られた結果を観察することにより、容易に決定することができる。治療的有効量、用量を決定する際には、限定されるものではないが、哺乳類の種、そのサイズ、年齢、及び一般的な健康状態、関与する具体的な疾患、疾患の関与の程度または重症度、個々の患者の応答、投与される特定の化合物、投与様式、投与される調製物の生物学的利用能特性、選択される投与レジメン、併用薬の使用、ならびに他の関連する状況を含む多数の要因が、主治医である診断医により考慮される。

【０４５４】

本明細書で使用される「処置すること」という用語は、別途表記のない限り、このような用語が適用される障害もしくは状態、またはこのような障害もしくは状態のうちの１つ以上の症状の進行を後退させること、緩和させること、阻害すること、またはそれを予防することを意味する。「処置」という用語はまた、「処置すること」が直前に定義されているように処置する行為を指す。「治療する」という用語は、哺乳動物のアジュバント処置も含む。

【０４５５】
本明細書で使用される場合、「がん」は、それらを形成する細胞のタイプにちなんで名付けられた固形腫瘍、血液、骨髄、またはリンパ系のがんを含む、異常な細胞成長により引き起こされる任意の悪性及び／または浸潤性成長または腫瘍を指す。固形腫瘍の例としては、肉腫及びがん腫が挙げられるが、これらに限定されない。血液のがんの例としては、白血病、リンパ腫、及び骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。「がん」という用語は、身体の具体的な部位に由来する原発性がん、始まった場所から身体の他の部位に広がっている転移性がん、寛解後の元の原発性がんからの再発、及び異なるタイプの以前のがんの病歴を有する者の新しい原発性がんである第２の原発性がんを含むが、限定されるものではない。

【０４５６】
別の実施形態では、本発明は、細胞の増殖を阻害するのに有効な量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と細胞を接触させることを含む、細胞増殖を阻害するための方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、細胞のアポトーシスを誘導するのに有効な量の本明細書に記載の化合物と細胞を接触させることを含む、細胞アポトーシスを誘導するための方法を提供する。

【０４５７】
「接触させること」は、本発明の化合物または薬学的に許容される塩、及び変異ＥＧＦＲを発現する細胞または特定の細胞型において形質転換させる役割を果たしている他の標的キナーゼのうちの１つを、その化合物がＥＧＦＲの活性または他のキナーゼに直接的または間接的のいずれかで影響を与えることができるように、一緒にすることを指す。接触させることは、インビトロで（すなわち、人工環境中で、例えば、限定されないが、試験管もしくは培地中で）またはインビボで（すなわち、生体、例えば、限定されないが、マウス、ラット、もしくはウサギ内で）達成することができる。

【０４５８】
一部の実施形態では、細胞は、がん細胞株などの細胞株に存在する。他の実施形態では、細胞は、組織または腫瘍に存在し、組織または腫瘍は、ヒトを含む哺乳動物に存在し得る。

【０４５９】
本発明の化合物の投与は、化合物の作用部位への送達を可能にする任意の方法により達成され得る。これらの方法は、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）、局所、及び直腸投与を含む。

【０４６０】
投薬レジメンは、最適な所望の応答を提供するように調整されてもよい。例えば、単一のボーラスが、投与されてもよく、いくつかの分割用量が、経時的に投与されてもよく、または用量は、治療状況の緊急性により示されるように、比例して低減もしくは増加してもよい。投与の容易さ及び投薬量の均一性のための投薬単位形態で非経口組成物を製剤化することが特に有利である。

【０４６１】
本明細書で使用される投薬単位形態は、処置されるべき哺乳類哺乳動物のための単位投薬量として適する物理的に別個の単位を指し、各単位は、必要とされる薬学的担体を伴って、所望の治療効果を生じるように計算される所定量の活性化合物を含有する。本発明の投薬単位形態についての仕様は、（ａ）化学療法薬の特有の特徴及び達成されるべき特定の治療的または予防的効果、ならびに（ｂ）個体の感受性の処置のため、このような活性化合物の技術分野に特有の制限、により決定され、それに直接依存する。

【０４６２】
適切な投薬量は、処置されるべき状態の種類及び重症度に伴って変化することがあり、単一または複数の用量を含んでもよい。任意の特定の哺乳動物の場合、具体的な投薬レジメンは、個々のニーズ、及び組成物の投与を管理または監督する者の専門的判断に応じて、経時的に調整すべきであること、ならびに本明細書に記載の投薬量範囲は、単に例示的

なものであり、特許請求された組成物の範囲または実施を制限するものではないことを、主治医である診断医は理解する。例えば、用量は、薬物動態パラメータまたは薬力学パラメータに基づいて調整されてもよく、これらパラメータは、臨床効果、例えば、毒性作用及び／または臨床検査値を含み得る。従って、本発明は、当業者によって決定されるような患者内用量漸増を包含する。化学療法薬の投与のための適切な投薬量及びレジメンの決定は、関連技術分野で周知であり、本明細書に開示の教示を提供すると、包含されることが、当業者により理解される。

【０４６３】

本発明の化合物の有用な投薬量は、インビトロ活性及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することにより決定することができる。処置する際の使用に必要とされる化合物またはその活性塩もしくは誘導体の量は、選択される特定の塩だけでなく、投与経路、処置される状態の性質、ならびに患者の年齢及び状態によっても変動することになり、最終的には、主治医または臨床医の裁量となる。

【０４６４】

本発明の化合物は、約０．１～約２，０００ｍｇ／日の範囲の投薬量レベルで患者に投与することができる。約７０キログラムの体重を有する正常なヒト成人の場合、１日当たり、体重１キログラム当たりの約０．０１～約１０ｍｇの範囲の投薬量が好ましい。しかし、使用される具体的な投薬量は、変動する可能性がある。例えば、投薬量は、患者の必要条件、処置される状態の重症度、及び使用される化合物の薬理活性を含む多数の因子に依存する可能性がある。特定の患者に対する最適な投薬量の決定は、当業者らに周知である。一部の場合では、上述の範囲の下限を下回る投薬量レベルは、十分以上であり得るが、他の場合では、有害な副作用を引き起こさないさらに大きい用量が用いられてもよい。但し、このようなより大きな用量は、最初に、その日の全体にわたって投与されるいくつかのより小さい用量に分割される。

【０４６５】

本発明の医薬組成物は、バルクで、単一の単位用量として、または複数の単一の単位用量として、調製、包装、または販売されてもよい。本明細書で使用する場合、「単位用量」は、所定量の活性成分を含む医薬組成物の別個の量である。活性成分の量は一般に、対象に投与される活性成分の投薬量またはこのような投薬量の便宜的な分数、例えば、このような投薬量の１／２または１／３など、に等しい。

【０４６６】

本発明の医薬組成物中の活性成分、薬学的に許容される担体、及び任意のさらなる成分の相対量は、処置される対象の同一性、サイズ、及び状態に応じて、さらに、組成物が投与されるべき経路に応じて、変動することになる。例として、組成物は、０．１％～１００％（ｗ／ｗ）の活性成分を含んでもよい。

【０４６７】

本発明の化合物の送達に適する医薬組成物及びその調製方法は、当業者らには容易に明らかであろう。このような組成物及びそれらの調製のための方法は、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）に見出すことができ、この開示は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【０４６８】

本発明の化合物は、経口投与されてもよい。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように、嚥下することを含んでもよく、または化合物が口から直接血流に入る頬側もしくは舌下投与が用いられてもよい。経口投与に適する製剤は、固体製剤、例えば、錠剤、微粒子、液剤、または散剤を含有するカプセル剤、甜剤（液体充填を含む）、チュー、多粒子及びナノ粒子、ジェル、固溶体、リポソーム、フィルム（粘膜付着性を含む）、オビュール、噴霧剤、ならびに液体製剤を含む。

【０４６９】

液体製剤は、懸濁剤、液剤、シロップ剤、及びエリキシル剤を含む。このような製剤は

、軟質または硬質カプセル中の充填剤として使用されてもよく、通常は、担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、もしくは好適な油、及び１つ以上の乳化剤、及び／または懸濁剤を含む。液体製剤は、固体の再構成によっても調製されてもよい。

【０４７０】

本発明の化合物は、Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐａｔｅｎｔｓ，１１（６），９８１９８６ ｂｙ Ｌｉａｎｇ ａｎｄ Ｃｈｅｎ（２００１）に記載されているような速溶性、速崩壊性の剤形にも使用されてもよく、この開示は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【０４７１】

錠剤剤形の場合、用量に応じて、薬剤は、剤形の１ｗｔ％～８０ｗｔ％、より典型的には、剤形の５ｗｔ％～６０ｗｔ％を占め得る。薬物に加えて、錠剤は一般に、崩壊剤を含有する。崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、プレゼラチン化デンプン、及びアルギン酸ナトリウムが挙げられる。一般に、崩壊剤は、剤形の１ｗｔ％～２５ｗｔ％、好ましくは、５ｗｔ％～２０ｗｔ％を含むであろう。

【０４７２】

結合剤は一般に、錠剤製剤に凝集性を付与するために使用される。好適な結合剤としては、微結晶セルロース、ゼラチン、糖、ポリエチレングリコール、天然及び合成ゴム、ポリビニルピロリドン、プレゼラチン化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤は、賦形剤、例えば、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、スクロース、ソルビトール、微晶質セルロース、デンプン、及び二塩基性リン酸カルシウム二水和物も含有し得る。

【０４７３】

錠剤は、界面活性剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート８０、ならびに流動促進剤、例えば、二酸化ケイ素及びタルクも任意に含んでもよい。存在する場合、界面活性剤は、錠剤の０．２重量％～５重量％を含んでもよく、流動促進剤は、錠剤の０．２重量％～１重量％を含んでもよい。

【０４７４】

錠剤は一般に、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリルフマル酸ナトリウム、及びステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物、も含有する。滑沢剤は一般に、錠剤の０．２５重量％～１０重量％、好ましくは、０．５重量％～３重量％を含む。

【０４７５】

他の可能な成分は、酸化防止剤、着色剤、香味剤、防腐剤、及び矯味剤を含む。

【０４７６】

錠剤ブレンドは、錠剤を形成するために、直接またはローラーにより圧縮されてもよい。代わりに、錠剤ブレンドまたはブレンドの一部は、錠剤化の前に、湿式、乾式、もしくは溶融造粒、溶融凝固、または押出加工されてもよい。最終製剤は、１つ以上の層を含んでもよく、コーティングされても、コーティングされなくてもよく、それは、さらにカプセル化されてもよい。

【０４７７】

錠剤の製剤は、“Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｖｏｌ．１”，ｂｙ Ｈ．Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ａｎｄ Ｌ．Ｌａｃｈｍａｎ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎ．Ｙ．，Ｎ．Ｙ．，１９８０（ＩＳＢＮ ０－８２４７－６９１８－Ｘ）で検討されている。

【０４７８】

上記の種々のタイプの投与のための上述の製剤は、即時及び／または調節放出であるように製剤化されてもよい。調節放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的放出、及びプログラム放出を含む。本発明の目的に好適な調節放出製剤は、米国特許第６，１０６，８６４号に記載されている。他の好適な放出技術、例えば、高エネルギー分散ならびに浸透性粒子及び被覆粒子、の詳細は、Ｖｅｒｍａ ｅｔ ａｌ，Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｏｎ－ｌｉｎｅ，２５（２），１－１４（２００１）に見出される。制御放出を達成するためのチューインガムの使用は、ＷＯ００／３５２９８に記載されている。

【０４７９】

本発明の化合物はまた、血流、筋肉、または内臓器官に直接投与されてもよい。非経口投与に適する手段としては、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、及び皮下が挙げられる。非経口投与に適するデバイスは、針（マイクロニードルを含む）注射器、無針注射器、及び注入技術を含む。

【０４８０】

非経口製剤は通常、添加剤、例えば、塩、炭水化物、及び緩衝剤（好ましくは、３～９のｐＨ）を含有し得る水溶液であるが、一部の用途では、それらは、滅菌非水溶液として、または滅菌発熱性物質不含水などの好適なビヒクルと組み合わせて使用されるため乾燥形態として、より適切に製剤化されてもよい。

【０４８１】

例えば、凍結乾燥による、滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者らに周知の標準的な製薬技術を使用して容易に達成され得る。

【０４８２】

非経口溶液の調製に使用される本発明の化合物の溶解性は、溶解性増強剤の組み込みなどの適切な製剤技術の使用により増加し得る。

【０４８３】

非経口投与のための製剤は、即時及び／または調節放出となるように製剤化され得る。従って、本発明の化合物は、活性化合物の調節放出を提供する移植デポーとしての投与のための固体の、半固体、またはチキソトロピー性溶液として製剤化され得る。このような製剤の例としては、薬物被覆ステント及びポリ（グリコリド－コ－ｄｌ－ラクチド）またはＰＧＬＡミクロスフェアが含まれる。

【０４８４】

本発明の化合物は、上述の投与様式のいずれかに使用される、それらの溶解性、溶解速度、矯味、生物学的利用能、及び／または安定性を改善するために、可溶性巨大分子エンティティ、例えば、シクロデキストリン及びその好適な誘導体またはポリエチレングリコール含有ポリマー、と組み合わせ得る。例えば、薬物－シクロデキストリン複合体は、大部分の剤形及び投与経路に一般的に有用であることが見出されている。包接複合体及び非包接複合体の双方が使用されてもよい。薬物との直接的な複合体化の代替物として、シクロデキストリンは、補助添加剤、すなわち、担体、希釈剤、または可溶化剤、として使用されてもよい。α－、β－、及びγ－シクロデキストリンは、これらの目的のために最も一般に使用され、これらの例は、国際特許出願ＷＯ９１／１１１７２、ＷＯ９４／０２５１８、及びＷＯ９８／５５１４８に見出され得る。

【０４８５】

「併用療法」という用語は、逐次的または同時のいずれかで、少なくとも１つのさらなる医薬品または薬剤と一緒に、本発明の化合物の投与を指す。併用療法は、別個の剤形または同じ医薬製剤のいずれかで、本発明の化合物及び他の治療薬の使用を包含する。本発明の化合物は、１つ以上の治療薬と組み合わせて（同時に、逐次的に、または別々に投与され）使用されてもよい。

【０４８６】

本発明の一実施形態では、本発明の化合物及び本明細書に記載の医薬組成物と共に使用される抗がん剤は、血管新生抑制剤（例えば、腫瘍が新しい血管を発症するのを止める薬

剤）である。抗血管新生薬の例としては、例えば、ＶＥＧＦ阻害薬、ＶＥＧＦＲ阻害薬、ＴＩＥ－２阻害薬、ＰＤＧＦＲ阻害薬、アンジオポエチン阻害薬、ＰＫＣＩ３阻害薬、ＣＱＸ－２（シクロオキシゲナーゼＩＩ）阻害薬、インテグリン（α－ｖ／β－３）、ＭＭＰ－２（マトリックスメタロプロテイナーゼ２）阻害薬、及びＭＭＰ－９（マトリックスメタロプロテイナーゼ９）阻害薬が挙げられる。好ましい抗血管新生剤としては、スニチニブ（ＳｕｔｅｎＦＭ）、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））、及びアキシチニブ（ＡＧ１３７３６）が挙げられる。

【０４８７】

さらなる抗血管新生剤としては、バタラニブ（ＣＧＰ　７９７８７）、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（商標））、ペガプタニブオクタナトリウム（Ｍａｃｕｇｅｎ（商標））、バンデタニブ（Ｚａｃｔｉｍａ（商標））、ＰＦ－０３３７２１０（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＳＵ　１４８４３（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＡＺＤ　２１７１（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ラニビズマブ（Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（商標））、Ｎｅｏｖａｓｔａｔ（商標）（ＡＥ　９４１）、テトラチオモリブデータ（Ｃｏｐｒｅｘａ（商標））、ＡＭＧ　７０６（Ａｍｇｅｎ）、ＶＥＧＦ　Ｔｒａｐ（ＡＶＥ　０００５）、ＣＥＰ　７０５５（Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）、ＸＬ　８８０（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ）、テラチニブ（ＢＡＹ　５７－９３５２）、及びＣＰ－８６８，５９６（Ｐｆｉｚｅｒ）が挙げられる。

【０４８８】

本発明の化合物及び本明細書に記載の医薬組成物と共に使用することができる抗血管新生剤の他の例としては、セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（商標））、パレコキシブ（Ｄｙｎａｓｔａｔ（商標））、デラコキシブ（ＳＣ　５９０４６）、ルミラコキシブ（Ｐｒｅｉｇｅ（商標））、バルデコキシブ（Ｂｅｘｔｒａ（商標））、ロフェコキシブ（Ｖｉｏｘｘ（商標））、イグラチモド（Ｃａｒｅｒａｍ（商標））、ＩＰ　７５１（Ｉｎｖｅｄｕｓ）、ＳＣ－５８１２５（Ｐｈａｒｍａｃｉａ）、及びエトリコキシブ（Ａｒｃｏｘｉａ（商標））が挙げられる。他の抗血管新生剤としては、エキシスリンド（Ａｐｔｏｓｙｎ（商標））、サルサラート（Ａｍｉｇｅｓｉｃ（商標））、ジフルニサル（Ｄｏｌｏｂｉｄ（商標））、イブプロフェン（Ｍｏｔｒｉｎ（商標））、ケトプロフェン（Ｏｒｕｄｉｓ（商標））、ナブメトン（Ｒｅｌａｆｅｎ（商標））、ピロキシカム（Ｆｅｌｄｅｎｅ（商標））、ナプロキセン（Ａｌｅｖｅ（商標）、Ｎａｐｒｏｓｙｎ（商標））、ジクロフェナク（Ｖｏｌｔａｒｅｎ（商標））、インドメタシン（Ｉｎｄｏｃｉｎ（商標））、スリンダク（ＣｌｉｎｏｒｉＩ（商標））、トルメチン（Ｔｏｌｅｃｔｉｎ（商標））、エトドラク（Ｌｏｄｉｎｅ（商標））、ケトロラク（ＴｏｒａｄｏＩ（商標））、及びオキサプロジン（Ｄａｙｐｒｏ（商標））が挙げられる。他の抗血管新生剤としては、ＡＢＴ　５１０（Ａｂｂｏｔｔ）、アプラタスタット（ＴＭＩ００５）、ＡＺＤ　８９５５（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、インシクリニド（Ｍｅｔａｓｔａｔ（商標））、及びＰＣＫ　３１４５（Ｐｒｏｃｙｏｎ）が挙げられる。他の抗血管新生剤としては、アチトレチン（Ｎｅｏｔｉｇａｓｏｎ（商標））、プリチデプシン（ａｐｌｉｄｉｎｅ（商標））、シレンジチド（ＥＭＤ　１２１９７４）、コンブレタスタチンＡ４（ＣＡ４Ｐ）、フェンレチニド（４　ＨＰＲ）、ハロフジノン（Ｔｅｍｐｏｓｔａｔｉｎ（商標））、Ｐａｎｚｅｍ（商標）（２－メトキシエストラジオール）、ＰＦ－０３４４６９６２（Ｐｆｉｚｅｒ）、レビマスタット（ＢＭＳ　２７５２９１）、カツマキソマブ（Ｒｅｍｏｖａｂ（商標））、レナリドマイド（Ｒｅｖｌｉｍｉｄ（商標））、スクアラミン（ＥＶＩＺＯＮ（商標））、サリドマイド（Ｔｈａｌｏｍｉｄ（商標））、Ｕｋｒａｉｎ（商標）（ＮＳＣ　６３１５７０）、Ｖｉｔａｘｉｎ（商標）（ＭＥＤＩ　５２２）、及びゾレドロン酸（Ｚｏｍｅｔａ（商標））が挙げられる。

【０４８９】

別の実施形態では、抗がん剤は、いわゆる、シグナル伝達阻害薬である（例えば、細胞成長、分化、及び生存の基本的プロセスを支配する制御分子が、細胞内で伝達した手段を阻害する）。シグナル伝達阻害薬は、小分子、抗体、及びアンチセンス分子を含む。シグナル伝達阻害薬は、例えば、キナーゼ阻害薬（例えば、チロシンキナーゼ阻害薬またはセ

リン／スレオニンキナーゼ阻害薬）及び細胞周期阻害薬を含む。より具体的には、シグナル伝達阻害薬は、例えば、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害薬、ＥＧＦ阻害薬、ＥｒｂＢ－１（ＥＧＦＲ）、ＥｒｂＢ－２、ｐａｎ　ｅｒｂ、ＩＧＦ１　Ｒ阻害薬、ＭＥＫ、ｃ－Ｋｉｔ阻害薬、ＦＬＴ－３阻害薬、Ｋ－Ｒａｓ阻害薬、ＰＩ３キナーゼ阻害薬、ＪＡＫ阻害薬、ＳＴＡＴ阻害薬、Ｒａｆキナーゼ阻害薬、Ａｋｔ阻害薬、ｍＴＯＲ阻害薬、Ｐ７０Ｓ６キナーゼ阻害薬、ＷＮＴ経路の阻害薬、及び、いわゆる、多標的キナーゼ阻害薬を含む。好ましいシグナル伝達阻害薬としては、ゲフィチニブ（Ｉｒｅｓｓａ（商標））、セツキシマブ（Ｅｒｂｉｔｕｘ（商標））、エルロチニブ（Ｔａｒｃｅｖａ（商標））、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標））、スニチニブ（Ｓｕｔｅｎｔ（商標））、及びイマチニブ（Ｇｌｅｅｖｅｃ（商標））が挙げられる。

【０４９０】

本発明の化合物及び本明細書に記載の医薬組成物と組み合わせて使用され得るシグナル伝達阻害薬のさらなる例としては、ＢＭＳ　２１４６６２（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ロナファルニブ（Ｓａｒａｓａｒ（商標））、ペリトレキソール（ＡＧ　２０３７）、マツズマブ（ＥＭＯ　７２００）、ニモツズマブ（ＴｈｅｒａＣＩＭ　ｈ－Ｒ３（商標））、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（商標））、バンデタニブ（Ｚａｃｔｉｍａ（商標））、パゾパニブ（ＳＢ　７８６０３４）、ＡＬＴ　１１０（アルテリス治療薬）、ＢＩＢＷ　２９９２（Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）、及びＣｅｒｖｅｎｅ（商標）（ＴＰ３８）が挙げられる。シグナル伝達阻害薬の他の例としては、ＰＦ－２３４１　０６６（Ｐｆｉｚｅｒ）、ＰＦ－２９９８０４（Ｐｆｉｚｅｒ）、カネルチニブ、ペルツズマブ（Ｏｍｎｉｔａｒｇ（商標））、ラパチニブ（Ｔｙｃｅｒｂ（商標））、ペリチニブ（ＥＫＢ５６９）、ミルテフォシン（Ｍｉｌｔｅｆｏｓｉｎ（商標））、ＢＭＳ　５９９６２６（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、Ｌａｐｕｌｅｕｃｅｌ－Ｔ（Ｎｅｕｖｅｎｇｅ（商標））、ＮｅｕＶａｘ（商標）（Ｅ７５がんワクチン）、Ｏｓｉｄｅｍ（商標）、ムブリチニブ（ＴＡＫ－１６５）、パニツムマブ（Ｖｅｃｔｉｂｉｘ（商標））、ラパチニブ（Ｔｙｃｅｒｂ（商標））、ペリチニブ（ＥＫＢ　５６９）、及びペルツズマブ（Ｏｍｎｉｔａｒｇ（商標））が挙げられる。シグナル伝達阻害薬の他の例としては、ＡＲＲＹ　１４２８８６（Ａｒｒａｙ　Ｂｉｏｐｈａｒｍ）、エベロリムス（Ｃｅｒｔｉｃａｎ（商標））、ゾタロリムス（Ｅｎｄｅａｖｏｒ（商標））、テムシロリムス（ＴｏｒｉｓｅＩ（商標））、及びＡＰ　２３５７３（ＡＲＩＡＯ）が挙げられる。さらに、他のシグナル伝達阻害薬としては、ＸＬ　６４７（Ｅｘｅｌｉｘｉｓ）、ソラフェニブ（Ｎｅｘａｖａｒ（商標））、ＬＥ－ＡＯＮ（Ｇｅｏｒｇｅｔｏｗｎ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、及びＧＩ－４０００（Ｇｌｏｂｅｌｍｍｕｎｅ）が挙げられる。他のシグナル伝達阻害薬としては、ＡＢＴ７５１（Ａｂｂｏｔｔ）、アルボシジブ（フラボピリドール）、ＢＭＳ　３８７０３２（Ｂｒｉｓｔｏｌ　Ｍｙｅｒｓ）、ＥＭ　１４２１（Ｅｒｉｍｏｓ）、インジスラム（Ｅ　７０７０）、セリシクリブ（ＣＹＣ　２００）、ＢＩＯ　１１２（Ｏｎｃ　Ｂｉｏ）、ＢＭＳ　３８７０３２（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ　Ｓｑｕｉｂｂ）、ＰＯ　０３３２９９１（Ｐｆｉｚｅｒ）、及びＡＧ　０２４３２２（Ｐｆｉｚｅｒ）が挙げられる。

【０４９１】

本発明の薬剤が併用するのに有用なシグナル伝達阻害薬のうち、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ラパチニブ、イコチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、ペレチニブ、及びダコミチニブにより例示される他のｅｒｂＢファミリー阻害薬は、特に興味深いものと認識されている。これらの化合物の全ては、作用機序に基づいた用量制限毒性を有する十分な野生型のｅｒｂＢキナーゼ阻害活性を有するが、全ては、許容レベルで投与することができ、良好な臨床活性を示す。それらの主な弱点の１つは、これらの薬剤が十分に奏効する腫瘍は、腫瘍が阻害薬に異常に影響を受けやすくなるｅｒｂＢ変異を有する傾向があるが、第２の変異と組み合わされる時、腫瘍がこれらの薬剤に対して耐性を示すようになる傾向がある。このプロセスを加速させる選択圧力は、上で検討されている。本発明の化合物は、主な耐性変異体を標的とし、それらが野生型酵素に対して非常にわずかな活性しか有さな

いので、作用機序に基づいた毒性を認め得るほどには助長しないであろう。しかし、それらは、進行二重変異体を、元の影響を受けやすい変異体と同じ選択の不利益の下に置くことになり、それ故、耐性株の出現を大いに遅らせ、または、ことによると、全体として妨げる。従って、この組み合わせは、臨床的に非常に有用であることが判明するであろう。

【０４９２】

本発明は、本発明の化合物を、典型的な抗悪性腫瘍薬と共に使用することを意図する。典型的な抗悪性腫瘍薬としては、ホルモン、抗ホルモン、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲンアンタゴニスト、及び抗エストロゲン治療薬などのホルモン調節剤、ヒストン脱アセチル化酵素（ＨＯＡＣ）阻害薬、遺伝子サイレンシング薬または遺伝子活性化薬、リボヌクレアーゼ、プロテオソミクス、トポイソメラーゼＩ阻害薬、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼＩＩ阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、ポリ（ＡＯＰ－リボース）ポリメラーゼ－１（ＰＡＲＰ－１）阻害薬、微小管阻害薬、抗生物質、植物由来紡錘体阻害薬、白金配位化合物、遺伝子治療薬、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的薬（ＶＴＡ）、及びスタチンが挙げられる。

【０４９３】

本発明の化合物と組み合わせて使用される抗悪性腫瘍薬の例としては、Ｖｅｌｃａｄｅ（ボルテゾミブ）、９－アミノカンプトテシン、ベロテカン、カンプトテシン、ジフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン（Ｄａｉｉｃｈｉ）、ギマテカン、１０－ヒドロキシカンプトテシン、イリノテカンＨＣｌ（Ｃａｍｐｔｏｓａｒ）、ルルトテカン、Ｏｒａｔｈｅｃｉｎ（ルビテカン、Ｓｕｐｅｒｇｅｎ）、トポテカン、カンプトテシン、１０－ヒドロキシカンプトテシン、９－アミノカンプトテシン、イリノテカン、エドテカリン、トポテカン、アクラルビシン、アドリアマイシン、アモナフィド、アムルビシン、アンナマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エルサミトルシン、エピルビシン、エトポシド、イダルビシン、ガラルビシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルビシン、ノバントロン（ミトキサントロン）、ピラルビシン、ピキサントロン、プロカルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサン、タフルポシド、バルルビシン、Ｚｉｎｅｃａｒｄ（デクスラゾキサン）、窒素マスタードＮ－オキシド、シクロホスファミド、アルトレタミン、ＡＰ－５２８０、アパジコン、ブロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、ホテムスチン、グルホスファミド、イホスファミド、ロムスチン、マホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、ならびに白金配位アルキル化化合物、例えば、シスプラチン、Ｐａｒａｐｌａｔｉｎ（カルボプラチン）、エプタプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、Ｅｌｏｘａｔｉｎ（オキサリプラチン、Ｓａｎｏｆｉ）、ストレプトゾシン、サトラプラチン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【０４９４】

本発明は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害薬（例えば、メトトレキサート及びトリメトレキサートグルクロナート）、プリンアンタゴニスト（例えば、６－メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、６－チオグアニン、クラドリビン、クロファラビン（Ｃｌｏｌａｒ）、フルダラビン、ネララビン、及びラルチトレキセド）、ピリミジンアンタゴニスト（例えば、５－フルオロウラシル）、Ａｌｉｍｔａ（ペメトレキセド二ナトリウム）、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ（商標））シトシンアラビノシド、Ｇｅｍｚａｒ（商標）（ゲムシタビン）、Ｔｅｇａｆｕｒ、ドキシフルリジン、カルモフール、シタラビン（オクホスファート、ホスファートステアラート、持続放出、及びリポソーム形態を含む）、エノシタビン、５－アザシチジン（Ｖｉｄａｚａ）、デシタビン、及びエチニルシチジン）ならびに他の代謝拮抗薬、例えば、エフロルニチン、ヒドロキシウレア、ロイコボリン、ノラトレキセド（Ｔｈｙｍｉｔａｑ）、トリアピン、トリメトレキサート、及びＮ－（５－［Ｎ－（３，４－ジヒドロ－２－メチル－４－オキソキナゾリン－６－イルメチル）－Ｎ－メチルアミノ］－２テノイル）－Ｌ－グルタミン酸、ならびにそれらの組み合わせと共に本発明の化合物の使用も意図する。

【０４９５】
本発明の化合物、任意に、１つ以上の他の薬剤との併用療法に使用される典型的な抗腫瘍性細胞障害性薬の他の例としては、Ａｂｒａｘａｎｅ（Ａｂｒａｘｉｓ ＢｉｏＳｃｉｅｎｃｅ，Ｉｎｃ．）、Ｂａｔａｂｕｌｉｎ（Ａｍｇｅｎ）、Ｖｉｎｆｌｕｎｉｎｅ（Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｃｏｍｐａｎｙ）、アクチノマイシンＤ、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ネオカルチノスタチン（Ｚｉｎｏｓｔａｔｉｎ）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン（Ｎａｖｅｌｂｉｎｅ）、ドセタキセル（Ｔａｘｏｔｅｒｅ）、Ｏｒｔａｔａｘｅｌ、パクリタキセル（ＤＨＡ／パクリタキセルコンジュゲートであるＴａｘｏｐｒｅｘｉｎを含む）、シスプラチン、カルボプラチン、Ｎｅｄａｐｌａｔｉｎ、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ）、Ｓａｔｒａｐｌａｔｉｎ、Ｃａｍｐｔｏｓａｒ、カペシタビン（Ｘｅｌｏｄａ）、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ）、Ｔａｘｏｔｅｒｅアリトレチノイン、Ｃａｎｆｏｓｆａｍｉｄｅ（Ｔｅｌｃｙｔａ（商標））、ＤＭＸＡＡ（Ａｎｔｉｓｏｍａ）、イバンドロン酸、Ｌ－アスパラギナーゼ、ペグアスパラガーゼ（Ｏｎｃａｓｐａｒ（商標））、Ｅｆａｐｒｏｘｉｒａｌ（Ｅｆａｐｒｏｘｙｎ（商標）－放射線療法））、ベキサロテン（Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（商標））、Ｔｅｓｍｉｌｉｆｅｎｅ、Ｔｈｅｒａｔｏｐｅ（商標）（Ｂｉｏｍｉｒａ）、Ｔｒｅｔｉｎｏｉｎ（Ｖｅｓａｎｏｉｄ（商標））、チラパザミン（Ｔｒｉｚａｏｎｅ（商標））、モテキサフィンガドリニウム（Ｘｃｙｔｒｉｎ（商標））Ｃｏｔａｒａ（商標）（ｍＡｂ）、及びＮＢＩ－３００１（ＰｒｏｔｏｘｂＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）、ポリグルタマート－パクリタキセル（Ｘｙｏｔａｘ（商標））、ならびにそれらの組み合わせが挙げられる。

【実施例】
【０４９６】
実験
本発明の化合物の合成
本発明の化合物は、当業者に既知の様々なプロセスによって作製することができ、これらの化合物を作製するための一部の合成スキームは、以下に示される。

【０４９７】
本発明の化合物は、連結したＡ’－Ｂ’－Ｃ’－Ｄ’構造を形成するために、４つの連結構成要素：単環式または二環式であり得るＡ環（Ａ’）、通常、２，４，（５）－置換ピリミジンである中心アジン環（Ｂ’）（または二環式ホモログ）、アニリン（Ｃ’）または３－アミノピリジン部分、及びＣ’環上の求電子性側鎖（Ｄ’）、からなるものと見なすことができる。これにより、４つの構成要素のそれぞれを他の３つの構成要素と組み合わせて使用することが可能になり、多数のアナログが、比較的少数の基礎的要素から、簡素かつ効率的に合成することが可能になる。

【０４９８】
本明細書に示されるほとんどの合成は、当業者に既知の様々な化学作用を介して、Ａ’－Ｂ部分を形成するために、Ａ’サブユニットを調製し、かつ次に、それをＢ’サブユニットに結合させることにより開始し、これらの多くは、以下に例示される。ここで、Ｃ－ユニットは、Ａ’－Ｂ’－Ｃ’エンティティを形成するために、Ｂ’環上のハロゲン原子をＣ－ユニットを含まない一級アミンで置換することにより結合する。Ｃ－エンティティは、ニトロもしくはアジドなどの前駆体基の還元、または保護された一級アミンの脱保護のいずれかにより、始まりの一級アミンがアンマスキングされ、次に、Ｄ－サブユニットは、アシル化またはスルホン化反応を介して、この遊離アミンに結合する。

【０４９９】
多くの場合、Ｄ－サブユニットは、インビボで親電子物質として作用するが、実際には弱い親電子物質であり、合理的な様々な化学反応条件後も存続することができ、これは、アクリルアミド及びクロトンアミドＤ’種に特に当てはまるようである。さらに、一度より大きいエンティティに組み込まれたＡ’－サブユニットは、互いに全く異なる化学反応性のものとすることができ、それらが合成の後半に修飾されることを可能にし、他の時に

、それらを後続反応中に一般に不活性のままにする。Ａ’－Ｂ’－Ｃ’連結エンティティのアジン環は、化学的に低活性である傾向がある。このことは、使用されるべき他の反応順を可能にする。例えば、Ａ’部分が幾分化学反応性を有する場合、Ａ’－Ｂ’カップリング後に、またはＡ’－Ｂ’－Ｃ’エンティティが組み立てられた後に、または場合により、Ａ’－Ｂ’－Ｃ’－Ｄ’エンティティの完全に組み立てられた後であっても、場合により、Ａ’部分への最終化学修飾を行うことができる。または、Ａ’－Ｂ’－Ｃ’エンティティを組み立てることができ、次に、Ｃ環は、例えば、R^3アミン、チオール、またはアルコラート求核物質による求電子性フッ素のオルト位をニトロ基に置換することにより修飾することができる。当業者は、「標準的な」線状Ａ～Ｄアセンブリからこのようにずれるための多くの機会を見つけることができ、このようないくつかの反応配列は、以下の反応で示される

【０５００】

Ａ’－Ｂ’カップリング

互いに１，３－関係の２つのハロゲン原子（Q^1及びQ^2）を有する本発明の中心アジン環は全て、商業的に入手することができ、（元のアジンが対称であった場合でも）これらのハロゲンの１つは常に、残りものに対し優先的に置換することができる。通常、２，４－ジクロロピリミジンの場合に、より反応性の高いＱ基は、４－クロロであり、良好な収率で窒素または炭素求核物質により置換し、潜在的な劇的条件下でアミン求核物質により後で置換されるべき他の基を残すことができる。ピリミジンの場合、Ａ’－Ｂビアリール部分は通常、４－置換－２－クロロピリミジンであり、本特許に開示のほとんどの合成は、このような中間体を使用する。それらは、実験の項でＡ中間体として提示される。

【０５０１】

本明細書に記載のビアリールは、Ｃ原子またはＮ原子のいずれかを介して、中心アジンのＣ原子に連結されてもよい。Ａ’環が６員環である場合、ビアリールは、炭素－炭素結合形成により調製されるべきである。このような合成は、当業者には非常に周知であり、多数の他の反応順序と共に、Ｓｔｉｌｌｅ、Ｎｅｇｉｓｈｉ　Ｕｌｌｍａｎｎ、もしくはＳｕｚｕｋｉ型触媒反応、またはその多くの変形を含む可能性があり、全ては、当業者に既知である。Ａ’－部分の連結部分が、Ｎ原子を含有する５員芳香族環である場合、環は多くの場合、Ｃ原子またはＮ原子のいずれかを介して結合することができる。プロトンの引き抜きは、正確な系ならびに存在する対イオン及び触媒の性質に応じて、ＣアルキルまたはＮアルキル化に向けることができ、特に、インドール様芳香族を用いて、Ｎアルキル化対Ｃアルキル化は通常、当業者が十分に制御可能である。

【０５０２】

さらに、Ａ’－Ｂ’ビアリールが形成されると、第２のハロゲンが多くの場合、反応性が非常に低いので、分子のＡ’部分で選択的に反応を行うことは、多くの場合可能である。このようないくつかの例は、以下の実験的開示に示される。

【０５０３】

Ｃ’－サブユニットは、第２のＱ種を置換するために使用される一級アミンを含有する。これは、酸触媒（最も一般的な方法）もしくは塩基性触媒の条件下で、または遷移金属触媒を用いて行うことができ、これらの全ては、先行技術、例えば、Ｂｕｃｈｗａｌｄ反応、及び以下の例の一部に十分に例示されている。それは、上では具体的に検討されず、または以下に例示されていないが、アニリンの一級アミンをハロゲン置換し、第２のＱ基を、アンモニアまたは好適な前駆体（アジド、トリフルオロアセトアミド、スルホンアミドなど）と置換し、必要に応じて、それを修飾し、次に、遷移金属触媒の条件下で、Ｃ－ユニットのハロゲンを置換し、続いて、このようなものが使用された場合、活性化基を窒素から取り除くこともできる。Ｃ’－部分はまた、求電子性Ｄ’－部分、特に、ニトロ、を結合するために、または保護されたアミン、特に、ｔ－Ｂｏｃアミノとして使用されるアミンの前駆体を含有する。３－ニトロの利点は、それが、求核性置換に対し４－位のそれに対しオルト位にある脱離基を活性化することができ、その位置に、多くのR^3側鎖、特に、アミンを容易に導入することが可能になることである。Ｃ’部分のフッ素に４置換

基を有することは、特に、この反応の促進のために有利であるが、炭素連結したものを含む他の側鎖は、４位に他のハロゲンを有し、かつ次に、遷移金属結合反応、例えば、Ｓｔｉｌｌｅ、Ｓｕｚｕｋｉ、Ｓｏｎａｇｉｓｈｉｒａ、及びＢｕｃｈｗａｌｄ反応、を行うことにより作製することができる。

【０５０４】

Ａ’－Ｂ’－Ｃ’エンティティは、Ａ’部分またはＣ’部分のいずれかでの修飾を促進するように容易に構築することができる。Ｄ’－親電子物質に連結されるべきＣ’芳香族環上のアミンが、１級アミンであるので、それは、Ｂ’－Ｃ’カップリング中に保護される必要があり、従って、ほとんどの場合、この位置における反応の必要性があり、本明細書で明らかにされたほとんどの合成は、このような反応を有する。しかし、３－アミン前駆体が、４－ハロゲン（例えば、ニトロ）の置換に対し高度に活性化する場合、R^3を導入する前に、（Ａ’－）Ｂ’－Ｃ’カップリングが行われる可能性があり、R^3のＡ’－Ｂ’－Ｃ’エンティティへの導入のいくつかの例は、以下に開示される。

【０５０５】

通常、求電子性Ｄ’部分を合成の最後に付加して、本発明の完成した化合物を得る。しかし、上記のように、Ｄ’基のいくつかは、特に比較的弱い電子求引性アミドとして存在する時に、化学反応性が十分に低いものであり、特に、以前の化学反応の一部を妨げ得るＡ’－部分に、特定の基を導入する時に、完成されたＡ’－Ｂ’－Ｃ’－Ｄ’エンティティに行われるべき様々な形質転換が可能になり、このような一部の例も、以下に開示される。

【０５０６】

原則として、Ｄ’ユニットが結合したアニリン／３－アミノピリジンフラグメントが、使用することになる「モノマーの」Ｃ’部分の大部分を、少なくともＢ’－Ｃ’カップリングするための１級アミンと同じくらい求核性のものとして有することになるので、Ｂ’－Ｃ’カップリングは、予め形成された完全なＣ’－Ｄ’フラグメントと共に作用するはずである。ここで、同じＣ’部分出発物質は、以前のように用いることができるが、１アミンを保護し、３－アミンをアンマスキングし、それをアシル化またはスルホン化し、次に、１－アミンを脱保護することが必要とされる。次に、好適なＡ’－Ｂ’フラグメントにカップリングするために、このＣ’－Ｄフラグメントが使用され、最終のＡ’－Ｂ’－Ｃ’－Ｄエンティティを形成することができ、いくつかのこのような合成は、以下に開示される。

【０５０７】

従って、本特許出願に記載された反応により、本発明の例示された化合物を調製することが可能になるだけでなく、本明細書に記載の反応、及び当業者が容易に入手可能な化学文献中のそれらの変形によってもまた、本特許出願内で特許請求されるものを含む他の多くの化合物を生成することが可能になり、これは、具体的には例示されない。さらに、先に述べたように、本発明の化合物のモジュラー特性及び各モジュールのいくつかの例を作成する能力のために、本出願の開示によって可能になった化学作用を使用して非常に多数の化合物を生成する能力を有する。例えば、本出願に記載の反応条件を使用して、本特許に開示のＡ’－Ｂ’部分の大部分と組み合わせて、３－アニリノＣ’部分の代わりに、３－アミノピリジルＣ’部分を使用することができる。別の例として、前駆体のニトロアニリン上の４－フルオロ基のＣ’－部分への置換は、本明細書に開示の条件を使用して、アミンの非常に広い配列により置換することができる。

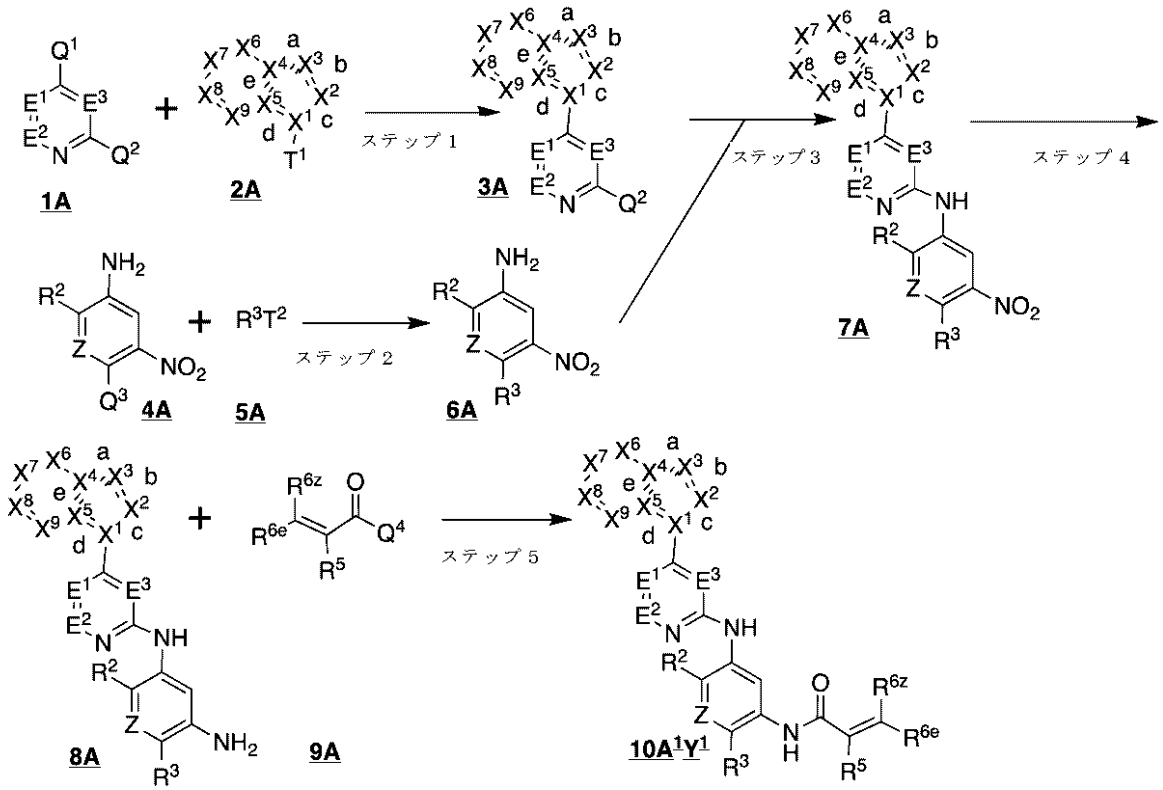
【０５０８】

スキーム１は、本発明の化合物を作製するための一般的なスキームを示し、Ａが、A^1であり、６，５－二環式系が、５員環の１－（３－）位置を介して中心アジン環に連結され、かつＹが、α、β－不飽和エナミドであることが説明される。この合成は、５つの構成要素である、適切に置換されたアジン１Ａ（絶対的な窒素に対してオルト位及びパラ位に、通常はハロゲンだが必ずしもそうとは限らない離脱基Q^1及びQ^2を含有する）、好適なＡ基である２Ａ（この場合、A^1）（T^1がQ^1の適切なカップリングパートナーで

ある基を表す）、適切なメターニトロアニリン、または３－アミノ－５－ニトロピリジンである４Ａ（おそらくハロゲンである脱離基Ｑ^{3}を有する）、適切な側鎖Ｒ^{3}Ｔ^{2}である５Ａ（通常水素であるＴ^{2}が、Ｑ^{3}の置換を介してカップリングするための適切な脱離基である）、及び最後に、適切な親電子物質９Ａ（本明細書で、塩化エノイルにより説明され、Ｑ^{4}が芳香族アミンとカップリングするための適切な脱離基である）、を調製することを含む。構成要素１Ａ、２Ａ、４Ａ、５Ａ、及び９Ａの一部は、市販されることがあり、そうでなければ、当業者に既知の方法で製造することができる。

【０５０９】

【化２０９】



スキーム１．　［６．５］－二環式Ａ基及びエノイルＹ－基で例示される一般的な合成。

この合成スキームは、一般に使用される方策について記載し、これは、本質的に、Ａ’がＢ’に逐次連結されており、次に、Ｂ’は、Ｒ３側鎖が既に結合するＣ’部分に結合し、次に、ニトロ基の還元後に、Ｄ’が結合して、合成が完了する。スキーム１の第１ステップでは、Ｂ’部分であるアジン１Ａは、４位でＡ’部分とカップリングされ、［６．５］－二環２Ａは、１位または３位のいずれかで、Ｑ^{1}Ｔ^{1}が全体的に脱離して、中間体３Ａを形成する。このようなカップリングは頻繁に、ハロゲン化物イオンの窒素または窒素ベースのアニオンでの置換であるであろうが、同じように、当業者によく知られている方法、例えば、Ｓｔｉｌｌｅ、Ｎｅｇｉｓｈｉ、もしくはＳｕｚｕｋｉカップリング、またはＦｒｅｉｄｅｌ－Ｃｒａｆｔｓアリール置換、による炭素－炭素結合の形成を含むことができる。ステップ２では、４Ａ上のＱ^{3}は、５Ａで置換され、Ｑ^{3}Ｔ^{2}が脱離して、完全なＣ’部分である中間体６Ａを形成する。このようなカップリングは頻繁に、ハロゲン化物イオンの窒素または窒素ベースのアニオンでの置換であるであろうが、同じように、当業者によく知られている方法、例えば、Ｓｔｉｌｌｅ、Ｎｅｇｉｓｈｉ、もしくはＳｕｚｕｋｉカップリング、による炭素－炭素結合の形成を含むことができる。

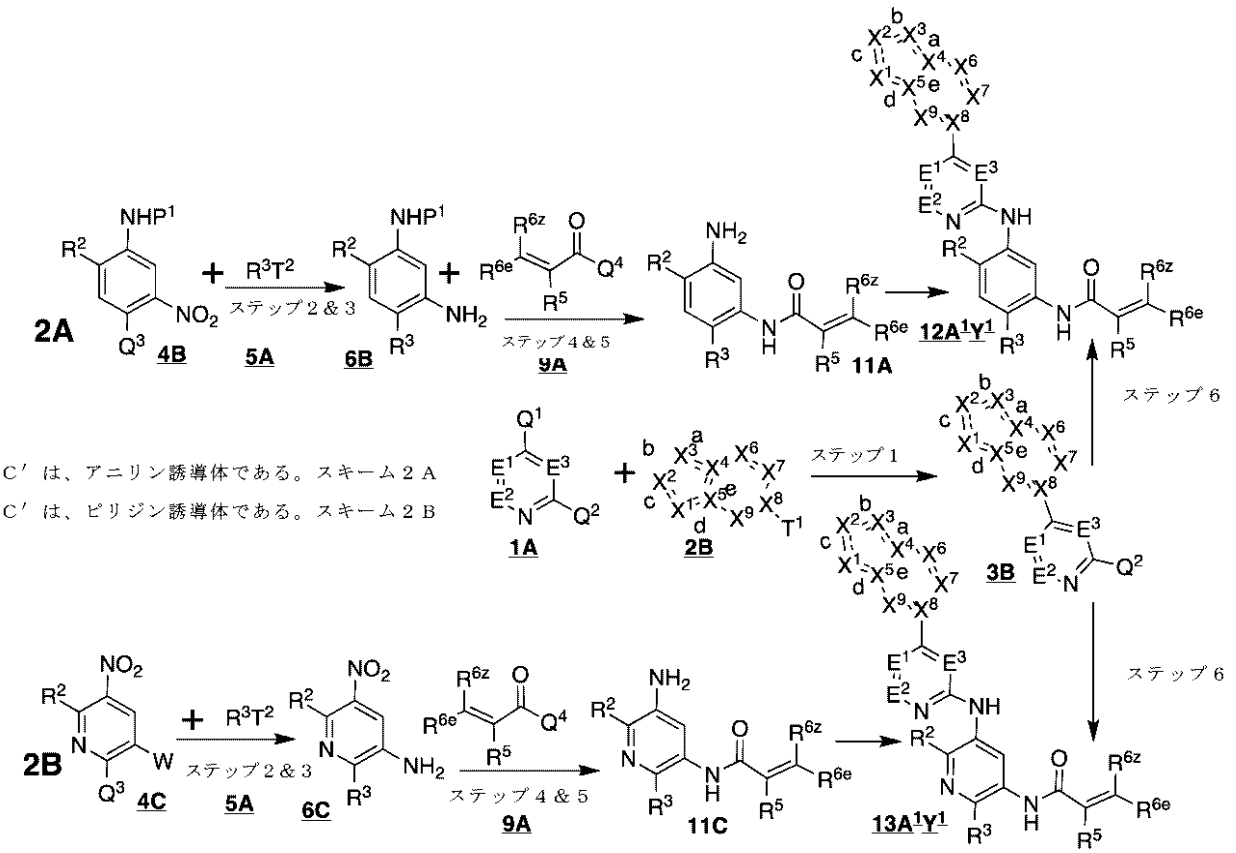
【０５１０】

ステップ３では、当業者に既知の方法を使用して、６Ａのアミノ窒素を用い、Ｑ^{2}をＡ’Ｂ’部分から移動させ（中間体３Ａ）、Ａ’－Ｂ’－Ｃ’連結中間体７Ａを形成する。次に、当業者らに周知の鉄／酢酸または接触水素化などの方法を使用して、７Ａのニトロ

基を、中間体８Ａのアミノ基に還元する。この例示的な一般的な場合の完全なＡ’－Ｂ’－Ｃ’－Ｄ’最終生成物１０Ａ^{1}Ｙ^{1}の合成は、アミン８Ａの好適なエノ酸誘導体９Ａとのアミドカップリングにより完了し、脱離基Ｑ^{4}は、ハロゲン化物、活性化エステル、酸及びカップリング剤、または当業者に既知のペプチドカップリングに適する他の活性化酸誘導体とすることができる。本発明の他の化合物は、適切な出発物質及びカップリング反応を使用して、異なるＡ及びＹ基を用いる類似のプロセスにより作製され、これらの全ては、当業者に周知である。

【０５１１】

【化２１０】



スキーム２．　［６．５］－二環式Ａ基及びエノイルＹ－基で例示される一般的代替合成。

スキーム２では、代替方策の１つは、スキーム１と類似の構成要素を使用して示される。この場合、例示的なＡ^{1}（Ａ’）構成要素は、５－結合６，５－アザ芳香族系である。スキーム１のように、第１のステップは、以前と同じであり、Ａ’部分２Ｂは、以前に記載された同じタイプの反応により、Ｂ’アジン１Ａにカップリングされて、Ａ’－Ｂ’エンティティである３Ｂを形成する。最適な化学作用が、アニリン及びピリジンの場合、スキーム１で必要とされるよりも、かなり大きく異なる必要があるので、Ａ’－Ｂ’と、後でまたは順序の最後にカップリングされることになるＣ’－Ｄ’フラグメントを形成するための２つの代替経路２Ａ及び２Ｂが、本明細書で説明される。

【０５１２】

スキーム２Ａでは、出発ニトロアニリン４Ｂは、アミンが適切に保護されていることを除いて、４Ａと類似している。Ｒ３部分を、先の通り、Ｑ^{3}の置換により導入し、次に、ニトロ基を、未保護アミンに還元して、適切なＣ’フラグメント６Ｂを得る。次に、これを、遊離アミン上のＤ’部分９Ａでアシル化し、保護基を元のアミンから除去することにより、カップリング可能なＣ’Ｄ’エンティティ１１Ｂを完成させる。スキーム２Ｂでは、ハロニトロピリジンの高い反応性は、４Ｃ部分の容易な調製を可能にし、Ｗは、後でアミンに容易に変化させることができる基である。５ＡによるＱ^{3}の置換により、Ｒ^{3}を導入した後に、ピリジンの５位は、求電子性芳香族置換に至るまで、非常に高度に活性化さ

れるので、これは、さらにプロトンとすることができる。非還元条件下で、Ｗを遊離アミンと置換すると、Ｄ’エンティティ９Ａによるアシル化のための正しい位置に遊離アミンを有するニトロアニリン６ＣとしてＣ’エンティティを得るであろう。３－ニトロ基のアミンへの緩やかな還元により、最終カップリングの準備が整った形態の、このＣ’－Ｄ’部分１１Ｃの調製が完了する。

【０５１３】

多くの場合、合成の最終ステップであるものでは、スキーム１について記載されたように、Ａ’Ｂ’フラグメントを Ｃ’部分に結合させるために使用されたのと同じ種類のカップリングを使用して、３Ａ上のＱ２フラグメントを、１１Ｂまたは１１Ｃ上の遊離アミンで置換し、エンティティ１２Ａ^{1}Ｙ^{1}及び１３Ａ^{1}Ｙ^{1}を生じた。アクリルアミドＤ’部分が、多くの場合、特に、本明細書で使用のアミン置換反応の後も存続するのに十分に強力であるので、同じ条件の多くは、本明細書で用いることができる。あるいは、この反応において最終のＤ’親電子物質の前駆物質を使用し、この結合が完了した後に、最終の親電子種を活性化することができる。

【０５１４】

中間体

Ａ１．　２－クロロ－４－インドール－１－イルピリミジン。

インドール（３．９３ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．６１ｇ、４０．２７ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（５．００ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）を添加し、次に、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（３００ｍＬ）でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、水（３００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－インドール－１－イルピリミジン（２．００ｇ、２６％）を白色固体として得た。

【０５１５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＭｅＯＤ ４００ＭＨｚ）：δ ８．６２（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝４．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝３．６ Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５１６】

Ａ２．　２－クロロ－４－（３－メチルインドール－１－イル）ピリミジン。

３－メチルインドール（４．４０ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．６１ｇ、４０．２７ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（５．００ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を、１５℃で１２時間撹拌させた。得られた混合物を、水（２００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、水（２００ｍＬ×４）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（３－メチルインドール－１－イル）ピリミジン（２．９０ｇ、３５％）を黄色固体として得た。

【０５１７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ^{6}）：δ ８．６４（ｄ，Ｊ＝６．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）．

【０５１８】
Ａ３．　２－クロロ－４－（３－クロロインドール－１－イル）ピリミジン。
インドール（４．００ｇ、３４．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＮＣＳ（４．５６ｇ、３４．１４ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下０℃で添加した。混合物を、１５℃で４時間撹拌し、$Ｈ_2Ｏ$（２００ｍＬ）に注ぎ、濾過し、$Ｈ_2Ｏ$（２０ｍＬ）で洗浄した。固体を、乾燥させて、３－クロロインドール（５．００ｇ、９６％）を得た。
【０５１９】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　１１．３４　（ｓ，１Ｈ），　７．５１－７．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．４７－７．４１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１８－７．１６　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２－７．１０　（ｍ，　１Ｈ）．
【０５２０】
３－クロロインドール（３．００ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、９５０ｍｇ、２３．７５ｍｍｏｌ）を$Ｎ_2$下０℃で添加し、混合物を、３０分間撹拌した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（２．９５ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ）を添加し、１５℃で４時間撹拌した。混合物を、$Ｈ_2Ｏ$（２００ｍＬ）に注ぎ、濾過し、$Ｈ_2Ｏ$（１００ｍＬ）で洗浄した。固体を、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で洗浄した。固体を、乾燥させて、２－クロロ－４－（３－クロロインドール－１－イル）ピリミジン（１．２０ｇ、２３％）を得た。
【０５２１】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ　ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．５８　（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，　１Ｈ），　８．５３　（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７３　（ｓ，　１Ｈ），　７．６９－７．６７　（ｍ，　１Ｈ），　７．５０－７．４６　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１－７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．２７－７．２６　（ｍ，　１Ｈ）．
【０５２２】
Ａ４．　２－クロロ－４－（３－シアノインドール－１－イル）ピリミジン。
３－シアノインドール（３．０５ｇ、２１．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．４８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させた。得られた混合物を、水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（３－シアノインドール－１－イル）ピリミジン（３．２０ｇ、５８．５％）を白色固体として得た。
【０５２３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００　ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ　９．１５　（ｓ，　１Ｈ），　８．８９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．６２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　６．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７６　（ｄ，　Ｊ　＝　７．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５７－７．５２　（ｍ，　２Ｈ）．
【０５２４】
Ａ５．　２－クロロ－４－（４－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。
エーテル中の臭化メチルマグネシウム（２７．２１ｇ、２．７．２１ｇ、２２８ｍｍｏｌ）を、$Ｎ_2$下０℃で撹拌した４－メチルインドール（２９．９４ｇ、２２８．２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３００ｍＬ）溶液に滴加した。（反応は、発熱性であるが、内部温度を０～１℃に保った）。溶液を０℃で１時間撹拌し、室温に加温した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（１７．００ｇ、１１４．１１ｍｍｏｌ）を、反応混合物に添加し（発熱なし）、ＬＣＭＳが、７０％の残留４－メチルインドールを示した時、撹拌しながら１５

時間８０℃に加熱した。反応溶液をＭｅＯＨ（５００ｍＬ）でクエンチし、溶液を、シリカゲル（１００ｇ）に予め吸着させた。粗生成物を、（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ　１０：１→３：１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（４－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（４．００ｇ、１４．４％）を黄色固体として得た。

【０５２５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ$_{4}$）　δ：　８．４８　－　８．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８４　－　７．８２　（ｍ，　１Ｈ），　７．６４　－　７．６１　（ｍ，　１Ｈ），　７．３１　－　７．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　－　７．１０　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ）．

【０５２６】

Ａ６．　２－クロロ－４－（１Ｎ，４－ジメチルインドール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（４－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（３．００ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加した。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を、（０℃～５℃の内部温度を維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌した。反応混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１Ｎ，４－ジメチルインドール－３－イル）ピリミジン（３．００ｇ、９４．６％）を白色固体として得た。

【０５２７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　メタノール－ｄ４）　δ：　８．４８　－　８．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．８１　（ｍ，　１Ｈ），　７．６３　－　７．５９　（ｍ，　１Ｈ），　７．３３　－　７．２９　（ｍ，　１Ｈ），　７．２３　－　７．１７　（ｍ，　１Ｈ），　７．０３　－　６．９９　（ｍ，　１Ｈ），　３．８８　（ｓ，　３Ｈ），　２．６５　（ｓ，　３Ｈ）．

【０５２８】

Ａ７．　２－クロロ－４－（４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。

０℃のＴＨＦ（４０ｍＬ）中の４－クロロインドール（４．００ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＨ（鉱油中６０％、７６０ｍｇ、３１．７ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、０℃で３０分間撹拌した後、ＭｅＩ（１１．８０ｇ、８３．１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次に、混合物を４時間２５℃で撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空で濃縮して、４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール（４．００ｇ、９１．５％粗製）を無色固体として得た。

【０５２９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ，　クロロホルム－ｄ）　δ：　７．２６　－　７．２１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　２Ｈ），　７．１１　－　７．０９　（ｍ，　１Ｈ），　６．６４　－　６．５７　（ｍ，　１Ｈ），　３．８０　（ｓ，　３Ｈ）．

【０５３０】

ＮＢＳ（８．６０ｇ、４８．３ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$下０℃で撹拌した４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール（８．００ｇ、４８．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に分けて添加した。さらに２０分後、反応溶液を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、固体を、真空濾過により収集し、水（２０ｍＬ×４）ですすぎ、真空で乾燥させて、３－ブロモ－４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール（８．００ｇ、６７．７％、粗製）を白色固体として得た。

【０５３１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ： ７．２４ － ７．２１ （ｍ， １Ｈ）， ７．１６ － ７．１０ （ｍ， ３Ｈ）， ３．７６ （ｓ， ３Ｈ）．

【０５３２】

ｎ－ＢｕＬｉ（１．８３ｇ、２８．６３ｍｍｏｌ）を、$Ｎ_2$下－７８℃で撹拌した３－ブロモ－４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール（７．００ｇ、２８．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７０ｍＬ）溶液に滴加した。この温度で２時間後、２－イソプロポキシ－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５．３３ｇ、２８．６ｍｍｏｌ）を、溶液に添加し、さらに２時間撹拌した。ＴＬＣは、化合物６が完全に消費され、かつ、２つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応混合物を、飽和$ＮＨ_4Ｃｌ$水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物を、（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ ２０：１→１０：１→５：１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－３－イル）４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．００ｇ、６．８６ｍｍｏｌ、収率２３．９６％）を白色固体として得た。

【０５３３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ： ７．５３ （ｓ，１Ｈ）， ７．２１ － ７．１０ （ｍ， ３Ｈ）， ３．７９ （ｓ， ３Ｈ）， １．４０ （ｓ， １Ｈ）．

【０５３４】

ジオキサン（１０ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（１．０ｍＬ）中の２－（４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－３－イル）４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５０ｇ、５．１４ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロピリミジン（１．５３ｇ、１０．２９ｍｍｏｌ）、$Ｋ_2ＣＯ_3$（２．１３ｇ、１５．４３ｍｍｏｌ）、及び$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2．ＣＨ_2Ｃｌ_2$（４２０．１１ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）の混合物を、$Ｎ_2$下８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物を、（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ ２０：１→１０：１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（４－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（１．４０ｇ、９８％）を白色固体として得た。

【０５３５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， クロロホルム－ｄ） δ： ８．５６ － ８．４９ （ｍ， １Ｈ）， ７．７８ － ７．７６ （ｍ， １Ｈ）， ７．７２ － ７．６９ （ｍ， １Ｈ）， ７．３４ － ７．３１ （ｍ， １Ｈ）， ７．２６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．８９ （ｍ， ３Ｈ）

【０５３６】

Ａ８． ２－クロロ－４－（３－（カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン。

メチルインドール－３－カルボキシラート（１１．７６ｇ、６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７０ｍＬ）溶液を、$Ｎ_2$下０℃で撹拌したＮａＨ油懸濁液（２．６８ｇ、６０％、６７．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）スラリーに滴加した。０．５時間後、ＤＭＦ（９０ｍｌ）中の２，４－ジクロロピリミジン（１０．００ｇ、６７．１２ｍｍｏｌ）を、０℃のままで滴加した。次に、混合物を２５℃に加温し、１．５時間撹拌した。ＨＰＬＣ（５－９５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水（３００ｍＬ）の添加によりクエンチし、次に、ＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３／１）で精製して、次に、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ）で精製して、２－クロロ－４－（３－カルボキシメチル）インドー

ル－１－イル）ピリミジン（５．００ｇ、１７．３８ｍｍｏｌ、２５．８９％収率）を黄色固体として得た。

【０５３７】

Ａ９．　２－クロロ－４－（３－ホルミルインドール－１－イル）ピリミジン。

インドール－３－カルバルデヒド（２４．３６ｇ、１６７．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液を、$Ｎ_2$下０℃で撹拌したＮａＨ（６０％油性懸濁液、６．７１ｇ、１６７．８１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）スラリーに滴加し、０．５時間撹拌した。次に、ＤＭＦ（１００ｍｌ）中の２，４－ジクロロピリジン（２５．００ｇ、１６７．８１ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を、２５℃に加温し、１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１、$Ｒ_f$＝０．３５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水（５００ｍＬ）の添加によりクエンチし、次に、ＥｔＯＡｃ（２×３００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３／１）で精製して、次に、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ）によりさらに精製して、２－クロロ－４－（３－ホルミルインドール－１－イル）ピリミジン（１４．００ｇ、５４．３３ｍｍｏｌ、収率３２．３８％）を黄色固体として得た。

【０５３８】

Ａ１０．　２－クロロ－４－（３－メチルスルホニルインドール－１－イル）ピリミジン。

３－メチルチオインドール。

Ｎ－クロロスクシンイミド（５．７ｇ、４２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２５ｍＬ）スラリーを、脱気し、２５℃で、$Ｎ_2$で３回パージし、次に、混合物を０℃に冷却した。ジメチルスルフィド（５３０ｍｇ、８．５４ｍｍｏｌ、６２４μＬ）を、混合物に添加した。０℃で１５分間撹拌した後、混合物を、－２０℃に冷却し、インドール（５．０ｇ、４２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２５ｍＬ）溶液を徐々に添加した。添加後、反応混合物を、２５℃に加温し、１時間撹拌した。次に、混合物を濃縮して、残渣を得、残渣を、キシレン（２５０ｍＬ）に溶解させ、$Ｎ_2$下１５０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ（５－９５）は、インドールが完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主なピークを検出したことを示した。反応混合物を、２５℃に冷却し、濾過した。赤色液体としての濾液を、次のステップで、そのまま使用した。

【０５３９】

３－メチルスルホニルインドール。

上でキシレン中で調製した粗３－メチルチオインドールを、０℃で撹拌し、ｍＣＰＢＡ（８５％、１７．３ｇ、８５．４ｍｍｏｌ）を添加した。次に、反応混合物を、２５℃に加温し、２時間撹拌した。反応混合物を、０℃に冷却し、溶液中に検出可能な過酸化物がなくなるまで、飽和$Ｎａ_2ＳＯ_3$溶液（２５ｍＬ）の添加によりクエンチし、ヨウ化カリウム－デンプン紙で試験した。次に、水（１００ｍＬ）を混合物に添加し、混合物を、ジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１～５／１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－メチルスルホニルインドール（２ステップで５．１ｇ、６１％）を土のような黄色の固体として得た。

【０５４０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（$ｄ_6$－ＤＭＳＯ）　δ　１２．６　（ｓ，　１Ｈ），　８．０２　－　８．０１　（ｍ，　１Ｈ），　７．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．５４　（ｄ，　Ｊ　＝　８　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２７　－　７．２２　（ｍ，　２Ｈ），　３．１８　（ｓ，　３Ｈ）．

【０５４１】

２－クロロ－４－（３－メチルスルホニルインドール－１－イル）ピリミジン。

３－メチルスルホニルインドール（６．８ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７０ｍＬ）溶液を、０℃に冷却し、ＮａＨ（６０％油懸濁液、１．４ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）を数回に分けて添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌し、次に、２，４－ジクロロピリミジン（５．２ｇ、３４．８ｍｍｏｌ）を反応混合物に一度に添加した。反応混合物を、２５℃に加温し、３．５時間撹拌した。反応混合物を、０℃に冷却し、飽和NH_4Cl溶液（１５ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×８０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、水（２×３０ｍＬ）、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１～１／１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（３－メチルスルホニルインドール－１－イル）ピリミジン（２．８０ｇ、２６．１％）を白色固体として得た。

【０５４２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （d_6－ＤＭＳＯ） δ ８．８６ － ８．８５ （ｍ，２Ｈ），８．６２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．２１ － ８．２０ （ｍ，１Ｈ），７．９３ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），３．３３ （ｓ，３Ｈ）．

【０５４３】

Ａ１１．２－クロロ－４－（３－ヒドロキシインドール－１－イル）ピリミジン

中間体Ａ１１は、本明細書に開示の手順に従って、または当該技術分野で既知の一般的な合成手順により合成することができる。

【０５４４】

Ａ１２．２－クロロ－４－（２－ヒドロキシベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン

４－（２－アミノアニリノ）－４－クロロピリミジン。

２，４－ジクロロピリミジン（５．５ｇ、３７ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（９．６ｇ、７４ｍｍｏｌ、１３ｍＬ）を、１，２－ジアミノベンゼン（４．０ｇ、３７ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（１６０ｍＬ）溶液に２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物を、N_2下１００℃で４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１、R_f＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、２５℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、ＨＣｌ水溶液（０．１Ｍ、６０ｍＬ）と共に、２０分間撹拌し、次に、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を添加し、相を分離させ、水相を、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄して、４－（２－アミノアニリノ）－４－クロロピリミジン（５．３０ｇ、収率６５％）を淡黄色固体として得た。

【０５４５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （d_6－ＤＭＳＯ） δ ９．１６ （ｓ，１Ｈ），８．０４ － ８．０２ （ｍ，１Ｈ），７．０６ － ６．９８ （ｍ，２Ｈ），６．７８ － ６．７６ （ｍ，１Ｈ），６．５９ － ６．５６ （ｍ，１Ｈ），６．３２ （ｂｒｓ，１Ｈ），４．９９ （ｂｒｓ，２Ｈ）．

【０５４６】

２－クロロ－４－（２－ヒドロキシベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン。

ＣＤＩ（５．５ｇ、３４ｍｍｏｌ）を、４－（２－アミノアニリノ）－４－クロロピリミジン（５．３ｇ、２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物を、N_2下８０℃で１７時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１、R_f＝０．５８）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、２５℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、水（２０ｍＬ）に溶解させ、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－クロロ

－４－（２－ヒドロキシベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン（１．０ｇ、１６％）をオフホワイト固体として得た。

【０５４７】

Ａ１３．　２－クロロ－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。

４－メチルインドール（５．０ｇ、３８ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（２５０ｍＬ）溶液を、脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、０℃に冷却した。エーテル（３Ｍ、１２．７ｍＬ）中のＭｅＭｇＢｒを、０℃で滴加した。添加後、混合物を、０℃で０．５時間撹拌し、次に、２，４－ジクロロピリミジン（８．４ｇ、５６ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を、２５℃に加温し、１６時間撹拌した。その時、ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１、$Ｒ_f$＝０．５）は、反応が完了したことを示した。混合物を、０℃に冷却し、ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）を、混合物に撹拌しながら添加し、次に、混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１～１／１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（４ｇ、収率４３％）を黄色固体として得た。

【０５４８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＤ）　δ　８．３８　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．２３　－　８．２１　（ｍ，　２Ｈ），　７．７２　－　７．７１　（ｍ，　１Ｈ），　７．１２　（ｔ，　Ｊ　＝　１４．８　Ｈｚ，　１　Ｈ），　７．０４　－　７．０２　（ｍ，　１Ｈ），　２．５２　（ｓ，　３Ｈ）．

【０５４９】

Ａ１４．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル－７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール。

$（Ｂｏｃ）_2Ｏ$（３．３８ｇ、１５．４８ｍｍｏｌ、１．１０当量）を、０℃で撹拌した７－シアノインドール（２．００ｇ、１４．０７ｍｍｏｌ）、$Ｅｔ_3Ｎ$（４．２７ｇ、４２．２１ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３４４ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液に添加した。次に、反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１、$Ｒ_f$＝０．４）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）を０℃で添加し、次に、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈することによりクエンチした。相を分離させ、水性相を、さらにＤＣＭ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～４０／１）で精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール（３．００ｇ、１２．３８ｍｍｏｌ、収率８８％）を白色固体として得た。

【０５５０】

３－ブロモ－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール。

ＮＢＳ（２．４２ｇ、１３．６２ｍｍｏｌ）を、２５℃で撹拌した１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール（３．０ｇ、１２．３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液に添加し、次に、混合物を、３２時間還流させた。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝６／１、$Ｒ_f$＝０．３５）は、反応が完了したことを示した。混合物を真空で濃縮して、溶媒を除去し、残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３０／１）で精製して、３－ブロモ－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール（３．４０ｇ、収率８５．５％）を緑色固体として得た。

【０５５１】

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）インドール。

２５℃の３－ブロモ－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール（１．００ｇ、３．１１ｍｍｏｌ）トリシクロヘキシルホスファン（１９２ｍｇ、０．６８

ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（７６３ｍｇ、７．７８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（９４７．７ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（１４２．４ｍｇ、０．１５６ｍｏｌ）のジオキサン（１２ｍＬ）溶液を、N_2で１０分間スパージし、撹拌しながら１６時間５０℃に加温した。ＬＣ－ＭＳ（５－９５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１）で精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）インドール（６００ｍｇ、５２．４）を黄色固体として得た。

【０５５２】

２－クロロ－４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン。

N_2下のジオキサン（３０ｍＬ）及び水（６ｍＬ）中の１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）インドール（５５０ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、２，４－ジクロロピリミジン（２２２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２９２．５ｍｇ、２．９８ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）（４８．６７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の混合物を、６０℃で１８時間撹拌した。次に、混合物を濾過し、真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン（１２０ｍｇ、収率２２．７％）を白色固体として得た。

【０５５３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）δ：１２．９４（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５５４】

Ａ１５．２－クロロ－４－インダゾール－１－イルピリミジン。

０℃の撹拌した１Ｈ－インダゾール１５（５９０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理した。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に再冷却し、２，４－ジクロロピリミジン（７４０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加した。２５℃で４時間撹拌した後、混合物を、水でクエンチした（そしてＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出した）。合わせた有機抽出物を、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、２－クロロ－４－インダゾール－１－イルピリミジン（２５０ｍｇ、２６％）を白色固体として得た。

【０５５５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ：７．３９（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．６２（１Ｈ，ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ），７．７９（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．０，０．８Ｈｚ），７．９２（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．２７（１Ｈ，ｓ），８．５７（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ），８．８１（１Ｈ，ｄｄ，Ｊ＝８．４，０．８Ｈｚ）．

【０５５６】

ＨＲ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２３１．０３５８．

【０５５７】

Ａ１６．２－クロロ－４－（２，３－ジヒドロインドール－１－イル）ピリミジン。

２，４－ジクロロピリミジン（６．２５ｇ、４２ｍｍｏｌ）、２，３－ジヒドロインドール（５．００ｇ、４２ｍｍｏｌ、４．７２ｍＬ）、及びＤＩＰＥＡ（５．４２ｇ、４２ｍｍｏｌ、７．３３ｍＬ）のｎ－ＢｕＯＨ（１００．００ｍＬ）溶液を、１００℃で１２

時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１、R_f＝０．４５）は、反応が完了したことを示した。混合物を、濾過し、真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～３／１）で精製して、２－クロロ－４－（２，３－ジヒドロインドール－１－イル）ピリミジン（２．００ｇ、２０．６％）を白色固体として得た。

【０５５８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＭｅＯＤ）δ ８．３３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５９】

Ａ１７．２－クロロ－４－（３－（ジフルオロメチル）インドール－１－イル）ピリミジン

３－（ジフルオロメチル）インダゾール。

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のＳ－（ビス（２－メトキシエチル）アミノ）硫黄トリフルオリド（２．６ｇ、１６．６ｍｍｏｌ）を、N_2下０℃で撹拌したインダゾール－３－カルバルデヒド（５．６６ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、５．６ｍＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に滴加し、次に、溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応物を、飽和$NaHCO_3$溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を、真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－（ジフルオロメチル）インダゾール（４３０ｍｇ、１４．４％）を黄色固体として得た。

【０５６０】

１Ｈ ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）δ：１３．６８－１３．５４（ｂｒｓ，１Ｈ），７．８６－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，２Ｈ）．

【０５６１】

２－クロロ－４－（３－（ジフルオロメチル）インダゾール－１－イル）ピリミジン。

ＮａＨ（１４２．８ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、純度６０％）のＤＭＦ（４ｍＬ）懸濁液に、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－（ジフルオロメチル）インダゾール（６００ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を、N_2下０℃で滴加した。次に、混合物を、０℃で５分間撹拌した後、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（５３２ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応物を、水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）で精製して、２－クロロ－４－（３－（ジフルオロメチル）インダゾール－１－イル）ピリミジン（４５０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、収率３４％）を白色固体として得た。

【０５６２】

１Ｈ ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）δ：８．８３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．７５－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．０５－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５４（ｍ，２Ｈ）．

【０５６３】

Ａ１８．２－クロロ－４－（３－エチニルインドール－１－イル）ピリミジン

中間体Ａ１８は、本明細書に開示の手順に従って、または当該技術分野で既知の一般的な合成手順により合成することができる。

【０５６４】

Ａ１９．２－クロロ－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。

ＭｅＭｇＢｒ（エーテル中３Ｍ、２．５４ｍＬ、７．６ｍｍｏｌ）を、２－メチルインドール（１．００ｇ、７．６２ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（３２．ｍＬ）溶液に、０℃で滴加し、３０分間撹拌した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（１．７０ｇ、１１．４３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を、２５℃で１６時間撹拌し、次に、０℃に冷却した。メタノール（３ｍＬ）を滴加し、反応混合物を、希塩酸（０．５Ｍ、２０ｍＬ）でクエンチした。相を分離させ、水相を、ＤＣＥ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濾液を、真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１：５）で精製して、２－クロロ－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（７００ｍｇ、収率３７．７％）を黄色固体として得た。

【０５６５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （d_6－ＤＭＳＯ） δ １１．９０ （ｓ， １Ｈ）， ８．５６ （ｓ， １Ｈ）， ８．１８ － ８．１５ （ｍ， １Ｈ）， ７．６９ － ７．４２ （ｍ， １Ｈ）， ７．４１－７．３０ （ｓ， １Ｈ）， ７．１８－７．１６（ｓ， ２Ｈ）， ２．７４ （ｓ， ３Ｈ）．

【０５６６】

Ａ２０． ２－クロロ－４－（７－オキソピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン

中間体Ａ２０は、以下のＡ２８に記載の２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジンの加水分解により、本明細書に開示の手順に従って、または当該技術分野で既知の一般的な合成手順により合成することができる。

【０５６７】

Ａ２１． ２－クロロ－４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール－３－イルピリミジン）。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール。

ＤＭＡＰ（６２ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）及び$(Boc)_2O$（６．７ｇ、３０ｍｍｏｌ、７．０ｍＬ）を、N_2下２５℃で４時間撹拌したインダゾール（３．０ｇ、２５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１００ｍＬ）溶液に添加した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１、R_f＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、残渣を得、これを、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）及び水（３０ｍＬ）の間で分配し、水層を、分離し、ＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせ、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～１０／１）で精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール（４．５ｇ、収率８１％）を淡黄色油として得た。

【０５６８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （d_6－ＤＭＳＯ） δ ８．４２ （ｓ， １Ｈ）， ８．０９ （ｄ， Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．８９ （ｄ， Ｊ ＝ ８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６１ （ｔ， Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３８ （ｔ， Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ， １ Ｈ）， １．６５ （ｓ， ９Ｈ）．

【０５６９】

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）インダゾール。

［Ｉｒ（ＣＯＤ）ＯＭｅ］$_2$（１５２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔ－ブチル－２，，２’－ピリイジル（１８４ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及びビスピナコラートジボロン（４．１ｇ、１６ｍｍｏｌ）を、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール（５．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）のＭＴＢＥ（５０ｍＬ）溶液に添加し、［Ｉｒ（ＣＯＤ）ＯＭｅ］$_2$（１５２ｍｇ、２２９ｕｍｏｌ）、ｄｔｂｐｙ（１８４ｍｇ、６８７ｕｍｏｌ）、及びB_2pin_2（４．１ｇ、１６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物をN_2下８０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ

（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１、R_f＝０．５）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を、２５℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を、ＤＣＭで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、粗１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）インダゾール（７．５ｇ）を黄色油として得た。

【０５７０】

２－クロロ－４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール－３－イルピリミジン。

２５℃の粗１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）インダゾール（７．０ｇ）、２，４－ジクロロピリミジン（３．０ｇ、２０ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（１３ｇ、６１ｍｍｏｌ）、及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１．５ｇ、２．０ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１４０ｍＬ）溶液を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物をN_2下１００℃で１４時間撹拌した。反応混合物を、２５℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（５０／１～３０／１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール－３－イルピリミジン（２．５ｇ、収率３７％）を白色固体として得た。

【０５７１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）δ ８．９２（ｓ，１Ｈ），８．５４－８．５２（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）．

【０５７２】

Ａ２２．７－（カルボキシメチル）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール。

５００ｍＬの４つ口フラスコに、２，４－ジクロロピリミジン（１５．３ｇ、１００ｍｍｏｌ）、$AlCl_3$（１４ｇ、１００ｍｍｏｌ）及びＤＭＥ（３００ｍＬ）を添加した。混合物を、５分間撹拌した後、メチルインドール－７－カルボキシラート（２０ｇ、１１０ｍｍｏｌ）を添加した。次に、反応物を、８０℃で２４時間撹拌した。完了後、混合物を、室温に冷却し、水（３００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ＭＴＢＥと研和した。混合物を濾過して、７－（カルボキシメチル）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（１１ｇ、３４％）を赤色固体として得た。

【０５７３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ＝ １０．４３（ｂｒ，１Ｈ），８．７６－８．７４（ｍ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ）．

【０５７４】

Ａ２３．２－クロロ－４－（３－スルホニルアミドインドール－１－イル）ピリミジン。

２－クロロ－４－インドール－１－イルピリミジン（５ｇ、２２ｍｍｏｌ、１当量の調製物Ａ１）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、クロロスルホン酸（６．１ｇ、５２ｍｍｏｌ、２．４当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を、窒素下０℃で滴加した。添加後、混合物を、この温度で完了まで撹拌した。形成された沈殿物を濾過により収集し、ＤＣＭで洗浄し、乾燥させて、所望のスルホン酸（８ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【０５７５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．６８－８．６３ （ｍ，２ Ｈ），８．２９ （ｓ，１ Ｈ），８．０４－８．０２ （ｍ，１ Ｈ），７．８１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ，１ Ｈ），７．４４－７．３７ （ｍ，２ Ｈ）．

【０５７６】

５００ｍＬの３つ口フラスコに、１－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－３－スルホン酸（８ｇ、２５．８ｍｍｏｌ、１当量）、$CHCl_3$（１６０ｍＬ）、及びPCl_5（８．４ｇ、７７．５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を、一晩還流した。反応を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視した。完了後、反応混合物を、室温に冷却し、アンモニアガスで２時間スパージした。得られた混合物を、室温で一晩撹拌した後、水（１６０ｍＬ）を添加した。有機層を、分離させ、水層を、ＤＣＭ（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（８０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、２－クロロ－４－（３－スルホニルアミドインドール－１－イル）ピリミジン（２ステップで４ｇ、３７％）をオフホワイト固体として得た。

【０５７７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， $DMSO-d_6$） δ ＝ ８．８２ （ｄ，Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ，１ Ｈ），８．６６－ ８．６０ （ｍ，２ Ｈ），８．１８ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１ Ｈ），８．００ （ｄ，Ｊ ＝ ６．６ Ｈｚ，１ Ｈ），７．６１ （ｓ，１ Ｈ），７．５３－ ７．４４ （ｍ，３ Ｈ）．

【０５７８】

Ａ２４． エチル１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキシラート。

エチルインダゾール－３－カルボキシラート（１９ｇ、１００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２００ｍｌ）溶液に、ＮａＨ（４ｇ、１００ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。混合物を、気泡が現れなくなるまで、この温度で１０分間撹拌した。２，４－ジクロロピリミジン（１４．９ｇ、１００ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、反応を、飽和NH_4Cl（３４ｍＬ）でクエンチし、水（６００ｍＬ）で希釈した。形成した固体を、濾過により収集し、水（３００ｍＬ×２）で洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、エチル１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキシラートを、褐色固体（１２ｇ、４０％）として得た。

【０５７９】

^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， $CDCl_3$） δ ＝ ８．８４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．６６ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．２６ （ｍ，１Ｈ），８．１１－８．０９ （ｍ，１Ｈ），７．６９－７．６４ （ｍ，１Ｈ），７．５２－７．４７ （ｍ，１Ｈ），４．６２－４．５５ （ｑ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，２Ｈ），１．５４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．２ Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５８０】

Ａ２５． ３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール。

１Ｌの４つ口フラスコに、ジオキサン（２００ｍＬ）、ＴＨＦ（１００ｍＬ）、及び３－シアノインドール（３０ｇ、２１１ｍｍｏｌ）を添加した。溶液を、０℃に冷却し、$LiAlH_4$（３０ｇ、７８０ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。０℃で１０分間撹拌した後、混合物を、ＴＬＣが完了を示すまで、０．５時間加熱還流した。混合物を、水（３００ｍＬ）で０℃で慎重にクエンチし、濾過し、濾液を分離させた。水性層を、ＥＡ（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、ＰＥ／ＥＡで洗浄して、３－アミノメチルインドール（２１ｇ、７０％）を赤煉瓦色固体として得た。

【０５８１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ １０．８０ （ｂｒ，１ Ｈ），７．５９ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１ Ｈ），７．３４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１ Ｈ），７．２０ （ｓ，１ Ｈ），７．０９－７．０４ （ｍ，１ Ｈ），６．９９－ ６．９４ （ｍ，１ Ｈ），３．８７ （ｓ，２ Ｈ）．

【０５８２】

５００ｍＬの４つ口フラスコに、３－アミノメチルインドール（２１ｇ、１４４ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（２００ｍＬ）、ＴＥＡ（２９ｇ、２８８ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（３．５ｇ、２９ｍｍｏｌ）を添加した。ＴＨＦ中のBoc_2O（３５．５ｇ、１５８ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を、水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）インドール（１５．９ｇ、４６％）を得た。

【０５８３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ＝ １０．８７ （ｂｒ，１ Ｈ），７．５９ （ｓ，１ Ｈ），７．３４ （ｓ，１ Ｈ），７．１８－６．９９ （ｍ，４ Ｈ），４．２６ （ｓ，２ Ｈ），１．３９ （ｓ，９ Ｈ）．

【０５８４】

ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）インドール（１５ｇ、６０ｍｍｏｌ）の混合物に、ｔ－ＢｕＯＫ（８．２ｇ、７２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を滴加した。室温で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（９ｇ、６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を滴加した。混合物を、完了まで室温で撹拌した。反応物を、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーで精製して、３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノメチル）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（７．２ｇ、３３％）を得た。

【０５８５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ＝ ８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１ Ｈ），８．５７ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１ Ｈ），８．０５ （ｓ，１ Ｈ），７．８７ （ｄ，Ｊ ＝ ６ Ｈｚ，１ Ｈ），７．７４－７．７２ （ｍ，１Ｈ），７．４１－ ７．２９ （ｍ，３ Ｈ），４．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，２ Ｈ），１．３９ （ｓ，９ Ｈ）．

【０５８６】

Ａ２６． ３－アミノ－１－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール。

３－アミノインダゾール（４０ｇ、３００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６００ｍｌ）溶液に、０℃でＮａＨ（１４．４４ｇ、３６０ｍｍｏｌ）を、少しずつ添加した。混合物を、気泡が現れなくなるまで、この温度で１０分間撹拌した。２，４－ジクロロピリミジン（４９ｇ、３３０ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、反応物を、室温で一晩撹拌した。完了後、反応を、飽和NH_4Cl（３４ｍＬ）でクエンチし、水（１８００ｍＬ）で希釈した。形成した固体を、濾過により収集し、水（３００ｍＬ×２）で洗浄し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３－アミノ－１－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾールを褐色固体（１２ｇ、１６％）として得た。

【０５８７】

^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_6$） δ ＝ ８．５２－８．５０（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．９４ （ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６１ （ｍ，１Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３３ （ｍ，１Ｈ），６．６８ （ｓ，２Ｈ）．

【０５８８】

Ａ２７．　１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－メチルアミノ）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル）１Ｈ－インダゾール。
３Ｌの３つ口フラスコに、インダゾール－３－カルボン酸（４０ｇ、２４７ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＨ（８００ｍＬ）を窒素下で入れた。１０分間撹拌した後、ＴＥＡ（３０ｇ、２９６ｍｍｏｌ）及びＤＰＰＡ（８１ｇ、２９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、８０℃に加熱し、５時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、３－（ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）インダゾール（１０ｇ、１７％）を得た。
【０５８９】
５００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（１５０ｍＬ）及び３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）インダゾール（１０ｇ、４３ｍｍｏｌ）を入れた。０℃に冷却した後、ＮａＨ（２．１ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）を慎重に添加した。混合物を、気泡が発生しなくなるまで、０℃で１０分間撹拌した。２，４－ジクロロピリミジン（７ｇ、４７．３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、飽和NH_4Cl（３４ｍＬ）でクエンチし、水（６００ｍＬ）で希釈した。沈殿物を、濾過により収集し、水（３００ｍＬ×２）で洗浄した。濾過固形物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２．４ｇ、１６％）を得た。
【０５９０】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝８．７２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１５－７．１４（ｍ，１Ｈ），１．５６（ｓ，９Ｈ）．
【０５９１】
１００ｍＬの丸底フラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２．４ｇ、７ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１４ｍＬ）を入れた。０℃に冷却した後、ＮａＨ（０．２８ｇ、７ｍｍｏｌ）を、慎重に添加し、混合物を、この温度で３０分間撹拌した後、ＭｅＩ（０．９８ｇ、７ｍｍｏｌ）を滴加した。添加後、混合物を、室温に加温し、完了するまで、２時間撹拌した。混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－メチルアミノ）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル）１Ｈ－インダゾール（１．２ｇ、４８％）を得た。
【０５９２】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．７２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６６－８．６３（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．
【０５９３】
Ａ２８．　２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン。
２－クロロ－３－ニトロピリジン（５０ｇ、３１５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１．５Ｌ）溶液に、臭化ビニルマグネシウム（ＴＨＦ中１Ｍ、９４６．１４ｍＬ、３．００当量）を－７８℃で滴加した。添加が完了した後、混合物を、２５℃に加温し、１４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０．２５）は、反応が完了したことを示した。反応物を、飽和NH_4Clで（４００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、残渣を、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝２：１～１：１）で精製して、７－クロロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１８ｇ、１１８ｍｍｏｌ、収率３７％）を黄色固体として得た。

【０５９４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ＝ ８．７２ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．０７ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６ － ７．４４ （ｍ，１Ｈ），６．６６ （ｔ，Ｊ ＝ ２．８ Ｈｚ，１Ｈ）．

【０５９５】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： １５３．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０５９６】

ステップ２：７－クロロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１ｇ、６．５ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＮａＯＭｅ（４．２Ｍ、１０ｍＬ、６．４当量）の混合物をマイクロ波下１１０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。１８の小規模バッチを行い、精密検査のために組み合わせた。合わせた混合物を、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（水溶液）（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ２５０×８０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：０％～１５％、２０分）で精製して、７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（８ｇ、５４ｍｍｏｌ、収率４６％）を黄色固体として得た。約５ｇの出発物質を回収した。

【０５９７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$ δ ＝ ８．８２ （ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６８ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３０ － ７．１５ （ｍ，１Ｈ），７．１０ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．４６ （ｔ，Ｊ ＝ ２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７ （ｓ，３Ｈ）．

【０５９８】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： １４９．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０５９９】

ステップ３：７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（８．０ｇ、５４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１６０ｍＬ）溶液に、０℃でＮａＨ（４．３２ｇ、１０８ｍｍｏｌ、純度６０％、２．０当量）を添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＴＩＰＳＣｌ（１５．６ｇ、８１ｍｍｏｌ、１７．４ｍＬ、１．５当量）を添加し、混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒ$_{f}$＝０．２）は、反応が完了したことを示した。混合物を、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５００ｍｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４００ｍｌ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１～１：１）で精製して、７－メトキシ－１，Ｎ－（トリイソプロピルシリル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１６ｇ、５２．６ｍｍｏｌ、収率９７％）を黄色油として得た。

【０６００】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$ δ ７．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ ＝ ３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．４９ （ｄ，Ｊ ＝ ３．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９ （ｓ，３Ｈ），１．７２ － １．５６ （ｍ，３Ｈ），１．１０ － ０．９４ （ｄ，１８Ｈ）．

【０６０１】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ３０５．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０６０２】

ステップ４：７－メトキシ－１，Ｎ－（トリイソプロピルシリル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２２ｇ、７２．３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭＴＢＥ（４４０ｍＬ）溶液に、（１Ｚ，５Ｚ）－シクロオクター１，５－ジエン、２，４－ジメチル－ＢＬＡＨビシク

ロ［１．１．０］ブタン（ＣＡＳ：１２１４８－７１－９）（４７８９ｍｇ、７２３ｕｍｏｌ、０．０１当量）、Pin_2B_2（１８．４ｇ、７２．３ｍｍｏｌ、１．０当量）、及び４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ピリジル）ピリジン（ＣＡＳ：６９６４１－９３－６）（５８２ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、０．０３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、８０℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０．５）は、反応が完了したことを示した。溶媒を蒸発させ、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１００：１～１０：１）で精製して、２－（７－メトキシ－１，Ｎ－（トリイソプロピルシリル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２０ｇ、４６．５ｍｍｏｌ、収率６４％）を白色固体として得た。

【０６０３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ $CDCl_3$ δ ７．７９ （ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３ （ｓ，１Ｈ），７．５６ （ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４ （ｓ，３Ｈ），１．８０－１．５８ （ｍ，３Ｈ），１．３４ （ｓ，１２Ｈ），１．１４ （ｄ，１８Ｈ）．

【０６０４】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：４３１．３ $(M+H)^+$

【０６０５】

ステップ５：２－（７－メトキシ－１，Ｎ－（トリイソプロピルシリル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１０ｇ、２３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（１５０ｍＬ）及びH_2O（７．５ｍＬ）溶液に、２（３．４６ｇ、２３ｍｍｏｌ、１．０当量）、Na_2CO_3（４．９２ｇ、４６．５ｍｍｏｌ、２．０当量）、及び４－ジｔｅｒｔ－ブチルホスファニル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アニリン、ジクロロパラジウム（ＣＡＳ：８８７９１９－３５－９）（８２２ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、０．０５当量）を２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、７０℃で１４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１～１：１）で精製して、２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン（２．５ｇ、９．６ｍｍｏｌ、収率４１％）を白色固体として得た。

【０６０６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ δ ８．４６ （ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），８．２７ （ｓ，１Ｈ），７．９０ （ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ （ｓ，１Ｈ），７．７４ （ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０８ （ｓ，３Ｈ）．

【０６０７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２６０．１ $(M+H)^+$

【０６０８】

Ａ２９．２，５－ジクロロ－４－（５－（カルボキシメチル）ピリド－３－イル）ピリミジン。

メチル５－ブロモニコチナート（１０ｇ、４６．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、B_2Pin_2（１７．６ｇ、６９．４ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（９．１ｇ、９２．６ｍｍｏｌ）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１．６９ｇ、２．３ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物５７が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物を、２０℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～４／１）で精製して、２－（５－（カルボキシメチル）ピリジン－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオ

キサボロラン（８．０ｇ、収率６６％）を黄色固体として得た。
【０６０９】
^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$ δ ９．２６ （ｍ，１Ｈ），９．０８ － ９．０７ （ｍ，１Ｈ），８．６６ （ｍ，１Ｈ），３．９４ （ｓ，３Ｈ），１．３６ （ｓ，１２Ｈ）
【０６１０】
ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２６４．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０６１１】
２－（５－（カルボキシメチル）ピリジン－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８．０ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）のジオキサン（８０ｍＬ）溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（５．５８ｇ、３０．４ｍｍｏｌ）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１９．４ｇ、９１．２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１．１１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物をＮ$_{2}$下１００℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１、Ｒ$_{f}$＝０．３）は、反応が完了したことを示した。混合物を、２０℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～１０／１）で精製して、２，５－ジクロロ－４－（５－（カルボキシメチル）ピリド－３－イル）ピリミジン（２．７ｇ、収率３１％）を黄色固体として得た。
【０６１２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ δ ９．２６ － ９．２５ （ｍ，１Ｈ），９．２３ （ｍ，１Ｈ），９．０９ （ｓ，１Ｈ），８．６９ － ８．６８ （ｍ，１Ｈ），３．９４ （ｓ，３Ｈ）
【０６１３】
ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２８４．１ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０６１４】
Ａ３０．２，５－ジクロロ－４－（６－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン。
ＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、１２ｍＬ）を、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ピリジン（２．０ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及び（Ｂｏｃ）$_{2}$Ｏ（２．８ｇ、１２．８ｍｍｏｌ、３．０ｍＬ）の混合物に、Ｎ$_{2}$下０℃で徐々に添加した。得られた混合物を、２０℃に加温し、１３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）は、微量の化合物６４及びより低い極性の主要な新しいスポットを示した。混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を合わせ、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）で精製して、５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピリジン（２．８ｇ、収率９１％）を淡黄色液体として得た。
【０６１５】
^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$ δ ８．４０ － ８．３９ （ｍ，１Ｈ），７．７１ － ７．６５ （ｍ，２Ｈ），３．３７ （ｓ，３Ｈ），１．４９ （ｓ，９Ｈ）．
【０６１６】
ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２８７．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．
【０６１７】
５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピリジン（２．８ｇ、９．８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（２０ｍＬ）溶液に、Ｂ$_{2}$Ｐｉｎ$_{2}$（３．７１ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２．８７ｇ、２９．３ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$・ＤＣＭ（３９８ｍｇ、４８８ｕｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、８０℃で１４時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ（石油エー

テル／酢酸エチル＝３／１、R_f＝０．６）により完了させた。所望のＭＳを、ＬＣＭＳで検出した。混合物を、２０℃に冷却し、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）で精製して、２－（２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピリド－５－イル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３．３ｇ、粗製）を白色固体として得た。

【０６１８】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３３５．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６１９】

２－（２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピリド－５－イル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．８ｇ、５．４ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）及びH_2O（２ｍＬ）溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（１．４８ｇ、８．１ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（３．４３ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１９７ｍｇ、２７０ｕｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を密閉管中１００℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１、R_f＝０．６）は、反応が完了したことを示した。混合物を、２０℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～５／１）で精製して、２，５－ジクロロ－４－（６－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（９２０ｍｇ、収率４８％）を淡黄色固体として得た。

【０６２０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ δ＝９．０１（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．２１（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．９１（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），１．５（ｓ，９Ｈ）

【０６２１】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３５５．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６２２】

Ａ３１．２，５－ジクロロ－４－（６－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン。

５－ブロモ－２－（ＮＮ－ジメチルアミノ）ピリジン（８．５ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１２．９ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（８．３ｇ、８４．６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．５５ｇ、２．１ｍｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃に加熱し、この温度で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３／１）で精製して、２－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリド－５－イル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８ｇ、３２．２ｍｍｏｌ、収率７６％）を黄色固体として得た。

【０６２３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ３ δ＝８．５３（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．７８（ｄ，１Ｈ），６．４３－６．４５（ｄ，１Ｈ），３．０９（ｓ，６Ｈ），１．２２－１．３０（ｍ，１２Ｈ）．

【０６２４】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２４９．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６２５】

２－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリド－５－イル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）及び２，４，５－トリクロロピリミジン（７．１ｇ、３８．７ｍｍｏｌ）のジオキサン（８０ｍＬ）及びH_2O

（２０ｍＬ）溶液に、Na_2CO_3（１０．３ｇ、９６．７ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．２ｇ、１．６ｍｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃に加熱し、この温度で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０×８０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１０％～４０％、２０分）で精製した。２，５－ジクロロ－４－（６－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（３．５ｇ、１３ｍｍｏｌ、収率４０％）を淡黄色固体として得た。

【０６２６】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　２６９．１　$(M+H)^+$．

【０６２７】

Ａ３２．　２－クロロ－４－（５－アセチル－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン。

５－ブロモ－２－クロロニコチン酸（５０ｇ、２１１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）溶液に、H_2SO_4（２０．７ｇ、２１１．４６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を、９０℃に加熱し、１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、Na_2CO_3でｐＨ＝７～８に中和し、減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣を、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、メチル５－ブロモ－２－クロロニコチナート（４５ｇ、１８０ｍｍｏｌ、収率８５％）を褐色固体として得た。

【０６２８】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　２４９．９　$(M+H)^+$

【０６２９】

メチル５－ブロモ－２－クロロニコチナート（８ｇ、３１．９ｍｍｏｌ）のメチルアミン（２Ｍ、７９．８５ｍＬ）溶液を、オートクレーブ中、２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）は、反応が完了したことを示した。３つの反応を行い、組み合わせた。合わせた混合物を、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１００：１～１０：１）で精製した。メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ニコチナート（１２ｇ、４９ｍｍｏｌ、収率５１％）を白色固体として得た。

【０６３０】

メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ニコチナート（１０ｇ、４０．８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルｔｅｒｔ－ブチルカーボナート（１０．７ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、４４．８９ｍＬ）を０℃で徐々に添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）は、反応が完了したことを示した。混合物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせて、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１～１０：１）で精製した。メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチナート（１３ｇ、３７．７ｍｍｏｌ、収率９２％）を褐色油として得た。

【０６３１】

^1H ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ３ δ ＝ ８．５５ （ｓ，１Ｈ），８．２１ （ｓ，１Ｈ），３．８８ （ｓ，３Ｈ），３．３８ （ｓ，３Ｈ），１．２５－１．６１ （ｍ，９Ｈ）．

【０６３２】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　３４５．０　$(M+H)^+$

【０６３３】

メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチナート（１５ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）のH_2O（８０ｍＬ）及びＴＨＦ（８０ｍＬ）溶

液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５．５ｇ、１３０ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦを除去した。残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×１０）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチン酸（１０ｇ、３０．２ｍｍｏｌ、収率７０％）を黄色固体として得た。

【０６３４】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２３１．１ $(M+H)^+$．

【０６３５】

Ｎ－メトキシメチルアミン（３．９８ｇ、４０．８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）のＤＭＦ（９０ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（１０．５ｇ、８１．５４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチン酸（９ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（１５．５ｇ、４０．８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を水（４００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせて、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１～５：１）で精製した。Ｏ－メチル－Ｎ－メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチンヒドロキサマート（８ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、収率７９％）を黄色油として得た。

【０６３６】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２７４．１ $(M+H)^+$．

【０６３７】

Ｏ－メチル－Ｎ－メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチル－Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ニコチンヒドロキサマート（８ｇ、２１．４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、２１．ｍＬ）をN_2下０℃で徐々に添加した。混合物を２０℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。クエン酸を、混合物に添加して、ｐＨを５～６に調整した。得られた混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、３－アセチル－５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ピリジン（４ｇ、１７．５ｍｍｏｌ、収率８２％）を黄色固体として得た。

【０６３８】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２２９．１ $(M+H)^+$．

【０６３９】

３－アセチル－５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ピリジン（４ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（５．３２ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（３．４３ｇ、３４．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（６３９ｍｇ、８７３ｕｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３：１）で精製した。２－（３－アセチル－５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４ｇ、１４．５ｍｍｏｌ、収率８３％）を黄色固体として得た。

【０６４０】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２７７．２ $(M+H)^+$．

【０６４１】

２－（３－アセチル－５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）及び２，４－ジクロロピリミジン（２．３７ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）のジオキサン（４

０ｍＬ）及びH_2O（８ｍＬ）溶液に、Na_2CO_3（３．０７ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５３０ｍｇ、７２４ｕｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３：１）は、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００：１～１：１）で精製して、２－クロロ－４－（５－アセチル－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（３ｇ、１１．４ｍｍｏｌ、収率７９％）を黄色固体として得た。

【０６４２】

^1H ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ３ δ ＝ ８．９６ （ｓ，１Ｈ），８．８３ （ｓ，１Ｈ），８．５５－８．５７ （ｄ，１Ｈ），７．５３－７．５５ （ｄ，１Ｈ），３．１７ （ｄ，３Ｈ），２．７０ （ｄ，３Ｈ）．

【０６４３】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２６３．２ $(M+H)^+$

【０６４４】

Ａ３３．２－クロロ－４－（５－（カルボキシメチル）－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン。

メチル５－ブロモ－２－（Ｎ－メチルアミノ）ニコチナート（１０ｇ、４０．８ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１２．４ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１００ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（８ｇ、８１．６ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．４９ｇ、２．０４ｍｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３：１）で精製した。２－（５－（カルボキシメチル）－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８ｇ、２７．４ｍｍｏｌ、収率６７％）を、黄色固体として得た。

【０６４５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２９３．４ $(M+H)^+$．

【０６４６】

２－（５－（カルボキシメチル）－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７ｇ、２３．９ｍｍｏｌ）及び２，４－ジクロロピリミジン（４．２８ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）のジオキサン（５０ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）溶液に、Na_2CO_3（７．６２ｇ、７１．９ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８７７ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０：１～５：１）で精製した。２－クロロ－４－（５－（カルボキシメチル）－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（２ｇ、７．１８ｍｍｏｌ、収率３０％）を黄色固体として得た。

【０６４７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２７９．１ $(M+H)^+$．

【０６４８】

Ａ３４．２－クロロ－４－（３－（カルボキシメチル）シクロペンタ［ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

シクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－カルボン酸（８．００ｇ、５２．６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８０ｍＬ）溶液に、H_2SO_4（５．１６ｇ、５２．６ｍｍｏｌ、２．８０ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を、８５℃に加熱し、１８時間撹拌した。ＴＬＣは、反応が完了したことを示した。反応物を、$NaHCO_3$（６０ｍＬ）で、０℃でクエンチし、減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。水相を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出

した。合わせた有機相を、飽和食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチルシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－カルボキシラート（６．００ｇ、３６．１ｍｍｏｌ、収率６９％）を白色固体として得た。

【０６４９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ：ＣＤＣｌ$_3$ ４００ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$ δ ＝ ３．８６ （ｄ，Ｊ＝１４．８ Ｈｚ， ３Ｈ），２．８６ － ２．７１ （ｍ， ４Ｈ），２．５０ － ２．４３ （ｍ， ２Ｈ）．

【０６５０】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： １６７．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６５１】

メチルシクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－カルボキシラート（５．００ｇ、３０．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（１．８１ｇ、４５．１ｍｍｏｌ、純度６０％）を０℃で添加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（５．３８ｇ、３６．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃に加温し、１８時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、H_2O（１００ｍＬ）を用いて０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル１０／１＝２／１）で精製して、２－クロロ－４－（３－（カルボキシメチル）シクロペンタ［ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン（７．００ｇ、２５．１ｍｍｏｌ、収率８３％）を白色固体として得た。

【０６５２】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２７９．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６５３】

Ａ３５． ２－クロロ－４－（３－（カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン。

ＮａＨ（１．１４ｇ、２８．５ｍｍｏｌ、純度６０％）のＤＭＦ（１００ｍＬ）懸濁液に、メチルインドール－３－カルボキシラート（５ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）をN_2下０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した後、ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（４．２５ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０．１６）は、出発物質が完全に消費され、かつ、２つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応物を、水（１００ｍＬ）を用いて０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（３－カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン（３ｇ、１０．４ｍｍｏｌ、収率３７％）を白色固体として得た。

【０６５４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ） δ ＝ ８．８７ （ｓ， １Ｈ），８．８０－８．８２ （ｄ， Ｊ＝５．７ Ｈｚ， １Ｈ），８．５７－８．５９ （ｄ， Ｊ＝８．２ Ｈｚ， １Ｈ），８．１８ （ｄ， Ｊ＝５．８ Ｈｚ， １Ｈ），８．１１ （ｄ， Ｊ＝７．９ Ｈｚ， １Ｈ），７．３８ － ７．４６ （ｍ， ２Ｈ），３．９０ （ｓ， ３Ｈ）．

【０６５５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２８８．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６５６】

Ａ３６． ２－クロロ－４－（３－アセチルインドール－１－イル）ピリミジン。

ＮａＨ（１．２６ｇ、３１．４ｍｍｏｌ、純度６０％）のＤＭＦ（５０ｍＬ）懸濁液に、３－アセチルインドール（５ｇ、３１．４ｍｍｏｌ）をN_2下０℃で添加した。混合物

を０℃で３０分間撹拌した後、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（４．６８ｇ、３１．４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、化合物１０５が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する２つの新しいピークが検出されたことを示した。反応物を、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／１～１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（３－アセチルインドール－１－イル）ピリミジン（２ｇ、７．３６ｍｍｏｌ、収率２３％）を黄色固体として得た。

【０６５７】

^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ $CDCl_3$）δ＝８．６８（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．４４（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）．

【０６５８】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２７２．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６５９】

Ａ３７．メチル３－クロロ－５－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１－（Ｎ－メチル）－（１Ｈ－インドール－７－カルボキシラート）。

インドリン（４０ｇ、３３６ｍｍｏｌ、３７．７ｍＬ）及びＴＥＡ（３．４ｇ、３３．６ｍｍｏｌ、４．６５ｍＬ）のＤＣＭ（４００ｍＬ）溶液に、$(Boc)_2O$（９１．６ｇ、４２０ｍｍｏｌ、９６．４ｍＬ）を０℃で滴加した。反応混合物を、０℃で５時間、次に、２０℃で１３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０．８）は、化合物１０９が完全に消費され、かつ、より低い極性の新しいスポットが検出されたことを示した。反応混合物を、１Ｎのクエン酸（１２０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$（１２０ｍＬ）、及び食塩水（１２０ｍＬ）で洗浄した。有機相を、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝８０／１～１０：１）で精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インドリン（５０ｇ、収率６８％）を得た。

【０６６０】

^1H ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ δ＝７．７０（ｓ，１Ｈ），７．０９－７．１６（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．９３（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．９５（ｔ，２Ｈ），３．０５－３．０９（ｔ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０６６１】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：２２０．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６６２】

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インドリン（５０ｇ、２２８ｍｍｏｌ）及びｓｅｃ－ＢｕＬｉ（１．３Ｍ、３５１ｍＬ）のＴＨＦ（６００ｍＬ）溶液に、ＴＭＥＤＡ（５８．３ｇ、５０２ｍｍｏｌ、７５．７ｍＬ）を－７８℃で滴加した。混合物を－７８℃で１．５時間撹拌した後、メチルカルボノクロリダート（５２．８ｇ、５５９ｍｍｏｌ、４３．３ｍＬ）を添加した。混合物を、２０℃まで加温し、１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、約１０％の出発材料及び所望のＭＳを有する１つの新しいピークを示した。反応物を、水（５００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５：１）で精製して、メチル１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－７－カルボキシラート（２３．５ｇ、収率３７％）を黄色固体として得た。

【０６６３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ δ ＝ ７．３４－７．４０ （ｍ， ２Ｈ）， ７．０４－７．０８ （ｍ， １Ｈ）， ４．００－４．０４ （ｔ， ２Ｈ）， ３．６９ （ｓ， ３Ｈ）， ３．０４－３．０８（ｔ， ２Ｈ）， １．４４ （ｓ， ９Ｈ）．

【０６６４】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２７８．１ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６６５】

メチル１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－７－カルボキシラート（２３．５ｇ、８４．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３００ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（１５．１ｇ、８４．７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０．５）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より低い極性の新しい主要スポットが検出されたことを示した。反応混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整した。有機相を分離させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５：１）で精製して、メチル５－ブロモ－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－７－カルボキシラート（２８．５ｇ、収率９４％）を黄色固体として得た。

【０６６６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ δ ＝ ７．５９ （ｓ， １Ｈ）， ７．４５ （ｓ， １Ｈ）， ４．０２ （ｍ， ２Ｈ）， ３．７０ （ｓ， ３Ｈ）， ３．０８（ｍ， ２Ｈ）， １．４３ （ｓ， ９Ｈ）．

【０６６７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ３５６．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６６８】

ＴＦＡ（１５ｍＬ）中のメチル５－ブロモ－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インドリン－７－カルボキシラート（１９．５ｇ、５４．７ｍｍｏｌ）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０．３５）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より低い極性の新しい主要スポットが検出されたことを示した。反応物を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝９に調整した。有機相を分離させ、減圧下で濃縮して、化合物メチル５－ブロモインドリン－７－カルボキシラート（１３．５ｇ、収率９６％）を褐色固体として得た。

【０６６９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ） δ ＝ ７．４５ （ｓ， １Ｈ）， ７．２７ （ｓ， １Ｈ）， ６．７２ （ｓ， １Ｈ）， ３．７７ （ｓ， ３Ｈ）， ３．６１（ｍ， ２Ｈ）， ２．９９ （ｍ， ２Ｈ）．

【０６７０】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２６０．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０６７１】

メチル５－ブロモインドリン－７－カルボキシラート（１３．５ｇ、５２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６０ｍＬ）溶液に、MnO_2（４５．８ｇ、５２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で４８時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０．３）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より高い極性の新しい主要スポットが検出されたことを示した。反応混合物を、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、メチル５－ブロモインドール－７－カルボキシラート（１１ｇ、収率８２％）を褐色固体として得た。

【０６７２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ） δ ＝ １１．３８ （ｓ， １Ｈ）， ８．０６ （ｓ， １Ｈ）， ８．７９ （ｓ， １Ｈ）， ７．４７ （ｄ， Ｊ＝６ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．５６ （ｄ， Ｊ＝３．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９３ （ｓ， ３Ｈ）．

【０６７３】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　２５３．９　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０６７４】

０℃のメチル５－ブロモインドール－７－カルボキシラート（４．５ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（１．０６ｇ、２６．６ｍｍｏｌ、純度６０％）を添加した。混合物を０℃で１５分間撹拌した。ヨードメタン（４ｇ、２８．２ｍｍｏｌ、１．７５ｍＬ）を添加し、混合物を、２５℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０．３５）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より低い極性の新しい主要スポットが検出されたことを示した。反応混合物を、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を、真空で濃縮して、メチル５－ブロモ－１，Ｎ－メチルインドール－７－カルボキシラート（１．５ｇ、収率３２％）を褐色液体として得た。

【０６７５】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＤＭＳＯ　δ　＝　７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．５８　（ｓ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ＝３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５６　（ｄ，　Ｊ＝３．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９１（ｓ，　３Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ）．

【０６７６】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　２６８．０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０６７７】

メチル５－ブロモ－１，Ｎ－メチルインドール－７－カルボキシラート（１．５ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、ＮＣＳ（９７０ｍｇ、７．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０．３）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より高い極性の新しい主要スポットが検出されたことを示した。反応物を、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を、減圧下で濃縮して、メチル５－ブロモ－３－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－７－カルボキシラート（１．６ｇ、収率９５％）を褐色固体として得た。

【０６７８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＤＭＳＯ）　δ　＝　７．８６　（ｓ，　１Ｈ），　７．７２　（ｓ，　１Ｈ），　７．６８　（ｓ，　１Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．７８　（ｓ，　３Ｈ）．

【０６７９】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　３０１．９　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０６８０】

メチル５－ブロモ－３－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－７－カルボキシラート（１．５５ｇ、５．１２ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）溶液に、Pin_2B_2（２．６ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（１ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３７５ｍｇ、５１２ｕｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する新しいピークが検出されたことを示した。反応物を、水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を合わせ、減圧下で濃縮して、２－（７－（カルボキシメチル）－３－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５ｇ、収率８４％）を褐色固体として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【０６８１】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　３５０．１　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０６８２】

ジオキサン（３０ｍＬ）及びH_2O（６ｍＬ）中の２－（７－（カルボキシメチル）－３－クロロ－１，Ｎ－メチルインドール－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．５ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）及び２，４－ジクロロピ

リミジン（６３９ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、Na_2CO_3（９０９ｍｇ、８．５８ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（３０１ｍｇ、４２９ｕｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０．３）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より高い極性の１つの新しいスポットが検出されたことを示した。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０：１）で精製して、メチル３－クロロ－５－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１－（Ｎ－メチル）－（１Ｈ－インドール－７－カルボキシラート（１．１４ｇ、収率７９％）を橙色固体として得た。

【０６８３】

^1H ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ δ ＝ ８．７９ （ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．５７ （ｓ，１Ｈ），８．４４ （ｓ，１Ｈ），８．３１－８．３３ （ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．８４ （ｓ，３Ｈ）．

【０６８４】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ３３６．０ $(M+H)^+$

【０６８５】

Ａ３８． ２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）ピリミジン。

－７８℃のＴＨＦ（１．４０Ｌ）中の５－ブロモ－２－クロロ－３－ニトロピリジン（５０ｇ、２１０ｍｍｏｌ）の混合物に、ブロモ（ビニル）マグネシウム（１Ｍ、８４２ｍＬ）をN_2下で添加した。混合物を、－７８℃で４時間、次に、－２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を、NH_4Cl水溶液（５００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、食塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、５０／１～１／１）で精製して、４－ブロモ－７－クロロ［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジンを黄色固体として得た。

【０６８６】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２３３ $(M+H)^+$．

【０６８７】

２０ｍＬのマイクロ波バイアルに、４－ブロモ－７－クロロ［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１．５ｇ、６．４８ｍｍｏｌ）及びＮａＯＭｅ（１５ｍＬ）を入れた。混合物を、１２０℃で３時間加熱した。ＬＣＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応物を、水（４０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、４－ブロモ－７－メトキシ［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（６．０ｇ、粗製）を得た。

【０６８８】

^1H ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ $CDCl_3$： δ ＝ ８．８２ － ８．５６ （ｍ，１Ｈ），７．８７ （ｓ，１Ｈ），７．３４ （ｓ，１Ｈ），６．６２ － ６．５７ （ｍ，１Ｈ），４．１０ （ｓ，３Ｈ）．

【０６８９】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２２９ $(M+H)^+$．

【０６９０】

ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）中の４－ブロモ－７－メトキシ［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（５．０ｇ、２２ｍｍｏｌ）の混合物に、CH_3I（３．１３ｇ、２２ｍｍｏｌ、１．３７ｍＬ）及びＮａＯＨ（１．７６ｇ、４４ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で添加した。混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１、R_f＝０．４）は、出発物質が完全に消費されたことを示した。溶液を、６

MのＨＣｌを用いて、ｐＨ＝７に酸性化し、減圧下で濃縮した。残渣を、水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、５０／１～２０／１）で精製して、４－ブロモ－７－メトキシ－１，Ｎ－メチル［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（４ｇ、１６．５９ｍｍｏｌ、収率７５％）を白色固体として得た。

【０６９１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$：δ ＝ ７．６９ （ｓ，１Ｈ），７．００ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），６．３７ （ｄ，Ｊ ＝ ２．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．１５ （ｓ，３Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ）．

【０６９２】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２４１．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６９３】

ジオキサン（１２ｍＬ）中の４－ブロモ－７－メトキシ－１，Ｎ－メチル［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（１．２ｇ、４．９８ｍｍｏｌ）、Pin_2B_2（１．９０ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）、及びＫＯＡｃ（１．４７ｇ、１４．９３ｍｍｏｌ）の混合物に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２０３ｍｇ、２４９ｕｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を、２５℃で３０分間撹拌し、次に、１００℃に加熱し、１４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応物を、水（１５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（７ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を食塩水（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、（２－（７－メトキシ－１，Ｎ－メチル［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．０ｇ、粗製）を白色固体として得た。

【０６９４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$：δ ＝ ８．４４ （ｓ，１Ｈ），７．５６ － ７．４８ （ｍ，１Ｈ），７．１２ － ７．０３ （ｍ，１Ｈ），４．２３ （ｓ，３Ｈ），４．０５ （ｓ，３Ｈ），１．６５ （ｓ，１２Ｈ）．

【０６９５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２８９ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６９６】

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）及びH_2O（２００ｕＬ）中の（２－（７－メトキシ－１，Ｎ－メチル［ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．２ｇ、４．１６ｍｍｏｌ）及び２，４－ジクロロピリミジン（９３１ｍｇ、６．２５ｍｍｏｌ）の混合物に、Na_2CO_3（８８３ｍｇ、８．３３ｍｍｏｌ）及び４－ｊｅｒｔ－ブチルホスファニル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－アニリン、ジクロロパラジウム（１４７ｍｇ、２０８ｕｍｏｌ、１４７ｕＬ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を、２５℃で３０分間撹拌し、次に、１００℃に加熱し、１０時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。反応物を、水（１０ｍＬ）でクエンチし、濾過し、濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）ピリミジン（１．０ｇ、３．６４ｍｍｏｌ、収率８８％）を褐色固体として得た。

【０６９７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ） δ ＝ ８．８１ － ８．７６ （ｍ，１Ｈ），８．０７ － ８．０２ （ｍ，１Ｈ），７．３１ － ７．２８ （ｍ，１Ｈ），７．１７ （ｓ，１Ｈ），６．９８ － ６．８９ （ｍ，１Ｈ），４．１０ （ｓ，３Ｈ），３．９９ （ｓ，３Ｈ）．

【０６９８】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：２７５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６９９】

Ａ３９．　２－クロロ－４－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン。
　ＤＭＦ（３０ｍＬ）中のメチル４－ブロモインドール－６－カルボキシラート（３ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）及びＮａＨ（９４５ｍｇ、２３．６ｍｍｏｌ、純度６０％）の混合物に、ＭｅＩ（３．３５ｇ、２３．６ｍｍｏｌ、１．４７ｍＬ）を０℃で添加した。混合物を、２０℃に加温し、３時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、R_f＝０．４）は、出発物質が完全に消費され、かつ、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応物を、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＭＴＢＥ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（８０ｍＬ×２）及び食塩水（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、メチル４－ブロモ－１，Ｎ－メチルインドール－６－カルボキシラート（３．３４ｇ、粗製）を黄色固体として得た。
【０７００】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　$CDCl_3$　δ　＝　８．０６　（ｓ，　１Ｈ），７．９９　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ＝１．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．５８　（ｄ，　Ｊ＝２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６（ｓ，　３Ｈ），　３．８７（ｓ，　３Ｈ）．
【０７０１】
ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　２６８．０　$(M+H)^+$
【０７０２】
Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２７８ｍｇ、３４０ｕｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（３．３４ｇ、３４．０２ｍｍｏｌ）、及びPin_2B_2（２．８８ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）を予め混合し、窒素でフラッシュした。４－ブロモ－１，Ｎ－メチルインドール－６－カルボキシラート（３．０４ｇ、１１．３４ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（１５０ｍＬ）溶液を添加した。混合物を、８０℃に加熱し、１８時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０．５）は、出発物質が完全に消費され、かつ、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を、H_2O（１５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を、食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１）で精製して、２－（６－カルボキシメチル）１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．７１ｇ、収率７６％）を灰色固体として得た。
【０７０３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　$CDCl_3$）　δ　＝　８．３０　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　１Ｈ），　７．２７　（ｄ，　Ｊ＝４．４　Ｈｚ，　１Ｈ），７．０１　（ｄ，　Ｊ＝２．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９６（ｓ，　３Ｈ），　３．８７　（ｓ，　３Ｈ），　１．４０　（ｓ，　１２Ｈ）．
【０７０４】
ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　３０５．２　$(M+H)^+$
【０７０５】
H_2O（１ｍＬ）及びジオキサン（５ｍＬ）中の２－（６－カルボキシメチル）１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．７１ｇ、収率７６％）（１．９ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）及び２，４－ジクロロピリミジン（８９８ｍｇ、６．０３ｍｍｏｌ）の混合物に、Na_2CO_3（１．２８ｇ、１２．１ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４８ｍｇ、１８１ｕｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を、１００℃に加熱し、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、R_f＝０．３）は、出発物質が完全に消費され、かつ、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応物を、H_2O（８０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（８０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣

を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１５／１～８／１）で精製して、２－クロロ－４－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン（１．４ｇ、収率７７％）を黄色固体として得た。

【０７０６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ＝ ８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４０ （ｓ，１Ｈ），８．２７ （ｓ，１Ｈ），７．８４ （ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝３．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．２７ （ｓ，１Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．９５ （ｓ，３Ｈ）．

【０７０７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ３０２．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０７０８】

Ａ４０． ２－クロロ－（４－３－（ジフルオロメチル）インダゾール－１－イル）ピリミジン。

インダゾール－３－カルバルデヒド（５．６６ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、５．６ｍＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の化合物１Ａ（２．６ｇ、１７．８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（酸）で精製して、３－（ジフルオロメチル）インダゾール（４３０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、収率１４．４％）を黄色固体として得た。

【０７０９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ） δ ＝ １３．６８ － １３．５４ （ｍ，１Ｈ），７．８６ － ７．８２ （ｍ，１Ｈ），７．６４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４７ （ｄ，Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４ （ｓ，２Ｈ）．

【０７１０】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： １６９．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０７１１】

３－（ジフルオロメチル）インダゾール（６００ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（１４２．８ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ、純度６０％）のＤＭＦ（４ｍＬ）懸濁液に、Ｎ$_{2}$下０℃で滴加した。混合物を０℃で５分間撹拌した後、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２（５３２ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を滴加した。得られた混合物を、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応物を、水（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）で精製して、２－クロロ－（４－３－（ジフルオロメチル）インダゾール－１－イル）ピリミジン（４５０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、収率３４％）を白色固体として得た。

【０７１２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＤＭＳＯ） δ ＝ ８．８８ － ８．８０ （ｍ，１Ｈ），８．７５ － ８．６８ （ｍ，１Ｈ），８．０６ － ７．９６ （ｍ，２Ｈ），７．８６ － ７．７７ （ｍ，１Ｈ），７．７２ － ７．４０ （ｍ，２Ｈ）．

【０７１３】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２８１．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０７１４】

Ａ４１． ７－（Ｎ－メチルカルボキサミド）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール。

ＮａＨ（２．６８ｇ、６７．１ｍｍｏｌ、純度６０％）のＤＭＦ（４０ｍＬ）懸濁液に、メチルインドール－３－カルボキシラート（１１．８ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７０ｍＬ）溶液を$Ｎ_2$下０℃で滴加した。０．５時間撹拌した後、ＤＭＦ（９０ｍｌ）中の２，４－ジクロロピリミジン（１０ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、２５℃に加温し、１．５時間撹拌した。ＨＰＬＣは、反応が完了したことを示した。反応物を、$Ｈ_2Ｏ$（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３／１）で精製して、続いて、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）で精製して、７－（Ｎ－メチルカルボキサミド）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（５ｇ、１７．４ｍｍｏｌ、収率２６％）を黄色固体として得た。

【０７１５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２８８．０ $（Ｍ＋Ｈ）^+$

【０７１６】

Ａ４２． ２－クロロ－４－（１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリド－３－イル）ピリミジン。

０℃の３－ブロモ－５－メチルピリド－２－オン（１６．８ｇ、８９．２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１７０ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（１７．３ｇ、１３４ｍｍｏｌ、１．５０当量）を添加し、続いて、ＭＯＭＣｌ（１３．５ｇ、１６８ｍｍｏｌ、１．８８当量）を滴加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、いくつかの新しいピークを有する約１０％の出発物質及び約９０％の所望の化合物を示した。反応を$Ｈ_2Ｏ$（２００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（１７０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、$Ｈ_2Ｏ$（２００ｍＬ×３）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０：１）で精製して、３－ブロモ－１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリジン（１０．４ｇ、収率４５％）を黄色油として得た。

【０７１７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２３２．０ $（Ｍ＋Ｈ）^+$

【０７１８】

１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリジン（２．０ｇ、８．６２ｍｍｏｌ、１．００当量）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（２．６ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、１．２０当量）、$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2$（３１５．３０ｍｇ、４３０．９０ｕｍｏｌ、０．０５当量）、及びＫＯＡｃ（１．６９ｇ、１７．２ｍｍｏｌ、２．００当量）の混合物を、脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、$Ｎ_2$雰囲気下１００℃で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、いくつかの新しいピークを有する１０％の化合物１５２及び８０％の所望の化合物を示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－（１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５．００ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【０７１９】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ２８０．２ $（Ｍ＋Ｈ）^+$

【０７２０】

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）及び$Ｈ_2Ｏ$（１．５０ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン（１．５０ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）、２－（１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８０１ｍｇ、５．３７ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ_2$・$ＣＨ_2Ｃｌ_2$（２１９ｍｇ、２６９ｕｍｏｌ）、及び$Ｎａ_2ＣＯ_3$（１．１４ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気し、$Ｎ_2$で３回パージした。混合物を、１００℃に加熱し、$Ｎ_2$雰

囲気下で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、２，４－ジクロロピリミジンが完全に消費されたことを示した。いくつかの新しいピークが観察され、８０％の所望の化合物が検出された。反応混合物を、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０：１）で精製して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリド－３－イル）ピリミジン（１．４０ｇ、５．２７ｍｍｏｌ、収率９８％）を黄色固体として得た。

【０７２１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ＝ ８．６９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， １Ｈ），８．６２ － ８．５６ （ｍ， ２Ｈ），７．４２ － ７．４１ （ｍ， １Ｈ），５．３８ （ｓ， ２Ｈ），３．４３ （ｓ， ３Ｈ），２．２２ （ｓ， ３Ｈ）．

【０７２２】

ＥＳＩ－ＭＳ： ｍ／ｚ ２６６．１ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０７２３】

Ａ４３． ２，５－ジクロロ－４－（２－（メトキシメトキシ）３－メチル－ピリド－５－イル）ピリミジン。

０℃の５－ブロモ－３－メチルピリド－２－オン（２４．０ｇ、１２８ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（２４０ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（２４．８ｇ、１９１ｍｍｏｌ、３３．５ｍＬ、１．５０当量）を添加した。ＭＯＭＣｌ（１２．３ｇ、１５３８ｍｍｏｌ、１．２０当量）を滴加し、反応混合物をＮ$_{2}$下２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）は、出発物質（Ｒ$_{f}$＝０．１）が完全に消費され、かつ、２つの新しいスポットが形成されたことを示した。反応溶液を、水（２００ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～５：１）で精製して、５－ブロモ－（２－メトキシメトキシ）－３－メチルピリジン（１２．０ｇ、収率４１％）を白色固体として得た。

【０７２４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ＝ ８．０７ － ８．０２ （ｍ， １Ｈ），７．５５ － ７．５２ （ｍ， １Ｈ），５．５２ （ｓ， ２Ｈ），３．５２ （ｓ， ３Ｈ），２．２１ （ｓ， ３Ｈ）

【０７２５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２３２．０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０７２６】

５－ブロモ－（２－メトキシメトキシ）－３－メチルピリジン（１６ｇ、６９ｍｍｏｌ）のジオキサン（２００ｍＬ）溶液に、Ｂ$_{2}$Ｐｉｎ$_{2}$（２６．３ｇ、１０３ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（２０．３ｇ、２０７ｍｍｏｌ）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２．５２ｇ、３．４５ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下１００℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１、Ｒ$_{f}$＝０．６）は、反応が完了したことを示した。混合物を、２０℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）で精製して、２－（２－メトキシメトキシ）－３－メチルピリド－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１５ｇ、収率７８％）を白色固体として得た。

【０７２７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．３７ － ８．３６ （ｍ，１Ｈ），７．７７ － ７．７６ （ｍ， １Ｈ），５．５８ （ｓ， ２Ｈ），３．５１ （ｓ， ３Ｈ），２．２０ （ｓ， ３Ｈ），１．３ （ｓ， １２Ｈ）

【０７２８】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ２８０．１ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０７２９】
２－（２－メトキシメトキシ）－３－メチルピリド－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７．２０ｇ、２５．８ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（７０ｍＬ）及びH_2O（７．０ｍＬ）溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（７．１０ｇ、３８．７ｍｍｏｌ、１．５０当量）及びNa_2CO_3（５．４７ｇ、５１．６ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。懸濁液を、真空下で脱気し、N_2で数回パージした。Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．CH_2Cl_2（２．１１ｇ、２．５８ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、混合物を、N_2で数回パージした。反応混合物を、１００℃に加熱し、N_2下で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５：１）で精製した。２－クロロ－４－（１，Ｎ－（メトキシメチル）５－メチル－２－オキソピリド－３－イル）ピリミジン（４．０ｇ、収率５２％）を白色固体として得た。

【０７３０】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$） δ ＝ ８．７２ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ， １Ｈ），８．６３ （ｓ，１Ｈ），８．０４ （ｄｄ，Ｊ ＝ ０．８，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），５．６５ （ｓ，２Ｈ），３．５７ （ｓ，３Ｈ），２．３２ （ｓ，３Ｈ）．

【０７３１】
ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ３００．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０７３２】
Ａ４４． ２－クロロ－４－（７－（カルボキサミド）インドール－３－イル）ピリミジン。
４つ口フラスコに、２－クロロ－４（７－（カルボキシメチル）インドール－３－イル）ピリミジン（９ｇ、３１ｍｍｏｌ、１当量）、水（９０ｍＬ）、及びＴＨＦ（９０ｍＬ）を添加し、続いて、ＬｉＯＨ・H_2O（３．６９ｇ、１５５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を、完了まで室温で撹拌した。混合物をＭＴＢＥ（１００ｍＬ×３）で洗浄し、水層を、１ＭのＨＣｌでｐＨ＝１～２に調整した。形成された固体を濾過し、水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥させて、２－クロロ－４－（７－（カルボキシ）インドール－３－イル）ピリミジン（７ｇ、８２％）を黄色固体として得た。

【０７３３】
^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）： δ １１．９４ （ｂｒ，１ Ｈ），８．７４ （ｄ，Ｊ ＝ ８．１ Ｈｚ，１ Ｈ），８．５６ （ｄ，Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ，１ Ｈ），８．４８ （ｓ，１ Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ，１ Ｈ），７．８８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ，１ Ｈ），７．３８－ ７．３２ （ｍ，１ Ｈ）．

【０７３４】
ＬＣＭＳ： （Ｍ＋Ｈ）$^+$： ２７３．８．

【０７３５】
２－クロロ－４－（７－（カルボキシ）インドール－３－イル）ピリミジン（２ｇ、７．３ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、２ＭのＭｅNH_2／ＴＨＦ（４ｍＬ、８ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（４．１６ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、及びＤＩＰＥＡ（２．３６ｇ、１８．３ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、水（４０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣をＭＴＢＥ／ＭｅＯＨ（２０：１）で洗浄し、２－クロロ－４（７－（カルボキサミド）インドール－３－イル）ピリミジン（８００ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。

【０７３６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１２．０１（ｂｒ，１Ｈ），８．６２－８．５９（ｍ，２Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２８（ｍ，１Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ）．

【０７３７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８６．８．

【０７３８】

Ａ．４５　２－クロロ－４－（６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン。

濃Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（３０ｍＬ）中の２，４－ジニトロトルエン（９．１ｇ、５０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、完全に溶解するまで、６０℃に加熱し、次に、ＮＢＳ（１０．７ｇ、６０ｍｍｏｌ、１．２当量）を少しずつ添加した。混合物を、この温度で２．５時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、氷水（１５０ｇ）に注ぎ、１５分間撹拌し、エーテル（２５０ｍＬ）で抽出した。有機層を、チオ硫酸ナトリウム（２００ｍＬ）及びＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、６－ブロモ－２，４－ジニトロトルエン（１３ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０７３９】

６－ブロモ－２，４－ジニトロトルエン（１３ｇ、５０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（４０ｍＬ）溶液に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（７．１ｇ、６０ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、水（１２０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、水（１００ｍＬ×２）及び食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－（ジメチルアミノ）－１－（６－ブロモ－２，４－ジニトロフェニル）エテン（１１ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０７４０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ８．４９（ｓ，１Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ）．

【０７４１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｎａ）$^+$：３３８．０．

【０７４２】

２－（ジメチルアミノ）－１－（６－ブロモ－２，４－ジニトロフェニル）エテン（１０．５ｇ、３０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）溶液に、濃ＨＣｌ（９ｍＬ、１０８ｍｍｏｌ、３．６当量）を滴加した。添加後、混合物を、５０℃に加熱し、５時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、水（１００ｍＬ）及びＥＡ（１００ｍＬ）で希釈した。有機層を分離させ、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２，２－（ジメトキシ）－１－（６－ブロモ－２，４－ジニトロフェニル）エタン（３ステップで７．１ｇ、４２．７％）を得た。

【０７４３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．６５（ｓ，１Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），４．５０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｓ，６Ｈ）．

【０７４４】

２，２－（ジメトキシ）－１－（６－ブロモ－２，４－ジニトロフェニル）エタン（６ｇ、１８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＨＯＡｃ（１５０ｍＬ）溶液に、Ｆｅ（１０ｇ、１８

０ｍｍｏｌ、１０当量）粉末を添加した。混合物を、８５℃に加熱し、１６時間撹拌した。完了後、混合物を濾過した。濾液を、真空下で濃縮して、溶媒の一部を除去し、１ＮのＨＣｌでｐＨ＝８に調整し、ＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、４－ブロモ－６－（アセトアミド）インドール（３．２ｇ、７０．２％）を得た。

【０７４５】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ９．９３（ｂｒ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，２Ｈ），６．３０（ｓ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ）．

【０７４６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２５２．７．

【０７４７】

４－ブロモ－６－（アセトアミド）インドール（１ｇ、４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（０．４８ｇ、１２ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃で少しずつ添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した後、ＭｅＩ（１．２５ｇ、８．８ｍｍｏｌ、２．２当量）を滴加し、室温で１時間撹拌した。完了後、反応を水（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ）で抽出した。有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、４－ブロモ－６－（Ｎ－メチルアセトアミド）－１，Ｎ－メチルインドール（０．６ｇ、５４％）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０７４８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．１９－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ）．

【０７４９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８１．８．

【０７５０】

４－ブロモ－６－（Ｎ－メチルアセトアミド）－１，Ｎ－メチルインドール（７ｇ、２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の濃ＨＣｌ（５０ｍＬ）溶液を、一晩加熱還流した。完了後、混合物を、室温に冷却し、１ＮのＮａＯＨでｐＨ＝９に調整し、ＥＡ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、４－ブロモ－６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール（３．２ｇ、５４％）を得た。

【０７５１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ７．０６（ｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），６．３９（ｓ，１Ｈ），６．１４（ｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｂｒ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｄ，３Ｈ）．

【０７５２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２３９．９．

【０７５３】

４－ブロモ－６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール（１．２ｇ、５ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（１．５ｇ、１５ｍｍｏｌ、３当量）、ビス（ピナコラート）ジボラン（１．６ｇ、６．５ｍｍｏｌ、１．３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０．４５ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡで洗浄した。濾液を、食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２－（４－ブロモ－６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．７ｇ、５０％

）を得た。
【０７５４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．１５（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ）．
【０７５５】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８７．０．
【０７５６】
２－（４－ブロモ－６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２８６ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）溶液に、２，４－ジクロロピリミジン（１６０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４１４ｍｇ、３ｍｍｏｌ、３．０当量）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。次に、混合物を、窒素で１０分間バブリングし、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡで洗浄した。濾液を、食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン（１２５ｍｇ、４６％）を得た。
【０７５７】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｂｒ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）．
【０７５８】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７２．９．
【０７５９】
Ａ４６．３－（Ｎ－エチルアミノ）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）インダゾール。
ピリジン（２６０ｍＬ）中の３－アミノインダゾール（２６．６ｇ、２００ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、－１０℃に冷却し、次に、ＡｃＣｌ（１７．２ｇ、２２０ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、反応物を、水（２０ｍＬ）でクエンチし、真空で濃縮し、次に、ＥＡ（５００ｍＬ）で希釈し、食塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、３－アセトアミドインダゾール（２０ｇ、５７％）を得た。
【０７６０】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１７６．０．
【０７６１】
３－アセトアミドインダゾール（２０ｇ、１１４．２８ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（４００ｍＬ）溶液を、０℃に冷却し、次に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（１３．０５ｇ、３４２．８５ｍｍｏｌ、３当量）を分けて添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、反応物を、０℃の水（１３．０５ｍＬ）の添加、続いて、１５％のＮａＯＨ（１３．０５ｍＬ）及び水（３９．１５ｍＬ）の添加によりクエンチした。次に、硫酸ナトリウムを添加し、混合物を、１０分間撹拌し、濾過し、濾液を、濃縮し、シリカカラムで精製して、３－エチルアミノインダゾール（２０ｇ、５７％）を得た。
【０７６２】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．３４（ｓ，１

H），７．６９－７．６６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，２Ｈ），６．９０－６．８５（ｍ，１Ｈ），５．８４－５．８１（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７６３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１６２．０

【０７６４】

１００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（２４ｍＬ）及び３－エチルアミノインダゾール（２．４１ｇ、１４．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。０℃に冷却した後、６０％のＮａＨ（０．７１８ｇ、１７．９６ｍｍｏｌ、１．２当量）を慎重に添加した。混合物を、ガスの泡立ちがなくなるまで、この温度で３０分間撹拌した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（２．４５ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で3時間撹拌した。完了後、混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）でクエンチし、次に、濾過し、濾過固形物を、水で洗浄し、次に、シリカカラムで精製して、３－（Ｎ－エチルアミノ）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）インダゾール（１ｇ、２５％）を得た。

【０７６５】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．５３－８．４９（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１９（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４１（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２７（ｍ，３Ｈ）．

【０７６６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７３．９．

【０７６７】

Ａ４７．１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。

３－アミノ－１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール（１．５ｇ、６．１ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（０．５４ｇ、１３．５ｍｍｏｌ、２．２当量）を０℃で添加した。この温度で３０分間撹拌した後、ヨードメタン（１．９２ｇ、１３．５ｍｍｏｌ、２．２当量）を滴加した。混合物を室温で2時間撹拌した。完了後、混合物を、水（９０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（１．３ｇ、７７％）を得た。

【０７６８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２８（ｍ，１Ｈ），３．２７（ｓ，６Ｈ）．

【０７６９】

Ａ４８．１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－プロパ－２－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。

３－アミノ－１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール（１．２２ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（１８ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（０．３ｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加した。この温度で３０分間撹拌した後、２－ヨードプロパン（１．０１ｇ、６ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴加した。混合物を室温で2時間撹拌した。完了後、混合物を、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルカラムクロ

マトグラフィーで精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－プロパ－２－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（０．３ｇ、２１％）を得た。

【０７７０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．５２－８．４９（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－４．００（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．

【０７７１】

Ａ４９．１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（メチルスルホニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。

３－アミノ－１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール（５００ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（３１０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．２当量）及びＭｓＣｌ（２７５ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、ＴＬＣは、完了を示した。反応物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、食塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（メチルスルホニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２９０ｍｇ、４４％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．５２（ｂｒ，１Ｈ），８．７０－８．６８（ｍ，１Ｈ），８．６１－８．５５（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３８（ｍ，１Ｈ）．３．４８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：３２１．７．

【０７７３】

Ａ５０．１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－インダゾール。

エチルインダゾール－３－カルボキシラート（３．８ｇ、２０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（０．８８ｇ、２２ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で少しずつ添加し、混合物を、０℃で３０分間維持した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（３．１３ｇ、２１ｍｍｏｌ、１．０５当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を滴加した。添加後、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、水（６００ｍＬ）でクエンチし、形成された沈殿物を濾過し、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、次に、ＥＡ（１００ｍＬ）に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール－３－カルボキシラート（２．７ｇ、４５％）を得た。

【０７７４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．８５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４７（ｍ，１Ｈ），４．５９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０７７５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０２．８．

【０７７６】

エチル１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール－３－カルボキシラート（２ｇ、６．６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、１ＭのＭｅＭｇＢｒ（１９．６ｍｌ、１９．６ｍｍｏｌ、３当量）を滴加した。混合物をこの温度で２時

間撹拌した。完了後、混合物を、水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出し、水（２０ｍＬ×３）及び食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－インダゾール（１．１ｇ、５８％）を得た。

【０７７７】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，１Ｈ），１．８２（ｓ，６Ｈ）．

【０７７８】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８８．９．

【０７７９】

Ａ５１．２－クロロ－４－（７－（１，Ｎ－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）インドール－３－イル）ピリミジン。

４つ口フラスコに、２，４－ジクロロピリミジン（３．４２ｇ、２３ｍｍｏｌ、０．９当量）、ＡｌＣｌ$_{3}$（５．５４ｇ、４２ｍｍｏｌ、１．６当量）、及びＤＭＥ（５０ｍＬ）を添加し、５分間撹拌し、次に、７－ブロモインドール（５ｇ、２５．５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を８０℃で２４時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ＭＴＢＥ（１５０ｍＬ）で研和し、濾過し、ＭＴＢＥで洗浄して、７－ブロモ－３－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール（１．２ｇ、１５％）を赤色固体として得た。

【０７８０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．８９－８．８８（ｍ，１Ｈ），８．５４－８．５３（ｍ，１Ｈ），８．３７－８．３５（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．５８－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４９（ｍ，１Ｈ）．

【０７８１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０７．７．

【０７８２】

７－ブロモ－３－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール（５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、１当量）及び２－（１，Ｎ－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（６７６ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．５当量）のジオキサン／水（５：１、ｖ／ｖ、６ｍＬ）溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６７２ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（１１８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。次に、混合物を、窒素で３回パージし、１００℃で一晩撹拌した。ＴＬＣが完了を示した後、混合物を、濾過し、濃縮し、残渣を、シリカカラムで精製して、２－クロロ－４－（７－（１，Ｎ－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）インドール－３－イル）ピリミジン（４００ｍｇ、６５％）を得た。

【０７８３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．８２（ｓ，１Ｈ），８．５６－８．５０（ｍ，３Ｈ），８．０３－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），５．１７－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，２Ｈ），２．００－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．２８（ｍ，２Ｈ）．

【０７８４】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３７９．８．

【０７８５】

Ａ５２．　２，５－ジクロロ－４－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン。

メチル４－ブロモインドール－６－カルボキシラート（１ｇ、４ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（０．２４ｇ、６ｍｍｏｌ、１．５当量）を少しずつ添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌し、次に、ＭｅＩ（０．６３ｇ、４．４ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴加した。添加後、混合物を室温で１時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示した。反応物を、水（５ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、メチル４－ブロモ－１，Ｎ－メチルインドール－６－カルボキシラート（８８６ｍｇ、８４％）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０７８６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ）．

【０７８７】

メチル４－ブロモ－１，Ｎ－メチルインドール－６－カルボキシラート（１．３ｇ、５ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（１．５ｇ、１５ｍｍｏｌ、３当量）及びビス（ピナコラート）ジボラン（１．６ｇ、６．５ｍｍｏｌ、１．３当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０．４５ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を、窒素で３回再パージし、次に、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡで洗浄した。濾液を、食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．７ｇ、５０％）を得た。

【０７８８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．３１（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，１２Ｈ）．

【０７８９】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３１５．９．

【０７９０】

２－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３１５ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１０ｍＬ）及び水（２ｍＬ）溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（２０１ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４１４ｍｇ、３ｍｍｏｌ、３．０当量）、及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１１６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。次に、混合物を、窒素で１０分間バブリングし、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡで洗浄した。濾液を、食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２，５－ジクロロ－４－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン（６３ｍｇ、２３％）を得た。

【０７９１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．０４（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ）．

【０７９２】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：　３３４．６．
【０７９３】
Ａ５３．　７－（１，１－ジメチルエチル）－３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール。
２－ｔ－ブチルアニリン（４５ｇ、０．３ｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２５０ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（５３．６ｇ、０．３ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で少しずつ添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、ＴＬＣは、完了を示した。反応物を、氷水（５００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（２００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、４－ブロモ－２－ｔ－ブチルアニリン（７５ｇ、粗製、ＤＭＦを含有）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。
【０７９４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．３２（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．１１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｂｒ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．
【０７９５】
シクロヘキサン（３５０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ｔ－ブチルアニリン（７０ｇ、０．３ｍｏｌ、１当量）及びＩ$_{2}$（７８ｇ、０．３ｍｏｌ、１当量）の混合物を、３０分間５０℃に加熱し、混合物が透明になった後、３０％のＨ$_{2}$Ｏ$_{2}$（２５ｇ、０．３ｍｏｌ、１当量）を滴加した。次に、混合物をこの温度で４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＥＡ（５００ｍＬ）で希釈し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{3}$水溶液（３００ｍＬ×３）及び食塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、４－ブロモ－２－ｔ－ブチル－６－ヨードアニリン（９０ｇ、８３％）を得た。
【０７９６】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．７０（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ）．
【０７９７】
ＴＨＦ（９００ｍＬ）中の４－ブロモ－２－ｔ－ブチル－６－ヨードアニリン（９０ｇ、０．２５ｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（１０８ｍＬ）、エチニルトリメチルシラン（３７．２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（８．９１ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）、及びＣｕＩ（２．４ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、４－ブロモ－２－ｔ－ブチル－６－（２－トリメチルシリルエチニル）アニリンを褐色油（７４．２ｇ、８９％）として得た。
【０７９８】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．５１－７．３１（ｍ，２Ｈ），４．６０（ｂｒ，２Ｈ），１．２０（ｓ，９Ｈ），０．２７－０．２０（ｍ，９Ｈ）．
【０７９９】
４－ブロモ－２－ｔ－ブチル－６－（２－トリメチルシリルエチニル）アニリン（７４．２ｇ、０．２３ｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（７５０ｍＬ）溶液に、ＴＢＡＦ（５９．６ｇ、０．２３ｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（１６０ｍＬ）溶液を滴加した。添加後、混合物を、完了まで室温で撹拌した。混合物を、水（１Ｌ）で希釈し、ＥＡ（３００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、４－ブロモ－２－ｔ－ブチル－６－エチニルアニリン（３０．６ｇ、５３．６％）を得た。
【０８００】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２５１．９．

【０８０１】
ＫＯｔＢｕ（２７．２ｇ、０．２４ｍｏｌ、２当量）のＮＭＰ（３００ｍＬ）懸濁液に、４－ブロモ－２－ｔ－ブチル－６－エチニルアニリン（３０．６ｇ、０．１２ｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、水（５００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗５－ブロモ－７－ｔ－ブチルインドール（２０ｇ、粗製）を得た。
【０８０２】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．３４（ｂｒ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．５７－６．５２（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．
【０８０３】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５１．９．
【０８０４】
５－ブロモ－７－ｔ－ブチルインドール（３ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＯＡｃ（１．１４ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１．２当量）及び１０％のＰｄ／Ｃ（１．８ｇ）を添加した。混合物を、水素で３回パージし、水素雰囲気下室温で一晩撹拌した。セライトに通して濾過し、ＤＣＭで洗浄し、濾液を濃縮して、７－ｔ－ブチルインドールを黄色固体（１．８ｇ、９０％）として得た。
【０８０５】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．３１（ｂｒ，１Ｈ），７．５８－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．６１－６．６０（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）．
【０８０６】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１７３．９．
【０８０７】
４つ口フラスコに、２，４－ジクロロピリミジン（３８７ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ、０．９当量）、ＡｌＣｌ$_{3}$（３４６．８ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ、０．９当量）、及びＤＭＥ（１０ｍＬ）を添加し、５分間撹拌し、次に、７－ｔ－ブチルインドール（５００ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を８０℃で２４時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、７－（１，１－ジメチルエチル）－３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（２７５ｍｇ、３３％）を得た。
【０８０８】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：８．８５（ｂｒ，１Ｈ），８．５０－８．４９（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）．
【０８０９】
ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：２８３．８．
【０８１０】
Ａ５４．３－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン。
撹拌したＮａＨ（６０％）（１．８４ｇ、４６ｍｍｏｌ、２．３当量）の乾燥ＤＭＦ（５０ｍＬ）懸濁液に、マロン酸ジエチル（７．３６ｇ、４６ｍｍｏｌ、２．３当量）を２０分間にわたって滴加し、室温で３０分間撹拌した。次に、この混合物に、２－クロロ－３－ニトロピリジン（３．１７ｇ、２０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を、１時間１００℃に加熱した。混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で

抽出した。有機層を、水（５０ｍＬ×２）及び食塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、ジエチル２－（３－ニトロピリド－２－イル）マロナート（４．１ｇ、７３％）を得た。

【０８１１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．８４－８．８２（ｍ，１Ｈ），８．５１－８．４８（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．５２（ｍ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）．

【０８１２】

撹拌したジエチル２－（３－ニトロピリド－２－イル）マロナート（２．８ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＳＯ／Ｈ$_{2}$Ｏ＝３０／１（３１ｍＬ）溶液に、ＬｉＣｌ（１．１ｇ、２５ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加し、反応混合物を１００℃で一晩撹拌した。次に、反応混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を、水（５０ｍＬ×２）、食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の酢酸エチルで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、エチル２－（３－ニトロピリド－２－イル）アセタート（１．８ｇ、９０％）を得た。

【０８１３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．８０－８．７８（ｍ，１Ｈ），８．４３－８．４０（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｓ，２Ｈ），４．１７－４．１０（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１４】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２１０．９．

【０８１５】

エチル２－（３－ニトロピリド－２－イル）アセタート（１．０５ｇ、５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（０．９ｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、水（５０ｍＬ×２）及び食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、エチル３－（ジメチルアミノ）－２－（３－ニトロピリド－２－イル）プロペノアート（６５０ｍｇ、５０％）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０８１６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６５．９．

【０８１７】

エチル３－（ジメチルアミノ）－２－（３－ニトロピリド－２－イル）プロペノアート（２．６５ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＨＯＡｃ（３０ｍＬ）溶液に、Ｆｅ（５．６ｇ、１００ｍｍｏｌ、１０当量）粉末を添加した。混合物を、２時間６０℃に加熱した。完了後、混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して、溶媒の一部を除去し、次に、１ＮのＨＣｌでｐＨ＝８に調整し、ＥＡ（５０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、３－（カルボキシエチル）ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（６３０ｍｇ、３３％）を得た。

【０８１８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．４８－８．４７（ｍ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８１９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１９１．０．

【０８２０】
ＤＭＡ（２０ｍＬ）中の３－（カルボキシエチル）ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（１．９ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，４－ジクロロピリミジン（１．７９ｇ、１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＢＴ（２７０ｍｇ、２ｍｍｏｌ、０．２当量）、及びK_2CO_3（１．９３ｇ、１４ｍｍｏｌ、１．４当量）の混合物を、１２時間８０℃に加熱した。混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、水（５０ｍＬ×２）及び食塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、３－（カルボキシエチル）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（６３０ｍｇ、２１％）を得た。

【０８２１】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．９２－８．８９（ｍ，１Ｈ），８．８０－８．７９（ｍ，１Ｈ），８．７２－８．７０（ｍ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），７．４７－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８２２】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３０２．８．

【０８２３】
Ａ５５．２－クロロ－４－（７－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン。
２－クロロ－４－メチル－３－ニトロピリジン（１５ｇ、８７．２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（１５０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２６．４ｇ、２６１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。反応混合物を、０℃に冷却し、ジメチルアミンヒドロクロリド（１４．１ｇ、１７４．４ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。添加後、反応混合物を室温に加温した。次に、混合物を、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（３００ｍＬ）で抽出した。有機層を、ＮａＣｌ水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－ジメチルアミノ－４－メチル－３－ニトロピリジン（２１ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０８２４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．０９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｓ，６Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ）．

【０８２５】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１８１．９．

【０８２６】
２－ジメチルアミノ－４－メチル－３－ニトロピリジン（２１ｇ、１１６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（６３ｍＬ）溶液に、ＤＭＦ－ＤＭＡ（４１．４ｇ、３４８ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を１３０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、水（２５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（３×１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、２－ジメチルアミノ－４－（２－（ジメチルアミノ）エテン－１－イル）－３－ニトロピリジン（２ステップで、１５．３ｇ、７４％）を得た。

【０８２７】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．８８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｓ，６Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ）．

【０８２８】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２３７．０．
【０８２９】
２－ジメチルアミノ－４－（２－（ジメチルアミノ）エテン－１－イル）－３－ニトロピリジン（１５．３ｇ、６４．８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（３００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（４ｇ）を添加した。添加後、混合物を、$Ｈ_{2}$で３回パージし、室温で一晩撹拌した。混合物を、濾過し、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を、濃縮して、７－（ジメチルアミノ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（６．５ｇ、６５％）を得た。
【０８３０】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δ８．６０（ｂｒ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５３（ｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ），３．１８（ｓ，６Ｈ）．
【０８３１】
７－（ジメチルアミノ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２ｇ、１２．４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（１５０ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（０．９ｇ、７．４ｍｍｏｌ、０．６当量）及び$Ｂｏｃ_{2}Ｏ$（４．９ｇ、２２．４ｍｍｏｌ、１．８当量）を添加した。混合物を、１２時間４０℃に加熱した。完了後、混合物を、真空で濃縮し、溶媒を除去して、シリカカラムクロマトグラフィーで精製し、所望の７－（ジメチルアミノ）－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２．７ｇ、８３％）を得た。
【０８３２】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δ８．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９９（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．
【０８３３】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２６２．０．
【０８３４】
グローブボックス内で、７－（ジメチルアミノ）－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２．７ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、１．０当量）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３．１ｇ、１２．４ｍｍｏｌ、１．２当量）、ジ－ミュー－メトキソビス（１，５－シクロオクタジエン）ジイリジウム（Ｉ）（０．３４ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－［２，２’］ビピリジニル（０．２８ｇ、１ｍｍｏｌ、０．１当量）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）を４つ口フラスコに添加した。混合物を、８０℃に窒素下で一晩加熱した。完了後、混合物を、室温に冷却し、水（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、２－（７－（ジメチルアミノ）－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４ｇ、３５％）を得た。
【０８３５】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$ＣＤＣｌ_{3}$）：δ８．０６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９８（ｓ，６Ｈ），１．６４（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｓ，１２Ｈ）．
【０８３６】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３８７．９．
【０８３７】

２－（７－（ジメチルアミノ）－１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１２．５ｍＬ）及び水（２．５ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（９５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）、K_2CO_3（１３８ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ、３．０当量）及び２，４－ジクロロピリミジン（１９４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－クロロ－４－（７－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン（１５０ｍｇ、４２％）を得た。

【０８３８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １２．０８（ｂｒ，１Ｈ），８．５７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．７６（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｓ，６Ｈ）．

【０８３９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２７３．９．

【０８４０】

Ａ５６．３－（Ｎ－メチルカルボキサミド）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－ピロロ３，２－ｂ］ピリジン。

密閉管中に、エチルピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（１．９ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）を、２Ｎのメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液（２０ｍＬ、４０ｍｍｏｌ、４当量）に溶解させた。混合物を、一晩加熱還流した。反応物を、減圧下で濃縮して、Ｎ－メチルピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１．８ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０８４１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１７５．９．

【０８４２】

ＤＭＡ（２０ｍＬ）中の得られたＮ－メチルピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（１．７５ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，４－ジクロロピリミジン（１．７９ｇ、１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＢＴ（２７０ｍｇ、２ｍｍｏｌ、０．２当量）及びK_2CO_3（１．９３ｇ、１４ｍｍｏｌ、１．４当量）の混合物を、１２時間８０℃に加熱した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を水（５０ｍＬ×２）及び食塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、３－（Ｎ－メチルカルボキサミド）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（８２０ｍｇ、２８．６％）を得た。

【０８４３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ９．１８（ｓ，１Ｈ），９．０６－８．７６（ｍ，３Ｈ），８．６５－８．６４（ｍ，１Ｈ），８．２８－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ）．

【０８４４】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８７．８．

【０８４５】

Ａ５７．１，Ｎ－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。

５００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（８０ｍＬ）及び３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール（４．６６ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。０℃に冷却した後、ＮａＨ（０．９６ｇ、２４ｍｍｍｏｌ、１．２当量）を慎重に添加した。混合物を、

ガスの泡立ちがなくなるまで、この温度で１０分間撹拌した。次に、化合物２，４－ジクロロピリミジン（４ｇ、２２ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、次に、水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（３００ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、１，Ｎ－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２ｇ、２６％）を得た。

【０８４６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．６２（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），１．５５（ｓ，９Ｈ）．

【０８４７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：３７７．７．

【０８４８】

１００ｍＬの丸底フラスコに、ＤＭＦ（１０ｍＬ）及び１，Ｎ－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（１ｇ、２．６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。０℃に冷却した後、ＮａＨ（１２４ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を慎重に添加した。混合物を、ガスの泡立ちがなくなるまで、この温度で１０分間撹拌した。次に、ＭｅＩ（４４０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、１，Ｎ－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（０．５ｇ、４８％）を得た。

【０８４９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．

【０８５０】

Ａ５８．１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（アセトアミド）－１Ｈ－インダゾール。

３－アミノ－１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール（２７０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１当量）のピリジン（５ｍＬ）溶液に、ＡｃＣｌ（２１４ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、２．５当量）を０℃で滴加した。次に、混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、反応物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、精製して、粗１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（アセトアミド）－１Ｈ－インダゾール（２６０ｍｇ）を得、これを、次のステップで、精製することなくそのまま使用した。

【０８５１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）：δ１０．９３（ｓ，１Ｈ），８．７１－８．６１（ｍ，２Ｈ），８．０６－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ）．

【０８５２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：２８５．８．

【０８５３】
２３５（５ｇ、３７．３ｍｍｏｌ、１．０当量）のピリジン（５０ｍＬ）溶液に、ＡｃＣｌ（３．２２ｇ、４１ｍｍｏｌ、１．１当量）を、－１０℃で滴加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を、ＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、食塩水（５０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の生成物２３６（５．４ｇ、８２％）を得た。
【０８５４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ，１Ｈ），８．４７－８．４４（ｍ，１Ｈ），７．７０－６．９９（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ）．
【０８５５】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１７７．０．
【０８５６】
Ａ５９．２－クロロ－４－（３－（Ｎ－エチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
３－アセトアミドピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（５．４ｇ、３０．７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（３．４ｇ、９２ｍｍｏｌ、３当量）を窒素下０℃で慎重に添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を、０℃に再冷却し、水（３．４ｍＬ）、１５％のＮａＯＨ水溶液（３．４ｍＬ）、及び水（１０．２ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次に、硫酸ナトリウムを、反応混合物に添加し、１０分間撹拌し、濾過し、濾液を濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の生成物３－（エチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（２ｇ、４０％）を得た。
【０８５７】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．２６－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．７９（ｍ，１Ｈ），３．３４－３．２８（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０８５８】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：１６３．０．
【０８５９】
１００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（１０ｍＬ）及び３－（エチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（１ｇ、６．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。０℃に冷却した後、ｔＢｕＯＫ（０．８３ｇ、７．４ｍｍｏｌ、１．２当量）を慎重に添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次に、化合物２，４－ジクロロピリミジン（１．０１ｇ、６．７９ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で３時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過固形物を、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、真空で乾燥させて、２－クロロ－４－（３－（Ｎ－エチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（０．４ｇ、２３％）を得た。
【０８６０】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７４．９．
【０８６１】
Ａ６０．２－クロロ－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
丸底フラスコに、３－アミノ－１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）ピロロ［４，３－ｂ］ピリミジン（１ｇ、４．０６ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＭＦ（２０ｍＬ）を添加した。０℃に冷却した後、ＮａＨ（０．３５８ｇ、８．９４ｍｍｏｌ、２．２当量）を慎重に添加し、混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次に、ＭｅＩ（１．２７ｇ、８．

９４ｍｍｏｌ、２．２当量）を滴加した。添加後、混合物を、室温に加温し、完了するまで２時間撹拌した。混合物を、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（０．６ｇ、５４％）を得た。

【０８６２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７４．９．

【０８６３】

Ａ６１．２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

ｎ－ブタノール（４００ｍＬ）中の３－フルオロピコリノニトリル（４０ｇ、３２７．８ｍｍｏｌ、１．０当量）及びヒドラジン水和物（４９ｇ、９８０ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を、窒素下で１２時間加熱還流した。反応混合物を、室温に冷却させ、固体を濾過により収集し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、３－アミノピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（３２ｇ、７３％）を得た。

【０８６４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１１．５７（ｂｒ，１Ｈ），８．２８－８．２７（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ）．

【０８６５】

３－アミノピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン（２０ｇ、１４９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（３００ｍＬ）溶液に、ｔＢｕＯＫ（２０ｇ、１７９ｍｍｏｌ、１．２当量）を少しずつ０℃で添加し、混合物を３０分間０℃に維持した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（２４．４ｇ、１６４ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液を滴加した。添加後、混合物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を水（１８００ｍＬ）に注ぎ、形成された沈殿物を濾過し、水（３００ｍＬ×２）で洗浄し、次に、ＥＡ（５００ｍＬ）に溶解させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（３－アミノピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（９ｇ、２４％）を得た。

【０８６６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．７５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．６２－８．５６（ｍ，２Ｈ），７．６７－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｓ，２Ｈ）．

【０８６７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２４６．９．

【０８６８】

２－クロロ－４－（３－アミノピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（２ｇ、８．１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．６ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。次に、トリフルオロ無水酢酸（２．６ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、１．５当量）を、０℃で滴加した。添加後、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。反応混合物を濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（３－（トリフルオロアセトアミド）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（２．２ｇ、７９％）を得た。

【０８６９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３４２．８

【０８７０】

２－クロロ－４－（３－（トリフルオロアセトアミド）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（１．２ｇ、３．５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（２４ｍＬ）溶液に、ｔＢｕＯＫ（０．４７ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０℃で少しずつ添加し、混合物を、３０分間０℃に維持した。次に、ＭｅＩ（０．５９２ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴加した。添加後、混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（１．１ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、精製することなくそのまま使用した。

【０８７１】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３５６．７．

【０８７２】

２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルトリフルオロアセトアミド）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（１．１ｇ、３．０８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、８ＮのＮａＯＨ溶液（３．８ｍＬ、３０．８ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。３０分間撹拌した後、ＴＬＣは、完了を示した。混合物を、濃縮し、ＥＡ（３０ｍＬ）で抽出し、有機層を、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカカラムで精製して、２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（０．４ｇ、５０％）を得た。

【０８７３】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２６０．８．

【０８７４】

Ａ６２．　２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）ピリミジン。

５－ブロモ－２－メトキシ－３－ニトロピリジン（２５ｇ、１０８．２ｍｍｏｌ、１．０当量）を、乾燥ＴＨＦ（１０００ｍＬ）に窒素下で溶解させた。溶液を、－７８℃に冷却した後、臭化ビニルマグネシウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、５００ｍＬ、５００ｍｍｏｌ、４．６当量）を滴加した。反応温度を、１時間－７８℃に、次に、さらに２時間－２０℃に維持した後、それを、２０％のNH_4Cl水溶液（７５０ｍＬ）の添加によりクエンチした。水相を、ＥｔＯＡｃ（３×３５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を真空で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、１／１０）で精製して、４－ブロモ－７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（４．８ｇ、１９％）を得た。

【０８７５】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．７９（ｂｒ，１Ｈ），７．８６（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ）．

【０８７６】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２２６．８．

【０８７７】

乾燥アセトン（２２５ｍＬ）中の４－ブロモ－７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（４．５ｇ、１９．８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ヨードメタン（１３．９ｇ、９９ｍｍｏｌ、５当量）、及び無水K_2CO_3（１９．３ｇ、５９．４ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を３時間還流させた。混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（１００ｍＬ）に溶解させた。有機層を、分離させ、水（１００ｍＬ）及び食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、蒸発させた。シリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製により、４－ブロモ－７－メトキシ１，Ｎ－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（４ｇ、８３％）を得た。

【０８７８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．７６（ｓ，１Ｈ）

，７．２７（ｓ，１Ｈ），６．４２（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ）．

【０８７９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２４０．８．

【０８８０】

４－ブロモ－７－メトキシ１，Ｎ－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン（２．６ｇ、１０．７８ｍｍｏｌ、１．０当量）の１，４－ジオキサン（５０ｍＬ）溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（４．１１ｇ、１６．２ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＫＯＡｃ（３．１７ｇ、３２．３４ｍｍｏｌ、３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$ＤＣＭ（０．８８ｇ、１．０８ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。混合物を、窒素で３回パージし、９０℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濃縮し、残渣を、シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、２－（７－メトキシ１，Ｎ－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１ｇ、３２％）を得た。

【０８８１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４１（ｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），１．２２（ｓ，１２Ｈ）．

【０８８２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８８．９．

【０８８３】

２－（７－メトキシ１，Ｎ－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１ｇ、３．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）の１，４－ジオキサン（２５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）溶液に、２，４－ジクロロピリミジン（０．５７ｇ、３．８２ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．４３ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ、３当量）及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（０．４ｇ、０．３４７ｍｍｏｌ、０．１当量）を窒素下で添加した。次に、混合物を、窒素で１０分間バブリングし、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）ピリミジン（０．４ｇ、４２％）を得た。

【０８８４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．５９（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．２１－７．２０（ｍ，２Ｈ），４．１７（ｓ，３Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７４．８．

【０８８５】

Ａ６３．１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－（ピリド－２－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール。

３－アミノ－１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール３２（０．５ｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）及び２－ブロモピリジン（０．３２２ｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．３２６ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、２当量）、キサントホス（０．２３５ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、０．２当量）及びＰｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（０．１８６ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、１００℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、濃縮し、シリカカラムで精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－（ピリド－２－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール（０．２ｇ、３０％）を得た。

【０８８６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２２．８．

【０８８７】
Ａ６４．　１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１，Ｎ－ピロリジニル）－１Ｈ－インダゾール。
３－ヨード－１，Ｎ－トリチルインダゾール（５ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＳＯ（５０ｍＬ）溶液に、ＣｕＩ（０．３９ｇ、２ｍｍｏｌ、０．２当量）、K_3PO_4（４．３６ｇ、２０．６ｍｍｏｌ、２当量）、Ｌ－プロリン（０．４７ｇ、４ｍｍｏｌ、０．４当量）、及びピロリジン（３．６５ｇ、３０．８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を、窒素で２分間バブリングし、次に、８０℃で１２時間撹拌した。混合物を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視し、完了後、混合物を、水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（ピロリジン－１－イル）－１，Ｎ－トリチルインダゾール（３．１ｇ、７０％）を得た。
【０８８８】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ ７．７８－ ７．７６（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｂｒ，１５Ｈ），６．９５－ ６．８６（ｍ，２Ｈ），６．２７（ｄ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－ ３．４０（ｍ，４Ｈ），１．８９－ １．８６（ｍ，４Ｈ）．
【０８８９】
ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：５２７．９
【０８９０】
３－（ピロリジン－１－イル）－１，Ｎ－トリチルインダゾール（３．１ｇ、７．２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１５ｍＬ）を添加した。反応混合物を２５℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、濃縮し、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝７に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、３－（ピロリジン－１－イル）インダゾール（０．９ｇ、６６％）を得た。
【０８９１】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １１．６６（ｂｒ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－ ７．１９（ｍ，２Ｈ），６．９１－ ６．８６（ｍ，１Ｈ），３．５１－ ３．５０（ｍ，４Ｈ），１．９３－ １．９１（ｍ，４Ｈ）．
【０８９２】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：１８８．０．
【０８９３】
１００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（１４ｍＬ）及び３－（ピロリジン－１－イル）インダゾール（０．９ｇ、４．８１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。０℃に冷却した後、ｔＢｕＯＫ（０．６４７ｇ、５．７７ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次に、化合物２，４－ジクロロピリミジン（０．７８９ｇ、５．３ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で４時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過固形物を、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、真空で乾燥させて、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１，Ｎ－ピロリジニル）－１Ｈ－インダゾール（０．７ｇ、４９％）を得た。
【０８９４】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２９９．９．
【０８９５】
Ａ６５．　１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。
丸底フラスコに、１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－（Ｎ－エチルアミノ）インダゾール（０．６５ｇ、２．３８ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＭＦ（１０ｍＬ）を

添加した。０℃に冷却した後、ＮａＨ（０．１９ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、２当量）を慎重に添加し、混合物を、この温度で３０分間撹拌した。次に、ＭｅＩ（１．０１ｇ、７．１４ｍｍｏｌ、３当量）を滴加した。添加後、混合物を、室温に加温し、完了するまで２時間撹拌した。混合物を、水（３０ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で２回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール５９（０．５ｇ、７３％）を得た。

【０８９６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．６５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０８９７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８７．９．

【０８９８】

Ａ６６．２－クロロ－４－（３－（１，２，３－トリアゾール－４－イル）インドール－１－イル）ピリミジン。

電磁撹拌棒及びゴムセプタムが取り付けられた丸底フラスコに、インドール－３－カルバルデヒド（１４．５ｇ、１００ｍｍｏｌ、１．０当量）及びＤＭＦ（１００ｍＬ）を窒素下で添加した。得られた溶液を、氷水浴を用いて０℃に冷却した。次に、６０％のＮａＨ（４．４ｇ、１１０ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。ガスの発生が止まると、２，４－ジクロロピリミジン（１４．９ｇ、１００ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。次に、反応物を、室温まで徐々に加温しながら一晩撹拌したままにした。粗反応混合物のＴＬＣ及びＨＰＬＣ分析は、完全な反応を示す。反応を、１００ｍＬの飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（水溶液）でクエンチした。次に、この混合物を、１００ｍＬの水で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。次に、ＥｔＯＡｃ抽出物を、水及び食塩水で洗浄し、合わせ、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－３－カルバルデヒドを白色固体（１０．２ｇ、４０％）として得た。

【０８９９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２５７．８．

【０９００】

１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－３－カルバルデヒド（５．１４ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＮＯ$_{2}$（４０ｍＬ）溶液に、ＮＨ$_{4}$ＯＡｃ（４．６ｇ、６０ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を４時間還流下で撹拌した。冷却後、ＭｅＮＯ$_{2}$溶媒を真空で除去し、残渣を、水（１２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝１０：１）で精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－（２－ニトロエテン－１－イル）インドール（３．１ｇ、５２％）を得た。

【０９０１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．１６（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．３９（ｍ，２Ｈ）．

【０９０２】
１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－（２－ニトロエテン－１－イル）インドール（１．５ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２５ｍＬ）溶液に、NaN_3（４９０ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を分けて添加した。添加後、ＴｓＯＨ（４３０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、０．５当量）を、混合物に撹拌しながら慎重に添加し、次に、混合物を１時間６０℃に加熱した。室温に冷却した後、混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥＡ＝５：１）で精製して、２－クロロ－４－（３－（１，２，３－トリアゾール－４－イル）インドール－１－イル）ピリミジン（４５０ｍｇ、３０％）を黄色固体として得た。
【０９０３】
Ａ６７．　２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルスルホニルアミド）インドール－１－イル）ピリミジン。
２Ｌの４つ口フラスコに、ＤＭＡ（７５０ｍＬ）、インドール（５０ｇ、０．４３ｍｏｌ、１．０当量）、２，４－ジクロロピリミジン（１２７．２ｇ、０．５２ｍｏｌ、１．２当量）、ＨＯＢｔ（１１．５ｇ、０．０８５モル、０．２当量）、及びK_2CO_3（８３ｇ、０．６ｍｏｌ、１．４当量）を添加した。混合物を８０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を、室温に冷却し、水（２２５０ｍＬ）に注ぎ、形成された沈殿物を濾過により収集し、濾過固形物を、ＥＡ（１Ｌ）に溶解させ、食塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドールを白色固体（３１ｇ、３２％）として得た。
【０９０４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．５７－８．５３（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝３Ｈｚ，１Ｈ）．
【０９０５】
１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール（５ｇ、２１．８ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１００ｍＬ）溶液に、クロロスルホン酸（１２．２ｇ、１０５ｍｍｏｌ、４．８当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を、０℃で滴加した。反応を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視し、完了後、混合物を濾過し、濾過固形物を乾燥させて、１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－３－スルホン酸（８ｇ、粗製）を得た。
【０９０６】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．７２－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．２８（ｍ，２Ｈ）．
【０９０７】
ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：３０７．６．
【０９０８】
Ａ６７．　２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルスルホニルアミド）インドール－１－イル）ピリミジン。
１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－３－スルホン酸（２ｇ、６．４ｍｍｏｌ、１当量）の$CHCl_3$（２０ｍＬ）溶液に、PCl_5（４．２ｇ、１９．２ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。次に、混合物を、一晩還流した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を、室温に冷却し、２Ｍのメチルアミン／ＴＨＦ溶液（１２ｍＬ）を滴加し、混合物を、室温で一晩撹拌した。混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、分離させ、水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の

生成物Ｎ－メチル１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－３－スルホンアミド（２００ｍｇ、１０％）を白色固体として得た。

【０９０９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．７２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９７－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．５６－７．４３（ｍ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）．

【０９１０】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２２．８．

【０９１１】

Ａ６８．２，５－ジクロロ－４－（５－アセチル－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン。

メチル５－ブロモ－２－クロロニコチナート（５ｇ、３３．２ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、メチルアミン溶液（ＴＨＦ中２．０Ｍ、３３ｍＬ、６６．４ｍｍｏｌ、２当量）を室温で添加した。次に、反応混合物を、室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）及び水（５０ｍＬ）に溶解させた。有機層を分離させ、水層を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、無水ＭｇＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、メチル５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチナート（４ｇ、８２％）を得、これを、次のステップで、精製せずに使用した。

【０９１２】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．３３（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ）．

【０９１３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２４４．８．

【０９１４】

メチル５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチナート（４ｇ、１６．３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＯＨ（４０ｍＬ）溶液に、水（２０ｍＬ）中のＮａＯＨ（１．３ｇ、３２．６ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。ＭｅＯＨの大部分を除去し、水相を、１ＮのＨＣｌでＰＨ＝１～２に調整した。形成された沈殿物を、濾過により収集し、乾燥させて、５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチン酸（３．５ｇ、９４％）を白色固体として得た。

【０９１５】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ）

【０９１６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２３０．８．

【０９１７】

Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミンヒドロクロリド（２．２ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＭＦ（３５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（５．１ｇ、４５．２ｍｍｏｌ、３当量）を室温で添加した。３０分後、５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチン酸（３．５ｇ、１５．１ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＡＴＵ（８．６ｇ、２２．６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加し、混合物を一晩撹拌した。完了後、混合物を、水（１００ｍＬ）及びＥＡ（１００ｍＬ）で希釈し、有機層を、分離させ、飽和ＮａＣｌ（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ，Ｏ－ジメチル５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチンヒドロキサマート（２．７ｇ、６５％）を得た。

【０９１８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．２５（ｓ，１Ｈ）

，７．８８（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｂｒ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ）．

【０９１９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７３．８

【０９２０】

Ｎ，Ｏ－ジメチル５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ニコチンヒドロキサマート（２．７ｇ、９．８５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２７ｍＬ）溶液に、臭化メチルマグネシウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、３９．５ｍＬ、３９．５ｍｍｏｌ、４当量）を、N_2下０℃で滴加した。混合物を２５℃で５～６時間撹拌した。完了後、混合物を、０℃で、１ＮのＨＣｌでｐＨ＝５～６に調整し、ＥＡ（２５ｍＬ×２）で抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、３－アセチル－５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ピリジン（２．１ｇ、収率９３％）を得、これを、次のステップで、精製せずに使用した。

【０９２１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．４５（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ）．

【０９２２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２２８．８．

【０９２３】

３－アセチル－５－ブロモ－２－（メチルアミノ）ピリジン（２．１ｇ、９．２ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（２１ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（２．７ｇ、２７．６ｍｍｏｌ、３当量）、ビス（ピナコラート）ジボラン（２．８ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、１．２当量）、及び$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$（０．３４ｇ、０．４６ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡ（１０×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を、食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－（３－アセチル－２－（メチルアミノ）ピリド－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．６５ｇ、２５％）を得た。

【０９２４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．１６（ｂｒ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），１．３４（ｓ，１２Ｈ）．

【０９２５】

２－（３－アセチル－２－（メチルアミノ）ピリド－５－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（６５０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（６．５ｍＬ）及び水（１．３ｍＬ）溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（５２４ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ、１．２当量）、Na_2CO_3（５０９ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ、３．０当量）、及び$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$（８８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。混合物を、窒素で１０分間バブリングし、次に、窒素で３回パージし、１００℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡ（５×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を、食塩水（５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２，５－ジクロロ－４－（５－アセチル－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（２６０ｍｇ、３７％）を得た。

【０９２６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．３２（ｂｒ，１Ｈ），９．１３（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９６．７

【０９２７】

Ａ６９。メチル４－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－７－カルボキシラート。

１００ｍＬのＤＭＦ中の４－ブロモ－２－ニトロ安息香酸（１０ｇ、４１ｍｍｏｌ、１当量）及びK_2CO_3（１１．３ｇ、８２ｍｍｏｌ、２当量）の混合物に、CH_3I（７．１ｇ、５０ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴加し、混合物を８０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾過したものを水に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ×３）で抽出し、水（１５０ｍＬ×３）及び食塩水（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーで精製して、メチル４－ブロモ－２－ニトロベンゾアート（１０ｇ、９４％）を得た。

【０９２８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．３４（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．８２（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ）．

【０９２９】

メチル４－ブロモ－２－ニトロベンゾアート（１０ｇ、３８．４ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、臭化ビニルマグネシウム（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１３６ｍＬ、１３６ｍｍｏｌ、３．５当量）を、窒素下－６０℃で滴加した。反応混合物を－３０℃～－４０℃で２時間撹拌した。次に、混合物を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）で処理し、得られた混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を、水（５０ｍＬ）、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーで精製して、メチル４－ブロモインドール－７－カルボキシラート（３．２ｇ、３３％）を得た。

【０９３０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．９８（ｂｒ，１Ｈ），７．７６－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ）．

【０９３１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：２５１．８

【０９３２】

メチル４－ブロモインドール－７－カルボキシラート（３．２ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（３２ｍＬ）溶液に、ＫＯＡｃ（３．７ｇ、３７．８ｍｍｏｌ、３当量）、ビス（ピナコラート）ジボラン（３．８ｇ、１５．１ｍｍｏｌ、１．２当量）、及び$Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$（０．４６ｇ、０．６３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、９０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡ（１０×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を、食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、メチル４－（ピナコラートボリル）インドール－７－カルボキシラートを、黄色固体（１．６ｇ、４２％）として得た。

【０９３３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ９．８６（ｂｒ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），１．４２（ｓ，１２Ｈ）．

【０９３４】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－１４＋Ｈ）$^+$：２８７．８

【０９３５】

メチル４－（ピナコラートボリル）インドール－７－カルボキシラート（１．６ｇ、５．３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＥ（１６ｍＬ）及び水（３．２ｍＬ）溶液に、２，４－ジクロロピリミジン（１．１６ｇ、６．４ｍｍｏｌ、１．２当量）、Na_2CO_3（１．１２ｇ、１０．６ｍｍｏｌ、２．０当量）、及び$Pd(PPh_3)_4$（０．３６ｇ、０

．２７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。混合物を窒素で１０分間バブリングし、次に、窒素で３回パージし、８０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濾過し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカカラムで精製して、メチル４－（２－クロロピリミド－４－イル）インドール－７－カルボキシラート（１．１ｇ、７１％）を得た。

【０９３６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．１５（ｂｒ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．２１（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ）．

【０９３７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－１４＋Ｈ）$^{+}$：２８７．７

【０９３８】

Ａ７０．１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。

４つ口フラスコに、ＴＨＦ（１２２ｍＬ）及び３－ヨードインダゾール（１２．２ｇ、５０ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。０℃に冷却した後、ＮａＨ（２．４ｇ、６０ｍｍｏｌ、１．２当量）を慎重に添加した。混合物を、ガスの泡立ちがなくなるまで、この温度で１０分間撹拌した。次に、ＴｒｔＣｌ（１５ｇ、５５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を、０℃で水（１０ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次に、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－ヨード－１，Ｎ－トリチルインダゾール（１７ｇ、７０％）を得た。

【０９３９】

３－ヨード－１，Ｎ－トリチルインダゾール（８ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＳＯ（８０ｍＬ）溶液に、ＣｕＩ（０．６２６ｇ、３．３ｍｍｏｌ、０．２当量）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１３．９６ｇ、６５．８ｍｍｏｌ、４当量）、Ｌ－プロリン（０．７５６ｇ、６．６ｍｍｏｌ、０．２当量）、及びテトラヒドロフラン－３－アミンヒドロクロリド（４ｇ、３２．９２ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。次に、混合物を、２分間窒素でバブリングし、次に、６０℃で４時間撹拌した。混合物を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視し、完了後、混合物を、水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）－１，Ｎ－トリチルインダゾール（４．６ｇ、６３％）を得た。

【０９４０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．６８－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．１８（ｍ，１５Ｈ），６．９９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．３４－６．２６（ｍ，２Ｈ），３．９９－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６５（ｍ，３Ｈ），３．５４－３．４９（ｍ，１Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，１Ｈ）．

【０９４１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４４５．９．

【０９４２】

３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）－１，Ｎ－トリチルインダゾール（４．６ｇ、１０．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加した。反応混合物を、２５℃で１時間撹拌し、濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$でｐＨ＝８に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出、合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫

酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）インダゾール（１．２ｇ、５７％）を得た。

【０９４３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １１．４５（ｓ，１Ｈ），７．７２－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．２２（ｓ，２Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．１４－６．１２（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８３（ｍ，１Ｈ）．

【０９４４】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２０４．０．

【０９４５】

１００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（１５ｍＬ）及び３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）インダゾール（１．２ｇ、５．９１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。０℃に冷却した後、ｔＢｕＯＫ（０．７９４ｇ、７．０９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次に、化合物２，４－ジクロロピリミジン（０．９６８ｇ、６．５ｍｍｏｌ、１．１当量）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で４時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過固形物を、水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、真空で乾燥させて、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（０．９ｇ、４８％）を得た。

【０９４６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－７２＋Ｈ）$^{+}$：２４４．７．

【０９４７】

Ａ７１．１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－シクロプロピルメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール。

１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－ヨードインダゾール（４ｇ、１１．２ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＳＯ（４０ｍＬ）溶液に、ＣｕＩ（０．４２６ｇ、２．２５ｍｍｏｌ、０．２当量）、K_3PO_4（５．９５ｇ、２８．０９ｍｍｏｌ、２．５当量）、Ｌ－プロリン（０．５１６ｇ、４．５ｍｍｏｌ、０．２当量）、及びシクロプロピルメタンアミン（１．１４８ｇ、１６．８ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。次に、混合物を、２分間窒素でバブリングし、次に、６０℃で４時間撹拌した。混合物をＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視した。完了後、混合物を、水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（６０ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－シクロプロピルメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（０．３ｇ、９％）を得た。

【０９４８】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９９．８．

【０９４９】

Ａ７２．７－シアノ－５－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－インドール。

アントラニロニトリル（５ｇ、４２．３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（１００ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（１８．８ｇ、１０５ｍｍｏｌ、２．５当量）を、０℃で少しずつ添加した。混合物を室温で一晩撹拌し、ＴＬＣは、完了を示した。反応物を、氷水（２００ｍＬ）に注ぎ、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（２００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－アミノ－３，５－ジブロモベンゾニトリル（７ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０９５０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．７４（ｓ，１Ｈ）

，７．５０（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｂｒ，２Ｈ）．

【０９５１】

２－アミノ－３，５－ジブロモベンゾニトリル（２．７５ｇ、１０ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１．６８ｇ、１５ｍｍｏｌ、１．５当量）のＴＨＦ溶液を０℃で滴加した。混合物をこの温度で１０分間保持した。次に、３－ブロモプロパ－１－エン（１．２ｇ、１０ｍｍｏｌ、１当量）を滴加し、混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、２－（Ｎ－アリルアミノ）－３，５－ジブロモベンゾニトリル（２ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０９５２】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ７．７３（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），６．０１－５．９２（ｍ，１Ｈ），５．３４－５．２５（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ）．

【０９５３】

２－（Ｎ－アリルアミノ）－３，５－ジブロモベンゾニトリル（１．２ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（６．８ｇ、６７ｍｍｏｌ、１８当量）、$Pd(OAc)_2$（８５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びトリオートリルホスフィン（２３１ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、２時間還流した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を、水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）で洗浄して、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製し、５－ブロモ－７－シアノ－３－メチルインドール（５００ｍｇ、５１％）を得た。

【０９５４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．６７（ｂｒ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ）．

【０９５５】

５－ブロモ－７－シアノ－３－メチルインドール（５００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（５０ｍＬ）溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（５９２ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＫＯＡｃ（１２５ｍｇ、６．３ｍｏｌ、３当量）、及び$Pd(dppf)Cl_2$（１２４ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ、０．０８当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、窒素下８５℃で６時間加熱した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を濾過し、濾液を、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－（７－シアノ－３－メチルインドール－５イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３１０ｍｇ、５１％）を得た。

【０９５６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．５６（ｂｒ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｓ，１２Ｈ）．

【０９５７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：２８０．９．

【０９５８】

２－（７－シアノ－３－メチルインドール－５イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２８２ｇ、１ｍｍｏｌ、１．０当量））のジオキサン（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）溶液に、２，４－ジクロロピリミジン（１６２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）、$Pd(PPh_3)_4$（１１５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当

量）、及びK_2CO_3（４１１ｍｇ、３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、窒素下１００℃で３時間加熱した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を濾過し、濾液を、濃縮し、シリカカラムで精製して、７－シアノ－５－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－インドール（１５０ｍｇ、５５％）を得た。

【０９５９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ８．７５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）．

【０９６０】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：２６６．８．

【０９６１】

Ａ７３．１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（シクロプロピルアミノ）インダゾール。

５００ｍＬの４つ口フラスコに、ＤＭＦ（８０ｍＬ）及び３－ヨードインダゾール（５ｇ、２０ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。０℃に冷却した後、ＮａＨ（０．９６ｇ、２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を慎重に添加した。混合物を、ガスの泡立ちがなくなるまで、この温度で１０分間撹拌した。次に、化合物２，４－ジクロロピリミジン（３．２８ｇ、２２ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）でクエンチし、次に、水（３００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、水（３００ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－ヨードインダゾール（５ｇ、７０％）を得た。

【０９６２】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ８．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，１Ｈ）．

【０９６３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：３５６．６．

【０９６４】

密閉管に、ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）、続いて、１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－ヨードインダゾール（５ｇ、１４．０４ｍｍｏｌ、１当量）、ＣｕＩ（０．５３３ｇ、２．８ｍｍｏｌ、０．２当量）、K_3PO_4（７．４４ｇ、３５．１ｍｍｏｌ、２．５当量）、Ｌ－プロリン（０．６４６ｇ、２．８ｍｍｏｌ、０．２当量）、及びシクロプロパンアミン（１．２ｇ、２１．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を窒素で２分間バブリングし、次に、６０℃で４時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視した。完了後、混合物を、水に注ぎ、ＥＡ（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（３×６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の生成物１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（シクロプロピルアミノ）インダゾール（０．５ｇ、１２％）を得た。

【０９６５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：２８５．９．

【０９６６】

Ａ７４．２，５－ジクロロ－４－（３－アセチルインドール－１－イル）ピリミジン。

０℃の３－アセチルインドール（２．０ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（６０３ｍｇ、１５．０ｍｍｏｌ、純度６０％）を添加した。次に、反応

溶液を０℃で３０分間撹拌した。次に、２，４，５－トリクロロピリミジン（２．３ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を添加し、２０℃でさらに２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）は、化合物１（R_f＝０．２４）が完全に消費され、かつ、１つの新しいスポット（R_f＝０．４３）が形成されたことを示した。反応溶液を、飽和NH_4Cl水溶液でｐＨ＝７に調整し、次に、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０：１）で精製して、２，５－ジクロロ－４－（３－アセチルインドール－１－イル）ピリミジン（６００ｍｇ、収率１６％）を黄色固体として得た。

【０９６７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$：δ＝８．８１（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄｄ，Ｊ＝３．２，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．４ Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）

【０９６８】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：３０６．１$(M+H)^+$

【０９６９】

Ａ７５．１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－（２，Ｎ－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン。

３－ブロモピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（２．２８ｇ、１１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、２．５Ｎのｎ－ＢｕＬｉ（４．６ｍＬ、１１．５ｍｍｏｌ、１当量）を、－７８℃で滴加した。添加後、混合物をこの温度で３０分間撹拌し、次に、クロロトリイソプロピルシラン（２．６ｇ、１３．８ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴加した。添加後、混合物を室温で２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳが完了を示した後、混合物を、水（４０ｍＬ）の添加によりクエンチし、ＥＡ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の１，Ｎ－ＴＩＰＳピロロピリジン（３．１ｇ、７７％）を得た。

【０９７０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．０６（ｍ，１８Ｈ）．

【０９７１】

ＬＣＭＳ：$(M+H)^+$：３５２．８．

【０９７２】

上記１，Ｎ－ＴＩＰＳピロロピリジン（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン及び水（５／１、ｖ／ｖ、２／０．５ｍＬ）溶液に、２－（２，Ｎ－テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１１７ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、３当量）、及び$Pd(PPh_3)_4$（３２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、８０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示し、混合物を、水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望のＮ－テトラヒドロパニル化ピラゾリルピロロピリジン（１０ｍｇ、１３％）を得た。

【０９７３】

ＬＣＭＳ：$(M+H)^+$：２６９．０．

【０９７４】

５０ｍＬの３つ口フラスコ中の上記Ｎ－テトラヒドロパニル化ピラゾリルピロロピリジン（１１０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を、０℃に冷

却させた。６０％のＮａＨ（２５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（６０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、水（４０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過固形物を水（３×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、シリカカラムで精製して、１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－（２，Ｎ－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（１０ｍｇ、６．４％）を得た。

【０９７５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３８０．８．

【０９７６】

Ａ７６．　１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール。

ピラゾール（６０ｇ、８８２ｍｍｏｌ、１当量）のトルエン（２５０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．４ｍＬ）を添加した。次に、混合物を、８０℃に加熱し、次に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（７８ｇ、９２６ｍｍｏｌ、１．０５当量）を、６０分間にわたって滴加した。添加後、反応物を、ＴＬＣが完了を示すまで、この温度で２時間撹拌した。混合物を真空で濃縮して、１，Ｎ－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール（１４０ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０９７７】

１，Ｎ－テトラヒドロピラン－２－イルピラゾール（４３ｇ、０．２８ｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（４００ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、１２０ｍＬ、０．３１ｍｏｌ、１．１当量）を、－５０℃で滴加した。混合物をこの温度で１時間撹拌し、次に、トリイソプロピルボラート（５８ｇ、０．３１ｍｏｌ、１．１当量）を１０分かけて滴加し、続いて、ピナコール（３６ｇ、０．３１ｍｏｌ、１．１当量）及びＨＯＡｃ（２当量）を滴加した。次に、混合物を室温で４時間撹拌した。完了後、混合物を、飽和$NaHCO_3$でクエンチし、ＰＥで抽出し、有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製し、次に、再結晶させて（ＰＥ：ＭＴＢＥ＝４：１）、所望のピナコールホウ素化ピラゾール（２０ｇ、２５％）を得た。

【０９７８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　７．５９（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），５．８９－５．８５（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，１Ｈ），２．５０－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１２Ｈ）．

【０９７９】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２７９．０．

【０９８０】

３－ヨード－１，Ｎ－（フェニルスルホニル）インドール（２ｇ、５．２ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ／H_2O（１５ｍＬ／３ｍＬ）溶液に、上記のピナコールホウ素化ピラゾール（１．８ｇ、６．７ｍｍｏｌ、１．３当量）、Cs_2CO_3（５ｇ、１５．６ｍｍｏｌ、３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５７０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、０．１５当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、完了するまで、加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望のＮ，Ｎ’－二保護ピラゾリルインドール（１．４２ｇ、４９％）を得た。

【０９８１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．１９－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．９６（ｓ，１

H），７．７０－７．２７（ｍ，７Ｈ），６．５４－６．５１（ｍ，１Ｈ），５．２４－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，１Ｈ）．

【０９８２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－ＤＨＰ＋Ｈ）$^{+}$：３２３．８．

【０９８３】

フェニルスルホニル基を、上記Ｎ，Ｎ’－二保護ピラゾリルインドール（１．４ｇ、３．４ｍｍｏｌ、１．０当量）から、ＥｔＯＨ（７ｍＬ）中のＫＯＨ（９５２ｍｇ、１７ｍｍｏｌ、５当量）で処理することにより、選択的に開裂させた。混合物を４０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物をＥＡ（７０ｍＬ）で希釈し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、３－（インドール－２－イル）－２，Ｎ－（テトラヒドロピラニル）ピラゾール（２００ｍｇ、２２％）を得た。

【０９８４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．５８（ｂｒ，１Ｈ），７．８０－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．５５（ｓ，１Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５９（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２５－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，２Ｈ）．

【０９８５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２６７．９．

【０９８６】

３－（インドール－２－イル）－２，Ｎ－（テトラヒドロピラニル）ピラゾール（１５０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（３４ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加し、混合物を３０分間０℃に維持した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（９９ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を滴加した。添加後、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、所望の４－インドリルピリミジン（１５０ｍｇ、７５％）を得た。

【０９８７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３７９．９．

【０９８８】

上記の４－インドリルピリミジン（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させ、次に、４ＮのＨＣｌ／ジオキサン（２．６ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を、完了まで室温で撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整し、ＥＡで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、所望の脱保護ピラゾール（６０ｍｇ、７８％）を得た。

【０９８９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２９５．９．

【０９９０】

上記脱保護ピラゾール（２００ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＭＡＰ（８ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ、０．１当量）のＭｅＣＮ（１０ｍＬ）溶液に、Boc_2O（１７５ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。次に、混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣが完了を示した後、混合物を、ＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、水（２０ｍＬ×２

）及び食塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－（１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（１００ｍｇ、３７％）を得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ）$^{+}$：２９５．９．

【０９９１】

Ａ７７．１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール。

インドール（５ｇ、４２．７ｍｍｏｌ、１当量）の５０ｍＬのＤＭＦ溶液を、ＫＯＨ（６ｇ、１０７ｍｍｏｌ、２．５当量）で処理し、室温で２０分間撹拌させた。I_2（１１．９ｇ、４７ｍｍｏｌ、１．１当量）を、５ｍＬのＤＭＦに溶解させ、反応物に添加した。得られた溶液をさらに１時間撹拌した。反応混合物を４００ｍｌの氷水に注ぎ、沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、トルエンとの共沸蒸留により乾燥させ、３－ヨードインドールをベージュ色粉末（８ｇ、７７％）として得た。

【０９９２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２４３．８．

【０９９３】

水（４０ｍＬ）及びBu_4NHSO_4（４４０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、０．０１当量）に溶解したＮａＯＨ（６．６ｇ、１６６ｍｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、３－ヨードインドール（３１ｇ、１２８ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加し、次に、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の塩化ベンゼンスルホニル（４５ｇ、２５６ｍｍｏｌ、２当量）を滴加した。混合物を室温で３時間反応させた。混合物を酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、次に、濃縮した。ＥｔＯＡｃ－ｎ－ヘキサンからのフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、１，Ｎ－ベンゼンスルホニル－３－ヨードインドール（３１ｇ、６１％）を得る。

【０９９４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ８．００－７．９３（ｍ，３Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，３Ｈ）．

【０９９５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８３．８．

【０９９６】

１，Ｎ－ベンゼンスルホニル－３－ヨードインドール（５ｇ、１３ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ／H_2O（６５ｍＬ／１５ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（４．６ｇ、１５．６ｍｍｏｌ、１．２当量）、Cs_2CO_3（１２．６ｇ、３９ｍｍｏｌ、３当量）、及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．４ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、０．１５当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、次に、完了するまで、加熱還流した。室温に冷却した後、混合物を、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望のＮ－スルホン化ピラゾリルインドール（２ｇ、４８％）を得た。

【０９９７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３２３．８．

【０９９８】

上記Ｎ－スルホン化ピラゾリルインドール（５００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１当量）のトルエン（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を添加した。混合物を、８０℃に加熱し、次に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１３３ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．０５当量）を滴加した。添加後、反応物を、ＴＬＣが完了を示すまで、この温度で２時間撹拌した。混合物を真空で濃縮して、所望のＮ－スルホン化－Ｎ－テトラヒドロピラン化ピ

ラゾリルインドール（６１０ｍｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【０９９９】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　４０７．８．

【１０００】

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のＫＯＨ（４１９ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ、５当量）で処理することにより、フェニルスルホニル基を、上記Ｎ，Ｎ’－二保護ピラゾリルインドール（６１０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、１．０当量）から選択的に切断した。混合物を４０℃で一晩撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、この混合物を、ＥＡ（７０ｍＬ）で希釈し、食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、所望のＮ－テトラピラン化ピラゾロインドール（３００ｍｇ、７５％）を得た。

【１００１】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２６７．９．

【１００２】

上記Ｎ－テトラピラン化ピラゾロインドール（１ｇ、３．７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（２２５ｍｇ、５．６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加し、混合物を３０分間０℃に維持した。次に、２，４－ジクロロピリミジン（６５２ｍｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液を滴加した。添加後、混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を、水（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィーで精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１，Ｎ－テトラヒドロピラン－２－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール（４００ｍｇ、２８％）を得た。

【１００３】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３７９．８．

【１００４】

１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１，Ｎ－テトラヒドロピラン－２－イル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１当量）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させ、次に、４ＮのＨＣｌ／ジオキサン（２．６ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を、完了まで室温で撹拌した。混合物を、飽和$NaHCO_3$でｐＨ＝８に調整し、ＥＡで抽出し、食塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール（５０ｍｇ、６５％）を得た。

【１００５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２９５．８．

【１００６】

Ａ７８．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（２．８４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（０℃～５℃の内部温度を維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１００７】

Ａ７９．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（２．８４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、

１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１００８】

Ａ８０．　２－クロロ－４－ベンズイミダズ－１－イルピリミジン。

ベンズイミダゾール（２．５４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させた。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－ベンズイミダズ－１－イルピリミジンを得る。ＢＭＣＬ　２００４，１４，２２４５を参照のこと。

【１００９】

Ａ８１．　２－クロロ－４－（ピロロ［３，２－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

ピロロ［３．２－ｂ］ピリジン（２．５４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピロロ［３．２－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１０】

Ａ８２．　２－クロロ－４－（ピロロ［３，２－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

ピロロ［３．２－ｃ］ピリジン（２．５４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピロロ［３．２－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１１】

Ａ８３．　２－クロロ－４－（ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

ピロロ［２．３－ｃ］ピリジン（２．５４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピロロ［３．２－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１２】

Ａ８４．　２－クロロ－４－（ピロロ［２，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

ピロロ［２．３－ｂ］ピリジン（２．５４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ

）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピロロ［３．２－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１３】

Ａ８５．　２－クロロ－４－（３－メチルピロロ［３，２－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

３－メチルピロロ［３．２－ｂ］ピリジン（２．８４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（３－メチルピロロ［３．２－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１４】

Ａ８６．　２－クロロ－４－（３－クロロピロロ［３，２－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

３－クロロピロロ［３．２－ｂ］ピリジン（３．２８ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製し、２－クロロ－４－（３－クロロピロロ［３．２－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１５】

Ａ８７．　２－クロロ－４－（５－メチルピロロ［３．２－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

５－メチルピロロ［３．２－ｂ］ピリジン（２．８４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（５－メチルピロロ［３．２－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０１６】

Ａ８８．　２－クロロ－４－（５－メチルピロロ［２．３－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

５－メチルピロロ［２．３－ｃ］ピリジン（２．８４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２

－クロロ－４－（５－メチルピロロ［２．３－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。
【１０１７】
Ａ８９．　２－クロロ－４－（４－メチルピロロ［３．２－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
４－メチルピロロ［３．２－ｃ］ピリジン（２．８４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（４－メチルピロロ［３．２－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。
【１０１８】
Ａ９０．　２－クロロ－４－（６－メチルピロロ［３．２－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
６－メチルピロロ［３．２－ｃ］ピリジン（２．８４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（６－メチルピロロ［３．２－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。
【１０１９】
Ａ９１．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［４．３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
ピラゾロ［４．３－ｂ］ピリジン（２．５６ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［４．３－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。
【１０２０】
Ａ９２．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［４．３－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
ピラゾロ［４．３－ｃ］ピリジン（２．５６ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［４．３－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。
【１０２１】
Ａ９３．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｃ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
ピラゾロ［３．４－ｃ］ピリジン（２．５６ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（

１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｃ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０２２】

Ａ９４．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン。

ピラゾロ［３．４－ｂ］ピリジン（２．５６ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｂ］ピリド－１－イルピリミジンを得る。

【１０２３】

９５．２，５－ジクロロ－４－インドール－１－イルピリミジン。

インドール（３．９３ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．６１ｇ、４０．２７ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した。０℃で３０分間撹拌した後、２，４，５－トリクロロピリミジン（５．００ｇ、３３．５６ｍｍｏｌ）を添加し、次に、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を水（３００ｍＬ）でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、水（３００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２，５－ジクロロ－４－インドール－１－イルピリミジン（２．００ｇ、２６％）を白色固体として得た。

【１０２４】

Ａ９６．　２，５－ジクロロ－４－インダゾール－３－イルピリミジン。

２，５－ジクロロピリミド－４－イルボロン酸。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２，５－ジクロロピリミジン（７４５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で撹拌した２，２，６，６－テトラメチルピペリジン亜鉛マグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体（０．７９Ｍ、２．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．９５ｍＬ）溶液に滴加する（Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１５，１４６８（２００９））。４５分後、トリイソプロピルボラート（１．４１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃でさらに４時間撹拌する（Ｔｅｔｒａ　６１，１４１７（２００５））。反応混合物を、希塩酸（０．５Ｍ、５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出する。合わせた抽出物を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（Na_2SO_4）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、２５ｍＬ）を、２５℃で滴加する。さらに１時間後、反応混合物を、氷／塩浴で冷却し、５℃未満の内部温度を維持しながら、塩酸（６Ｍ）を滴加することにより、ｐＨを４に低下させる。水溶液を酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、有機相を、水、２×２５ｍＬ、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（Ｎａ２ＳＯ$_4$）。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから再結晶させて、２，５－ジクロロピリミド－４－イルボロン酸を得る。

【１０２５】

２，５－ジクロロ－４－インダゾール－３－イルピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨードインダゾール及び２，５－ジクロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解させ、揮発性物質をストリッピングし、物質をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロ

マトグラフィーで精製して、２，５－ジクロロ－４－インダゾール－３－イルピリミジンを得る。関連する手順については、ＢＭＣＬ，２０１４，２４，１３２７を参照のこと。

【１０２６】

Ａ９７．　２，５－ジクロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２，５－ジクロロ－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（３．２６ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２，５－ジクロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０２７】

Ａ９８．　２，５－ジクロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２，５－ジクロロ－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（３．２６ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２，５－ジクロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０２８】

Ａ９９．　２－クロロ－４－インダゾール－３－イル－５－トリフルオロメチルピリミジン。

２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミド－４－イルボロン酸。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（９９３ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で撹拌した２，２，６，６－テトラメチルピペリジン亜鉛マグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体（０．７９Ｍ、２．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．９５ｍＬ）溶液に滴加する（Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１５，１４６８（２００９））。４５分後、トリイソプロピルボラート（１．４１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃でさらに４時間撹拌する（Ｔｅｔｒａ　６１，１４１７（２００５））。反応混合物を、希塩酸（０．５Ｍ、５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出する。合わせた抽出物を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（Na_2SO_4）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、２５ｍＬ）を、２５℃で滴加する。さらに１時間後、反応混合物を、氷／塩浴で冷却し、５℃未満の内部温度を維持しながら、塩酸（６Ｍ）を滴加することにより、ｐＨを４に低下させる。水溶液を酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、有機相を、水、２×２５ｍＬ、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（Ｎａ２ＳＯ４）。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから再結晶させて、２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミド－４－イルボロン酸を得る。

【１０２９】

２－クロロ－４－インダゾール－３－イル－５－トリフルオロメチルピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨードインダゾール及び２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃

で３時間溶解させ、揮発性物質をストリッピングし、物質をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－インダゾール－３－イル－５－トリフルオロメチルピリミジンを得る。

【１０３０】

Ａ１００．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）－５－トリフルオロメチルピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－インダゾール－３－イル－５－トリフルオロメチルピリミジン（３．２６ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２，５－ジクロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０３１】

Ａ１０１．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）－５－トリフルオロメチルピリミジン。

０℃の２，５－ジクロロ－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（３．６７ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）－５－トリフルオロメチルピリミジンを白色固体として得る。

【１０３２】

Ａ１０２．　２－クロロ－５－シアノ－４－インダゾール－３－イルピリミジン。

２－クロロ－５－シアノピリミド－４－イルボロン酸。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－シアノピリミジン（７７７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で撹拌した２，２，６，６－テトラメチルピペリジン亜鉛マグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体（０．７９Ｍ、２．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．９５ｍＬ）溶液に滴加する（Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１５，１４６８（２００９））。４５分後、トリイソプロピルボラート（１．４１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃でさらに４時間撹拌する（Ｔｅｔｒａ　６１，１４１７（２００５））。反応混合物を、希塩酸（０．５Ｍ、５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３ｘ２５ｍＬ）で抽出する。合わせた抽出物を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（Na_2SO_4）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、２５ｍＬ）を、２５℃で滴加する。さらに１時間後、反応混合物を、氷／塩浴で冷却し、５℃未満の内部温度を維持しながら、塩酸（６Ｍ）を滴加することにより、ｐＨを４に低下させる。水溶液を酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、有機相を、水、２×２５ｍＬ、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（Ｎａ２ＳＯ４）。溶媒を減圧下で蒸発させ、残渣をジエチルエーテルから再結晶させて、２－クロロ－５－シアノピリミド－４－イルボロン酸を得る。

【１０３３】

２－クロロ－５－シアノ－４－インダゾール－３－イルピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨードインダゾール及び２－クロロ－５－シアノピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解

させ、揮発性物質をストリッピングし、物質をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－５－シアノ－４－インダゾール－３－イルピリミジンを得る。

【１０３４】

Ａ１０３．　２－クロロ－５－シアノ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イルピリミジン）。

０℃の２－クロロ－５－シアノ－４－インダゾール－３－イルピリミジン（３．２６ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２，５－ジクロロ－４－（１，Ｎ－メチルインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０３５】

Ａ１０４．　２－クロロ－５－シアノ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－５－シアノ－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（３．１４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－５－シアノ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）インダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０３６】

Ａ１０５．　１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した１Ｈ－インダゾール（５９０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４，５－トリクロロピリミジン（９１７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０３７】

Ａ１０６．　１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した１Ｈ－インダゾール（５９０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－シアノピリミジン（８７０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０３８】

Ａ１０７．　１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した１Ｈ－インダゾール（５９０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（１．０８５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０３９】

Ａ１０８．　１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－フルオロインダゾール（６８０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４，５－トリクロロピリミジン（９１７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４０】

Ａ１０９．　１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－フルオロインダゾール（６８０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４，５－トリクロロピリミジン（９１７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４１】

Ａ１１０．　１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－フルオロインダゾール（６８０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－シアノピリミジン（８７０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４２】

Ａ１１１．　１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－フルオロインダゾール（６８０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処

理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（１．０８５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－３－フルオロ－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４３】

Ａ１１２．　１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－トリフルオロメチルインダゾール（９３１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４，５－ジクロロピリミジン（７４５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４４】

Ａ１１３．　１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－トリフルオロメチルインダゾール（９３１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４，５－トリクロロピリミジン（９１７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４５】

Ａ１１４．　１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－トリフルオロメチルインダゾール（９３１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－シアノピリミジン（８７０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４６】

Ａ１１５．　１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾール。

０℃に冷却した３－トリフルオロメチルインダゾール（９３１ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（１．０８５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時

間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－３－トリフルオロメチル－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４７】

Ａ１１６．　３－アミノ－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

ＣｕＩ（４７．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１．０６ｇ、５ｍｍｏｌ）を含有する、３－アミノインダゾール（６７０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－３－ヨードピリミジン（１．２０２ｇ、５ｍｍｏｌ）（Ｃｈｅｍ　Ｅｕｒ　Ｊ　１５，１４６８（２００９））の乾燥ジオキサン（２５ｍＬ）溶液をN_2下で２４時間還流させる（Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２２，４３５８（２０１２））。混合物を、２５℃に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　１０／１）で精製して、３－アミノ－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４８】

Ａ１１７．　３－アミノ－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

ＣｕＩ（４７．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１．０６ｇ、５ｍｍｏｌ）を含有する、３－アミノインダゾール（６７０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）及び２，５－ジクロロ－４－ヨードピリミジン（１．３７５ｇ、５ｍｍｏｌ）（Ｃｈｅｍ　Ｅｕｒ　Ｊ　１５，１４６８（２００９））の乾燥ジオキサン（２５ｍＬ）溶液をN_2下で２４時間還流させる（Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２２，４３５８（２０１２））。混合物を、２５℃に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　１０／１）で精製して、３－アミノ－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０４９】

Ａ１１８．　３－アミノ－１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

２－クロロ－５－シアノ－４－ヨードピリミジン。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－シアノピリミジン（６９８ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で撹拌した２，２，６，６－テトラメチルピペリジン亜鉛マグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体（０．７９Ｍ、２．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．９５ｍＬ）溶液に滴加する（Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１５，１４６８（２００９））。４５分後、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のヨウ素（１．２７ｇ、５ｍｍｏｌ）を、５分間かけて滴加して、反応物を、さらに３０分間撹拌する。反応混合物を、飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で抽出する。抽出物を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、１：５　ＤＣＭ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－５－シアノ－４－ヨードピリミジンを白色固体として得る。

【１０５０】

３－アミノ－１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

ＣｕＩ（４７．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１．０６ｇ、５ｍｍｏｌ）を含有する、３－アミノインダゾール（６７０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－シアノ－４－ヨードピリミジン（１．３２６ｇ、５ｍｍｏｌ）の乾燥ジオキサン（２５ｍＬ）溶液をN_2下で２４時間還流させる（Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２２，４３５８（２０１２））。混合物を、２５℃に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　１０／１）で精製して、３－アミノ－１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０５１】

Ａ１１９．　３－アミノ－１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

２－クロロ－５－トリフルオロメチル－４－ヨードピリミジン。

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（９１２ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で撹拌した２，２，６，６－テトラメチルピペリジン亜鉛マグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体（０．７９Ｍ、２．７５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６．９５ｍＬ）溶液に滴加する（Ｃｈｅｍ．Ｅｕｒ．Ｊ．１５，１４６８（２００９））。４５分後、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のヨウ素（１．２７ｇ、５ｍｍｏｌ）を、５分間かけて滴加して、反応物を、さらに３０分間撹拌する。反応混合物を、飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）でクエンチし、ジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で抽出する。抽出物を水（５０ｍＬ）、飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、１：５　ＤＣＭ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－５－トリフルオロメチル－４－ヨードピリミジンを白色固体として得る。

【１０５２】

３－アミノ－１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

ＣｕＩ（４７．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、トランス－１，２－ジアミノシクロヘキサン（１１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１．０６ｇ、５ｍｍｏｌ）を含有する、３－アミノインダゾール（６７０．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－５－トリフルオロメチル－４－ヨードピリミジン（１．５０４ｇ、５ｍｍｏｌ）の乾燥ジオキサン（２５ｍＬ）溶液をN_2下で２４時間還流させる（Ｂｉｏｏｒｇ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　２２，４３５８（２０１２））。混合物を、２５℃に冷却し、水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　１０／１）で精製して、３－アミノ－１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０５３】

Ａ１２０．　３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。

３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ－１Ｈ－インダゾール。

１，２－ジヒドロインダゾール－３－オン（１．３４１ｇ、１０ｍｍｏｌ）、塩化ｔ－ブチルジフェニルシリル（２．７４９ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びイミダゾール（１．０２ｇ、１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液をN_2下２５℃で２４時間撹拌する。溶液を、撹拌した、酢酸（２Ｌ）を含有する氷水（２００ｍＬ）に徐々に添加し、白色固体を、真空濾過で収集し、大量の水ですすぎ、乾燥させて、３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。

【１０５４】
３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。
０℃に冷却した３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ－１Ｈ－インダゾール（１．８６３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロピリミジン（７５０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。
【１０５５】
Ａ１２１．　３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２，５－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。
０℃に冷却した３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ－１Ｈ－インダゾール（１．８６３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４，５－トリクロロピリミジン（９１７ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。
【１０５６】
Ａ１２２．　３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。
０℃に冷却した３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ－１Ｈ－インダゾール（１．８６３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－シアノピリミジン（８７０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。
【１０５７】
Ａ１２３．　３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール。
０℃に冷却した３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ－１Ｈ－インダゾール（１．８６３ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（１．０８５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、３－（ｔ－ブチルジフェニルシロキシ）－１－（２－クロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾールを白色固体として得る。
【１０５８】

Ａ１２４．　２－クロロ－４－（ピラゾール－１－イル）ピリミジン。
市販されている。
【１０５９】
Ａ１２５．　２－クロロ－４－（３－メチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
市販されている。
【１０６０】
Ａ１２６．　２－クロロ－４－（４－メチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
市販されている。
【１０６１】
Ａ１２７．　２－クロロ－４－（３，５－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
市販されている。
【１０６２】
Ａ１２８．　２－クロロ－４－（３，４－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中で、Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）ヒドラジン（１．４５ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び２－メチル－３－オキソブタナール（１．００ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３０分間撹拌し、次に、８時間還流させる。反応混合物を氷浴で冷却し、固体を、真空濾過で収集し、冷メタノール（５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、２－クロロ－４－（３，４－ジメチルピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。
【１０６３】
Ａ１２９．　２－クロロ－４－（３，４，５－トリメチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中で、Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）ヒドラジン（１．４５ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び３－メチルアセチルアセトン（１．１４ｇ、１０ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で３０分間撹拌し、次に、８時間還流させる。反応混合物を氷浴で冷却し、固体を、真空濾過で収集し、冷メタノール（５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、２－クロロ－４－（３，４，５トリメチルピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。
【１０６４】
Ａ１３０．　２－クロロ－４－（３－ヨード－４，５－トリメチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
ＷＯ２０１４／００８１９７に記載されているように、３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾールを調製し、０℃に冷却した、３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾール（１．１１ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液を、ＮａＨ（２００ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）で処理する。２５℃で２時間撹拌した後、混合物を０℃に冷却し、２，４－ジクロロピリミジン（７４５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を添加する。４時間撹拌した後、混合物を水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×２５ｍＬ）で抽出し、水（２×２５ｍＬ）及び飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させる。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｐｅｔ／ＥｔＯＡｃ　２０／１）で精製して、２－クロロ－４－（３－ヨード－４，５－トリメチルピラゾール－１－イル）ピリミジンを白色固体として得る。
【１０６５】
Ａ１３１．　２－クロロ－４－（４－トリフルオロメチルメチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
市販されている。
【１０６６】
Ａ１３２．　２－クロロ－４－（３－トリフルオロメチルメチルピラゾール－１－イル）ピリミジン。
ＷＯ１９９８／０４０３７９のｐ１１に記載されているように、２，４－ジクロロピリミジン及び３－トリフルオロメチルピラゾールから調製する。
【１０６７】
Ａ１３３．　２－クロロ－４－（４，５－ジメチルピラゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾール。
ＷＯ２０１４／００８１９７に記載されているように、３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾールを調製し、３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾール（４．４４ｇ、２０ｍｍｏｌ）の溶液を、箔で覆われた丸底フラスコ内のＴＨＦ（１００ｍｌ）に入れる。４－ジメチルアミノピリジン（０．２４ｇ、１．９ｍｍｏｌ、０．１当量）、続いて、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナート（５．４ｍｌ、２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加する。トリエチルアミン（５．４ｍｌ、３９ｍｍｏｌ、２．０当量）をシリンジで溶液に徐々に添加し、２５℃でさらに2時間撹拌する。反応混合物を、水（７５ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｘ３ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、減圧下で濃縮して、赤色油を得、これを、シリカゲルでのクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：１００／０～９０／１０）により精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾールを得る。

【１０６８】
２－クロロ－４－（４，５－ジメチルピラゾール－３－イル）ピリミジン。
１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－４，５－ジメチルピラゾール及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解させ、揮発性物質をストリッピングし、物質をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－（４，５－ジメチルピラゾール－３－イル）ピリミジンを得る。

【１０６９】
Ａ１３４．　２－クロロ－４－（１Ｎ，４，５－トリメチルピラゾール－３－イル）ピリミジン。
０℃の２－クロロ－（４，５－ジメチルピラゾール－３－イル）ピリミジン（２．５７ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに3時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣を、ヘキサン中の０～１０％のＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（１Ｎ，４，５－トリメチルピラゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０７０】
Ａ１３５．　２－クロロ－４－（４，５－ジメチル－１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）ピラゾール－３－イル）ピリミジン。
０℃の２－クロロ－（４，５－ジメチルピラゾール－３－イル）ピリミジン（２．５７ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに3時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣を、ヘキサン中の０～１０％のＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（４，５－ジメチル－１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）ピラゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０７１】
Ａ１３６．　２－クロロ－４－（４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール。
ＴＨＦ（１００ｍｌ）中の３－ヨード－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール（４．９６ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、箔で覆われた丸底フラスコに入れる。４－ジメチルアミノピリジン（０．２４ｇ、１．９ｍｍｏｌ、０．１当量）、続いて、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナート（５．４ｍｌ、２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加する。トリエチルアミン（５．４ｍｌ、３９ｍｍｏｌ、２．０当量）をシリンジで溶液に徐々に添加し、２５℃でさらに2時間撹拌する。反応混合物を、水（７５ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｘ３ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ４）、減圧下で濃縮して、赤色油を得、これを、シリカゲルでのクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：１００／０～９０／１０））により精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾールを得る。

【１０７２】
２－クロロ－４－（４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン。
１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で3時間溶解させ、揮発性物質をストリッピングし、物質をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジンを得る。

【１０７３】
Ａ１３７．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン。
０℃の２－クロロ－４－（４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン（２．８９ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに3時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０７４】
Ａ１３８．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン。
０℃の２－クロロ－４－（４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン（２．８９ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに3時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル）－（４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０７５】
Ａ１３９．　２－クロロ－４－（１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジン。
３－ヨード－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール。

Ｎ－ヨードスクシンイミド（５．６４ｇ、２５ｍｍｏｌ）を、４，５，６，７－テトラヒドロシクロペンタピラゾール（２．１０ｇ、２０ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液に分けて添加し、溶液を１６時間加熱還流させた。スラリーを）℃に冷却し、固体を、真空濾過で収集し、冷アセトニトリル（２×２０ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、３－ヨード－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾールを得る。

【１０７６】

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール。

ＴＨＦ（１００ｍｌ）中の３－ヨード－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール（４．６８ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、箔で覆われた丸底フラスコに入れる。４－ジメチルアミノピリジン（０．２４ｇ、１．９ｍｍｏｌ、０．１当量）、続いて、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナート（５．４ｍｌ、２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加する。トリエチルアミン（５．４ｍｌ、３９ｍｍｏｌ、２．０当量）をシリンジで溶液に徐々に添加し、２５℃でさらに2時間撹拌する。反応混合物を、水（７５ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、赤色油を得、これを、シリカゲルでのクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：１００／０～９０／１０）により精製して、１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾールを得る。

【１０７７】

２－クロロ－４－（１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨード－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解させ、揮発性物質をストリッピングし、物質をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジンを得る。

【１０７８】

Ａ１４０．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジン（２．７１ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに3時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０７９】

Ａ１４１．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル（－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジン（２．７１ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに3時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で

乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル（－１，４，５，６－テトラヒドロシクロペンタピラゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０８０】

Ａ１４２．　２－クロロ－４－（５，６－ジヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　５４　４１７１（２０１３）に記載されているように調製した（２－（（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチリデン）－４，５－ジヒドロチオフェン－３－オン（１．５７ｇ、１０ｍｍｏｌ）、及び２－クロロピリミド－４－イルヒドラジン（２．０７ｇ、１５ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（３０ｍＬ）溶液を４時間還流させる。反応混合物を２５℃に冷却し、固体を真空濾過で収集し、エタノール（２×１５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、２－クロロ－４－（５，６－ジヒドロチエノ［３，２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０８１】

Ａ１４３．　２－クロロ－４－（４，６－ジヒドロチエノ［３，４－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　Ｌｅｔｔｅｒｓ　５４　４１７１（２０１３）に記載されているように調製した４－（（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）メチリデン）－４，５－ジヒドロチオフェン－３－オン（１．５７ｇ、１０ｍｍｏｌ）、及び２－クロロピリミド－４－イルヒドラジン（２．０７ｇ、１５ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（３０ｍＬ）溶液を４時間還流させる。反応混合物を２５℃に冷却し、固体を真空濾過で収集し、エタノール（２×１５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、２－クロロ－４－（４，６－ジヒドロチエノ［３，４－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０８２】

Ａ１４４．　２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

４，５－ジヒドロチエノ－４－オキソ［２，３－ｃ］ピラゾール。

エチル２－チオアセタート（１．２０ｇ、１０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２５ｍＬ）中２５℃で撹拌した水素化ナトリウム（６０％油懸濁液、４４０ｍｇ、１１ｍｍｏｌ）に滴加する。ガスの発生が停止する時、エチル３－ブロモピラゾール－４－カルボキシラート（２．１９ｇ、１０ｍｍｏｌ）を一度に添加し、反応混合物を、６０℃に４時間加熱する。水酸化カリウム（３Ｍ、５ｍＬ）を添加し、さらに２時間後、反応混合物を、氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、塩酸（１Ｎ、２５ｍＬ）で酸性化する。粗固体を、真空濾過で収集し、ＭＴＢＥ（２×２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる。固体をガスの発生が止むまで２００℃に加熱し、材料を、クロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製して、４，５－ジヒドロチエノ－４－オキソ［２，３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１０８３】

４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール。

エチレングリコール（２５ｍＬ）中の４，５－ジヒドロチエノ－４－オキソ［２，３－ｃ］ピラゾール（１．５４ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びヒドラジン水和物（約５０％、２ｍＬ）を１時間１００℃に加熱する。反応混合物を２５℃に冷却し、水酸化カリウム（２．８ｇ、５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１８０℃に急速加熱する。２０分後、反応混合物を、かなり冷却し、氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた抽出物を希塩酸（０．５Ｍ、２５ｍＬ）、水（２ｘ２５ｍＬ）、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を、減圧下で除去し、残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１０８４】

４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール。

ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール（０．７０ｇ、５ｍｍｏｌ）、ヨウ素（１．

２７ｇ、５ｍｍｏｌ）、及び水酸化ナトリウム（０．４０ｇ、１０ｍｍｏｌ）を、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中２５℃で２時間撹拌する。反応混合物を希塩酸（０．２Ｍ、５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、希チオ硫酸ナトリウム溶液（２５ｍＬ）、水（２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１０８５】

２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール（１．３３ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２，４－ジクロロピリミジン（７４５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を、K_2CO_3（８２８ｍｇ、６ｍｍｏｌ）を含有するＤＭＦ（２０ｍＬ）中２５℃で４時間撹拌する。反応混合物を、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた抽出物を水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残留固体をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０８６】

Ａ１４５．　２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール。

４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール（５．０４ｇ、２０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍｌ）溶液を、箔で覆われた丸底フラスコに入れる。４－ジメチルアミノピリジン（０．２４ｇ、１．９ｍｍｏｌ、０．１当量）、続いて、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナート（５．４ｍｌ、２４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加する。トリエチルアミン（５．４ｍｌ、３９ｍｍｏｌ、２．０当量）をシリンジで溶液に徐々に添加し、２５℃でさらに２時間撹拌する。反応混合物を、水（７５ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｘ３ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、赤色油を得、これを、シリカゲルでのクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：１００／０～９０／１０）により精製して、１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１０８７】

２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－４，５－ジヒドロ－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体を、メタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解させ、揮発物をストリッピングし、材料を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジンを得る。

【１０８８】

Ａ１４６．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン（２．９４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、ＭｅＩ

（３．５３ｇ、２４．９ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－４，５，６，７－テトラヒドロインダゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０８９】

Ａ１４７．　２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル－４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。

０℃の２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン（２．９４ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、３５４．５３ｍｇ、１４．８ｍｍｏｌ）を添加する。１時間後、CD_3I（３．６０ｇ、２５ｍｍｏｌ）を（内部温度を０℃～５℃に維持しながら）溶液に滴加し、さらに３時間撹拌する。反応混合物を、水（６０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３０ｍＬ×３）で抽出する。有機相を、飽和食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮して、２－クロロ－４－（１，Ｎ－（トリジューテリオメチル－４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジンを白色固体として得る。

【１０９０】

Ａ１４８．　２－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン。

ＷＯ２０００／０５３５９５のｐ５６に記載されているように、２，４－ジクロロピリミジン及びインドリンから調製する。

【１０９１】

Ａ１４９．　２－クロロ－４－（フラノ［２．３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する、２－ブロモフラン－３－カルバルデヒド（８７５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ　５ｍＬに溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（フラノ［２．３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０９２】

Ａ１５０．　２－クロロ－４－（チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する２－ブロモチオフェン－３－カルバルデヒド（９５５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ　５ｍＬに溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０９３】

Ａ１５１．　２－クロロ－４－（３－メチルチエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する、３－アセチル－２－ブロモチオフェン（１．０２５ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ　５ｍＬに溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（３－メチルチエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０９４】

Ａ１５２．　２－クロロ－４－（フラノ［３．２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する、３－ブロモフラン－２－カルバルデヒド（８７５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（ＭｇＳＯ４）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（フラノ［３．２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０９５】

Ａ１５３．　２－クロロ－４－（チエノ［３．２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する３－ブロモチオフェン－２－カルバルデヒド（９５５ｍｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（チエノ［３．２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０９６】

Ａ１５４．　２－クロロ－４－（３－メチルチエノ［３．２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する、２－アセチル－３－ブロモチオフェン（１．０２５ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、

K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（３－メチルチエノ［３．２－ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１０９７】

Ａ１５５．　２－クロロ－４－（フラノ［２．３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。

Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）ヒドラジン。

２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）アセトアルデヒド（Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ　１９９３，１００３）（３．１７ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、N_2下０℃で撹拌した、酢酸（０．２ｍＬ）を含有するヒドラジン水和物（約５０％、３ｍＬ、約５０ｍｍｏｌ）のメタノール（２５ｍＬ）溶液に滴加する。１時間後、さらなる酢酸（５ｍＬ）、続いて、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．５７ｇ、２５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を２５℃に徐々に加温する。８時間後、反応混合物を冷炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ、ガスの発生が停止した後、混合物をＭＴＢＥ（３×５０ｍＬ）で抽出する。有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、生成物を真空蒸留で精製して、２－Ｎ－（２－）ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）ヒドラジンを得る。

【１０９８】

１，Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）フラノ［２．３－ｃ］ピラゾール。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する、２－Ｎ－（２－）ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）ヒドラジン（１．７４４ｇ、１０ｍｍｏｌ）及び３－ブロモフラン－２－カルバルデヒド（１．７５ｇ、１０ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されているように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、１，Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）フラノ［２．３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１０９９】

３－ヨードフラノ［２．３－ｃ］ピラゾール。

１，Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）フラノ［２．３－ｃ］ピラゾール（１．２５ｇ、５ｍｍｏｌ）及び無水フッ化テトラメチルアンモニウム（０．４７ｇ、５ｍｍｏｌ）を、無水ｔ－ブタノール／ＴＨＦ（１：１、５ｍＬ）中で、０℃で１０分間、撹拌し、次に、－２５℃に冷却する。ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ－ヨードスクシンイミド（１．１２ｇ、５ｍｍｏｌ）を滴加し、１時間後、反応混合物を、酢酸（１ｍＬ）でクエンチする。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３×２５ｍＬ）で抽出する、合わせた有機相を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルでクロマトグラフ処理して、３－ヨードフラノ［２．３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１１００】

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨードフラノ［２．３－ｃ］ピラゾール。

３－ヨードフラノ［２．３－ｃ］ピラゾール（２．３４ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（

５０ｍｌ）溶液を、箔で覆われた丸底フラスコに入れる。４－ジメチルアミノピリジン（０．１２ｇ、１ｍｍｏｌ、０．１当量）、続いて、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナート（２．７ｍｌ、１２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加する。トリエチルアミン（２．７ｍｌ、２０ｍｍｏｌ、２．０当量）をシリンジで溶液に徐々に添加し、２５℃でさらに２時間撹拌する。反応混合物を、水（７５ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｘ３ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、赤色油を得、これを、シリカゲルでのクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：１００／０～９０／１０）により精製して、１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ヨードフラノ［２，３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１１０１】

２－クロロ－４－（４，５－ジヒドロチエノ［２，３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ヨードフラノ［２，３－ｃ］ピラゾール及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解させ、揮発物をストリッピングし、材料を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（フラノ［２．３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジンを得る。

【１１０２】

Ａ１５６．　２－クロロ－４－（チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。

１，Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有する、２－Ｎ－（２－）ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）ヒドラジン（１．７４４ｇ、１０ｍｍｏｌ、Ａ９７ｐを参照のこと）及び３－ブロモチオフェン－２－カルバルデヒド（１．９１ｇ、１０ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）溶液を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ Ｊ Ｃｈｅｍ ２９，１１９９（２０１１）に記載されているように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（１０ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、１，Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）チエノ［２．３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１１０３】

３－ヨードチエノ［２．３－ｃ］ピラゾール。

１，Ｎ－（２－（ｔ－ブチルジメチルシリル）エチル）チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール（１．３３ｇ、５ｍｍｏｌ）及び無水フッ化テトラメチルアンモニウム（０．４７ｇ、５ｍｍｏｌ）を、無水ｔ－ブタノール／ＴＨＦ（１：１、５ｍＬ）中で、０℃で１０分間、撹拌し、次に、－２５℃に冷却する。ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＮ－ヨードスクシンイミド（１．１２ｇ、５ｍｍｏｌ）を滴加し、１時間後、反応混合物を、酢酸（１ｍＬ）でクエンチする。反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＭＴＢＥ（３×２５ｍＬ）で抽出する、合わせた有機相を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲル上でクロマトグラフ処理して、３－ヨードチエノ［２．３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１１０４】

１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－３－ヨードチエノ［２．３－ｃ］ピラゾール。
３－ヨードチエノ［２．３－ｃ］ピラゾール（２．５０ｇ、１０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）溶液を、箔で覆われた丸底フラスコに入れる。４－ジメチルアミノピリジン（０．１２ｇ、１ｍｍｏｌ、０．１当量）、続いて、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボナート（２．７ｍｌ、１２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加する。トリエチルアミン（２．７ｍｌ、２０ｍｍｏｌ、２．０当量）をシリンジで溶液に徐々に添加し、２５℃でさらに２時間撹拌する。反応混合物を、水（７５ｍｌ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｘ３ｍｌ）で抽出する。合わせた有機層を、水（２×５０ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮して、赤色油を得、これを、シリカゲルでのクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル：１００／０～９０／１０）により精製して、１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ヨードチエノ［２，３－ｃ］ピラゾールを得る。

【１１０５】

２－クロロ－４－（チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジン。
１，Ｎ－ｔ－ブトキシカルボニル－３－ヨードフラノ［２，３－ｃ］ピラゾール及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸を、過剰のK_3PO_4、１０％のトリ－ｏ－トリルホスフィン、及び５％の$Pd(dba)_2$の存在下８０℃、ＤＭＦ中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をメタノール性塩化水素に２０℃で３時間溶解させ、揮発物をストリッピングし、材料を、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（チエノ［２．３－ｃ］ピラゾール－３－イル）ピリミジンを得る。

【１１０６】

Ａ１５７．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［４．３－ｄ］チアゾール－１－イル）ピリミジン。
酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有するエタノール（２０ｍＬ）中の、Ｊ　Ｍｅｄ　Ｃｈｅｍ　５５，１５９３（２０１２）に記載されるように、対応するカルボン酸から調製した５－ブロモチアゾール－４－カルボアルデヒド（０．９６ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［４．３－ｄ］チアゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１１０７】

Ａ１５８．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｄ］チアゾール－１－イル）ピリミジン。
酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有するエタノール（２０ｍＬ）中の、４－ブロモチアゾール－５－カルボアルデヒド（０．９６ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し

て、２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｄ］チアゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１１０８】

Ａ１５９．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［３，４－ｄ］オキサゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有するエタノール（２０ｍＬ）中の、ＷＯ２０１０／１４２９３４　ｐ．１５に記載されるように調製した５－ブロモオキサゾール－４－カルボアルデヒド（０．９２ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［３．４－ｄ］オキサゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１１０９】

Ａ１６０．　２－クロロ－４－（６，Ｎ－メチルピラゾロ［３，４－ｅ］イミダゾール－１－イル）ピリミジン。

酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有するエタノール（２０ｍＬ）中の、ＷＯ２００９／０７７７２８に記載されるように調製した５－ブロモ－１，Ｎ－メチルイミダゾール－４－カルバルデヒド（０．９０ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（６，Ｎ－メチルピラゾロ［３，４－ｅ］イミダゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１１１０】

Ａ１６１．　２－クロロ－４－（ピラゾロ［４，３－ｃ］イソチアゾール－１－イル）ピリミジン。

Ｊ．Ｃｈｅｍ　Ｓｏｃ　１９６４，３１１４に記載されるように、４－ブロモ－３－メチルイソチアゾールを、２当量のＮＢＳで酸化し、$AgNO_3$で、４－ブロモイソチアゾール－３－カルバルデヒドに加水分解する。酢酸（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を含有するエタノール（２０ｍＬ）中の、４－ブロモイソチアゾール－３－カルバルデヒド（０．９６ｇ、５ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリムド－４－イルヒドラジン（７２０ｍｇ、５ｍｍｏｌ）を２時間還流させて、ヒドラゾンを形成し、次に、Ｃｈｉｎｅｓｅ　Ｊ　Ｃｈｅｍ　２９，１１９９（２０１１）に記載されるように、揮発性物質を減圧下で厳密に除去する。残渣をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解させ、K_3PO_4（２．１２ｇ、１０ｍｍｏｌ）及びＣｕＩ（１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物をアルゴン下で１２時間１００℃に加熱する。反応混合物を、２５℃に冷却し、水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×２５ｍＬ）で抽出する。合わせた有機抽出物を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）ですすぎ、乾燥させる（$MgSO_4$）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、２－クロロ－４－（ピラゾロ［４，３－ｃ］イソチアゾール－１－イル）ピリミジンを得る。

【１１１１】
Ａ１６２．　２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン。
　１，３－ジヒドロ－１，Ｎ－メチル－２－オキソベンズイミダゾール（３．１８５ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－メチル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジンを得る。
【１１１２】
Ａ１６３．　２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－メチル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン。
　１，３－ジヒドロ－１，Ｎ－メチル－２－オキソベンズイミダゾール（３．１８５ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－メチル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジンを得る。
【１１１３】
Ａ１６４．　２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－シクロプロピル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン。
　１，３－ジヒドロ－１，Ｎ－シクロプロピル－２－オキソベンズイミダゾール（３．２４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－シクロプロピル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジンを得る。
【１１１４】
Ａ１６５．　２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－シクロプロピル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン。
　１，３－ジヒドロ－１，Ｎ－シクロプロピル－２－オキソベンズイミダゾール（３．２４ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（鉱油中６０％、１．０３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加する。０℃で３０分間撹拌した後、２，４－ジクロロピリミジン（３．２０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌させる。得られた混合物を水（２００ｍＬ）でクエンチし、混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出し、水（１００ｍＬ×４）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、真空で濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、２－クロロ－４－（１，３－ジヒドロ－３，Ｎ－シクロプロピル－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジンを得る。
【１１１５】
Ａ１６６．　２－クロロ－４－（３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリド－１－イル）

ピリミジン。
１－ブロモ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン。
Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、N_2下０℃で撹拌した３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン（２．６４２ｇ、２０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５０ｍＬ）溶液に少しずつ添加し、次に、溶液を室温で２時間撹拌させる（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，７７，５３８１（２０１２）を参照のこと）。反応混合物を希亜硫酸ナトリウム溶液（０．２Ｍ、５０ｍＬ）に注ぎ、層を分離させる。水性層をＣＨ２ｌ２（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（ＭｇＳＯ４）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルでクロマトグラフ処理して、１－ブロモ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジンを得る。
【１１１６】
２－クロロ－４－（３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリド－１－イル）ピリミジン。
１－ブロモ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン（４．２２３ｇ、２０ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸（３．１６７ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、K_3PO_4（８．４８ｇ、４０ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（６．０９ｇ　２ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（０．９１６ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の存在下８０℃、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を、水（２５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、水（２×５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリド－１－イル）ピリミジンを得る。
【１１１７】
Ａ１６７．　２－クロロ－４－（１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリド－３－イル）ピリミジン。
３－ブロモ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン。
Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．７６ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、N_2下０℃で撹拌した１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン（２．６４２ｇ、２０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５０ｍＬ）溶液に少しずつ添加し、次に、溶液を室温で２時間撹拌させる（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，７７，５３８１（２０１２）を参照のこと）。反応混合物を希亜硫酸ナトリウム溶液（０．２Ｍ、５０ｍＬ）に注ぎ、層を分離させる。水性層をＣＨ２ｌ２（２×２５ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を、水（２×２５ｍＬ）、飽和食塩水（２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させる（ＭｇＳＯ４）。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルでクロマトグラフ処理して、３－ブロモ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジンを得る。
【１１１８】
２－クロロ－４－（１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリド－３－イル）ピリミジン。
３－ブロモ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリジン（４．２２３ｇ、２０ｍｍｏｌ）及び２－クロロピリミド－４－イルボロン酸（３．１６７ｇ、２０ｍｍｏｌ）を、K_3PO_4（８．４８ｇ、４０ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（６．０９ｇ　２ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（０．９１６ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の存在下８０℃、ＤＭＦ（１００ｍＬ）中で一緒に１２時間加熱する。反応混合物を、水（２５０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出し、水（２×５０ｍＬ）及び飽和食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、溶媒を減圧下で除去する。残留固体をＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、２－クロロ－４－（１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］ピリド－３－イル）ピリミジンを得る。
【１１１９】
Ｂ１．　４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。
４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

４－フルオロ－２－メトキシアニリン（５０．０ｇ、３５４ｍｍｏｌ）を、撹拌した硫酸（３００ｍＬ）に０℃で分けて添加し、温度が１０℃を超えないようにした。固体の全てが溶解した時、温度を１０℃以下に保ちながら、硝酸カリウム（３６ｇ、３５４ｍｍｏｌ）を分けて添加した。反応混合物を２５℃に加温し、１６時間撹拌した。次に、それを、激しく撹拌しながら、氷水（１Ｌ）に注ぎ、固体を、真空濾過で収集し、水（２×２５０ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（５４ｇ、８２％）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ７．３５，（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ），７．０３（１Ｈ，ｄ，Ｊ＝１１Ｈｚ），５．２１，（２Ｈ，ｂｒｓ），３．９１（３Ｈ，ｓ）．

【１１２０】

４－（Ｎ－（２（－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

Ｎ$_{2}$下１５℃で撹拌した４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１０．００ｇ、５３．７２ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６．５ｇ、５０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（１２０ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－トリメチルエチレンジアミン（８．２３ｇ、８０．５８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。得られた混合物を８５℃に加熱し、１２時間撹拌した。得られた混合物を１５℃に冷却し、水（６００ｍＬ）を添加し、混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出し、有機層を合わせ、水（２００ｍＬ×４）及び食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、真空で濃縮して、４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１６．０ｇ、粗製）を得た。

【１１２１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ７．２３（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

【１１２２】

Ｂ２．４－ブロモ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

グアニジニウムニトラート（６．１０ｇ、５０ｍｍｏｌ）を、４－ブロモ－２－メトキシアニリン（１０．１０ｇ、５０ｍｍｏｌ）の硫酸（８５％、８０ｍＬ）溶液に、０℃で１０分かけて分けて添加した。０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を氷（６００ｇ）及び５０％のＮａＯＨ溶液（２００ｍＬ）に徐々に注ぎ、固体を、真空濾過で収集し、水（３×１００ｍＬ）ですすぎ、乾燥させて、４－ブロモ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（７．１０ｇ、５７．５％）を淡黄色固体として得た。

【１１２３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：７．１７（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｂｒ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）．

【１１２４】

Ｂ３．４－（Ｅ，４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブタ－２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－ブロモ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

４－ブロモ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２４．７０ｇ、１００ｍｍｏｌ）及びジ－ｔ－ブチルジカーボナート（２４ｇ、１１０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５００ｍＬ）溶液に、ＤＭＡＰ（２４４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）をＮ$_{2}$下２０℃で一度に添加した。反応物を５０℃に加熱し、１２時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、減圧下４０℃で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１、５／１）で精製して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－ブロモ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１８．０ｇ、収率５１．８％）を黄色固体として得た。

【１１２５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ ８．８２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｓ，

１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）．

【１１２６】

Ｚ，３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）ブター２－エン－１－オール。

ブター２－イン－１－オール（２０ｇ、２８５ｍｍｏｌ）のＥｔ$_2$Ｏ（５００ｍＬ）溶液に、Ｐ（Ｃ$_6$Ｈ$_4$ＯＭｅ－ｐ）$_3$（６．０ｇ、１７ｍｍｏｌ）、ビス－（ピナコラート）ジボロン（８６．９ｇ、３４０ｍｍｏｌ）、ＣｕＣｌ（１．４ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）、及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（７．９ｇ、５７ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下２０℃で一度に添加し、５時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１００～２００メッシュのシリカゲル、ＰＥ／ＥＡ＝３／１）で精製して、Ｚ，３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）ブター２－エン－１－オール（２９．０ｇ、５１．４％）を無色油として得た。

【１１２７】

Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（Ｅ，４－ヒドロキシブター２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

撹拌した４－ブロモ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１５．００ｇ、４３．２１ｍｍｏｌ）及びＺ，３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボール－２－イル）ブター２－エン－１－オール（９．４１ｇ、４７．５３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１６０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$（１．９０ｇ、２．５９ｍｍｏｌ）及びＫ$_2$ＣＯ$_3$（１１．９４ｇ，８６．４２ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_2$下２５℃で一度に添加した。反応混合物を８０℃に加熱し、２時間撹拌した。混合物を２５℃に冷却し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１、５／１）で精製して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（Ｅ，４－ヒドロキシブター２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１３．７０ｇ、９３．７％）を黄色油として得た。

【１１２８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．７９（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），５．５７（ｔ，１Ｈ），４．３２（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８），３．９６（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）．

【１１２９】

Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（Ｅ，４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブター２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。

Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（Ｅ，４－ヒドロキシブター２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１３．４０ｇ、３９．６ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４．０４ｇ、４０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＭｓＣｌ（４．５４ｇ、３９．６ｍｍｏｌ）をＮ$_2$下０℃で添加した。混合物を０℃で５分間撹拌した。次に、ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のジメチルアミン（１８ｇ、０．４ｍｏｌ）を添加し、２５℃で３時間撹拌した。混合物を氷水（ｗ／ｗ＝１／１）（５０ｍＬ）に注ぎ、減圧下で濃縮した。水相をＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を、飽和食塩水（２×２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、真空で濃縮して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（Ｅ，４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブター２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１２．６０ｇ、８７％）を黄色油として得た。

【１１３０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：８．７６（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｓ，１Ｈ），５．４８（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．０５（ｄ，２Ｈ，Ｊ＝６．８），２．３０（ｓ，６Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）．

【１１３１】
４－（Ｅ，４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブタ－２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン。
Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－（Ｅ，４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブタ－２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１２．６０ｇ、３７．５６ｍｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１２０ｍＬ）及びＴＦＡ（４０ｍＬ）溶液を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を真空下で厳密に濃縮して、化合物４－（Ｅ，４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ブタ－２－エン－２－イル）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１０．３０ｇ、粗製）を粗黒色油として得た。
【１１３２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （$CDCl_3$） δ： ７．４４ （ｓ， １Ｈ）， ６．５２ （ｓ， １Ｈ）， ５．４５ （ｍ， １Ｈ） ， ３．９３ （ｓ， ３Ｈ）， ３．（ｄ， ２Ｈ， Ｊ ＝ ８．０） ， ２．８５ （ｓ， ６Ｈ）， ２．０１ （ｓ， ３Ｈ）．
【１１３３】
Ｂ４． ５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン。
４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（５０ｇ、２６８ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＥＡ（４０ｇ、４０２ｍｍｏｌ、１．５当量）のＤＣＭ（５００ｍＬ）溶液を、氷／水浴中で０～５℃に冷却した。ＤＣＭ（１５０ｍＬ）中のBoc_2O（５８ｇ、２６８ｍｍｏｌ、１当量）を混合物に徐々に添加した。反応の進行をＴＬＣで監視した。反応の完了後、混合物を減圧下で濃縮乾固させた。残渣を、ヘキサン中の１０～４０％のＥｔＯＡｃで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリド（３７ｇ、４９％）を黄色固体として得た。
【１１３４】
^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， $CDCl_3$）： δ ８．９０ （ｂｒ， １Ｈ）， ６．９８ （ｓ， １Ｈ）， ６．７２ （ｄ， Ｊ ＝ １２ Ｈｚ， １Ｈ）， ３．９８ （ｓ， ３Ｈ）， １．５５ （ｓ， ９Ｈ）．
【１１３５】
Ｎ１，Ｎ１，Ｎ２－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１５．８ｇ、１５５ｍｍｏｌ）を、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリド（３７ｇ、１２９ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１６．６ｇ、１２９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（４００ｍＬ）溶液に添加した。混合物を６０℃に加熱し、この温度で２時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物を、水（１Ｌ）で希釈し、ＤＣＭ（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル））－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリドを橙色固体（４４ｇ、９２％）として得た。
【１１３６】
^{1}ＨＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， $DMSO-d_6$）： δ ８．１４－ ８．１０ （ｍ， １Ｈ）， ６．７２ （ｓ， １Ｈ）， ３．８８ （ｓ， ３Ｈ）， ３．２１－ ３．１８ （ｍ， ２Ｈ）， ２．７９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．４５－ ２．４３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．１３ （ｓ， ６Ｈ）， １．４４ （ｓ， ９Ｈ）．
【１１３７】
Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル））－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリド（４４ｇ、１１９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４５０ｍＬ）溶液に、１０％のＰｄ／Ｃ（５ｇ）を添加した。反応物を水素で３回パージし、次に、H_2雰囲気下室温で２時間撹拌した。混合物を

、セライトに通して濾過し、真空下で濃縮して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル））５－アミノ－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシ－５－アニリド（３８ｇ、９５％）を得た。

【１１３８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．５３（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｂｒ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．８２－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），２．３２－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）．

【１１３９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３８．９．

【１１４０】

塩化アクリロイル（１１２ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ、１１２ｍｍｏｌ）を、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル））５－アミノ－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシ－５－アニリド（３８ｇ、１１２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１４．４ｇ、１１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４００ｍＬ）溶液に０℃で滴加した。得られた混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（４００ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１５０ｍＬ）、水（１５０ｍＬ）、及び食塩水（１５０ｍＬ）で順次洗浄した。有機層を濃縮して、粗生成物を得、これを、ＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル））５－（Ｎ－アクロイルアミノ）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシ－５－アニリドを褐色油（２２ｇ、５０％）として得た。

【１１４１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．０４（ｂｒ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｓ，１Ｈ），６．４６－６．４０（ｍ，１Ｈ），６．３２－６．２９（ｍ，１Ｈ），５．６７－５．６３（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．６５（ｍ，８Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）．

【１１４２】

ＬＣＭＳ：３９２．９．

【１１４３】

Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル））５－（Ｎ－アクロイルアミノ）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシ－５－アニリド（２２ｇ、５６ｍｍｏｌ）を３ＮのＨＣｌ／ＭｅＯＨ（２００ｍＬ）に溶解させ、混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で中和し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、濃縮して、粗生成物を得、これを、ＤＣＭ中の０～１０％のＭｅＯＨで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１４ｇ、８７％）を得た。

【１１４４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ１０．０３（ｂｒ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．３５－６．１５（ｍ，２Ｈ），５．７２－５．６８（ｍ，１Ｈ），４．６１（ｂｒ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．８１－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１８（ｍ，８Ｈ

）．
【１１４５】
Ｂ５．　Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシピリジン－３－イル）アクリルアミド。
　５００ｍＬの４つ口フラスコに、ＴＨＦ（１２０ｍＬ）及び２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（２３ｇ、１２０ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。０℃に冷却した後、６０％のＮａＨ（８ｇ、２００ｍｍｏｌ、１．６当量）を慎重に添加した。混合物をこの温度で３０分間撹拌した。次に、プロパン－２－オール（６．９ｇ、１１５ｍｍｏｌ、０．９５当量）を０℃で滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－クロロ－６－イソプロポキシ－３－ニトロピリジン（１６．５ｇ、６７％）を得た。
【１１４６】
　^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　８．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．４７（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，６Ｈ）．
【１１４７】
　Ｎ^{1}，Ｎ^{1}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（８．７ｇ、８３．５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、２－クロロ－６－イソプロポキシ－３－ニトロピリジン（１６．５ｇ、７６．１ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（１１．８ｇ、９１．４ｍｍｏｌ、１．２当量）のＥｔＯＨ（８０ｍＬ）溶液に添加した。混合物を２時間加熱還流させ、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示した。混合物を、濃縮し、シリカカラムで精製して、Ｎ^{1}－（６－イソプロポキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１３ｇ、６０％）を得た。
【１１４８】
　ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：２８３．０
【１１４９】
　Ｎ^{1}－（６－イソプロポキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１３ｇ、４６．１ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＣＮ（２００ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（１２．３ｇ、６９．１ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、ＴＬＣは完了を示し、形成された沈殿物を、濾過し、０．５ＮのＮａＯＨで洗浄し、乾燥させて、Ｎ^{1}－（３－ブロモ－６－イソプロポキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（７ｇ、４２％）を得た。
【１１５０】
　^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．３８（ｓ，１Ｈ），５．３８－５．３０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．
【１１５１】
　ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３６０．８．
【１１５２】
　トルエン（１００ｍＬ）中のＮ^{1}－（３－ブロモ－６－イソプロポキシ－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（６ｇ、１６．７ｍｍｏｌ、１当量）及びジフェニルメタンイミン（３．９ｇ、２１．７ｍｍｏｌ、１．３）の混合物に、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１．５ｇ、１．６ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＢＩＮＡＰ（１．２ｇ、２ｍｍｏｌ、０．１２当量）、及びｔ－ＢｕＯＮａ（２．１ｇ、２１．７ｍｍｏｌ、１．３当量）を、窒素下で添加した。反応物を窒素で３回パ

ージし、次に、１１０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を濃縮し、シリカカラムで精製して、N^2－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－N^3－（ジフェニルメチレン）－６－イソプロポキシ－N^2－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（４ｇ、５２％）を得た。

【１１５３】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：　４６１．８．

【１１５４】

N^2－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－N^3－（ジフェニルメチレン）－６－イソプロポキシ－N^2－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（４ｇ、８．６ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液に、濃ＨＣｌ（２．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$で中和し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、濃縮し、シリカカラムで精製して、N^2－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－イソプロポキシ－N^2－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（１．５ｇ、５８％）を得た。

【１１５５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：　２９８．０．

【１１５６】

塩化アクリロイル（６９０ｍｇ、７．６ｍｍｏｌ、１．５当量）を、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のN^2－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－イソプロポキシ－N^2－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（１．５ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（７８０ｍｇ、６ｍｍｏｌ、１．２当量）に０℃で滴加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機抽出物を、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシ－５－ニトロピリジン－３－イル）アクリルアミド（５００ｍｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなくそのまま使用した。

【１１５７】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：　３５１．９．

【１１５８】

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシ－５－ニトロピリジン－３－イル）アクリルアミド（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）溶液に、Ｆｅ粉末（１６０ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ、１０当量）、NH_4Cl（９０ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。次に、混合物を２時間還流させた。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を濾過し、濾過固形物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、２０ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥させ、シリカカラムで精製して、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（６０ｍｇ、６６％）を得た。ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：　３２２．０．

【１１５９】

Ｂ６．　Ｎ－（５－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）アクリルアミド。

１Ｌの４つ口フラスコに、ＴＨＦ（１５５ｍＬ）及び２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（３０ｇ、１５５．４ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。０℃に冷却した後、６０％のＮａＨ（６．２ｇ、１５５．４ｍｍｏｌ、１当量）を慎重に添加した。混合物を、ガスの泡立ちがなくなるまで、この温度で３０分間撹拌した。次に、２，２－ジフルオロエタノール（１２．１ｇ、１４７．６ｍｍｏｌ、０．９５当量）の溶液を滴加した。混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×２５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－クロロ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ニトロピリジン（１４ｇ、３８

%）を得た。
【１１６０】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．３４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．１９（ｔｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６７（ｍ，２Ｈ）．
【１１６１】
Ｎ１，Ｎ１，Ｎ２－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（７．２１ｇ、７０．６ｍｍｏｌ、１．２当量）を、所定の２－クロロ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－３－ニトロピリジン（１４ｇ、５８．８ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（２２．８ｇ、１７６．５ｍｍｏｌ、３当量）のＥｔＯＨ（１４０ｍＬ）溶液に添加した。混合物を３時間加熱還流し、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示した。混合物を濃縮し、粗残渣をＥＡ（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、Ｎ^{1}－（６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１５ｇ、８４％）を得た。
【１１６２】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），６．４６（ｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７７（ｍ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，３．０Ｈｚ，２Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，６Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，２Ｈ）．
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３０４．９
【１１６３】
Ｎ^{1}－（６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１０ｇ、３２．９８ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＣＮ（１００ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（８．７７ｇ、４９．３ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、ＴＬＣは完了を示した。反応混合物を濃縮し、シリカカラムで精製して、Ｎ^{1}－（３－ブロモ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（９ｇ、７１％）を得た。
【１１６４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ８．５０（ｓ，１Ｈ），６．１７（ｔ，Ｊ＝２５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｍ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，３．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ）．
【１１６５】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３８２．７
【１１６６】
トルエン中のＮ^{1}－（３－ブロモ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１０ｇ、２６．１ｍｍｏｌ、１当量）及びベンゾフェノンイミン（６．１４ｇ、３３．９ｍｍｏｌ、１．３当量）の混合物に、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（３．５８ｇ、３．９ｍｍｏｌ、０．１５当量）、ＢＩＮＡＰ（２．９２ｇ、４．７ｍｍｏｌ、０．１８当量）、及びｔ－ＢｕＯＮａ（３．２６ｇ、３３．９ｍｍｏｌ、１．３当量）を、窒素下で添加した。反応物を窒素で３回パージし、次に、１１０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を、濃縮し、シリカカラムで精製して、６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{3}－（ジフェニルメチレン）－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミンを褐色油（２．５ｇ、２０％）として得た。ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４８３．８．

【１１６７】
６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{3}－（ジフェニルメチレン）－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（２．５ｇ、５．１７ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（５０ｍＬ）溶液に、濃ＨＣｌ（２．５ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で中和し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、濃縮し、シリカカラムで精製して、６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（０．５６ｇ、３４％）を得た。
【１１６８】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３１９．９
【１１６９】
塩化アクリロイル（２３７ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（５６０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（２２６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１．５当量）に０℃で滴加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（１５ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出し、有機抽出物を、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－ニトロピリジン－３－イル）アクリルアミド（２９０ｍｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなくそのまま使用した。
【１１７０】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３７３．９．
【１１７１】
Ｎ－（６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－ニトロピリジン－３－イル）アクリルアミド（２９０ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ／水（５：１、８ｍＬ）溶液に、Ｆｅ粉末（８７０ｍｇ、１５．５ｍｍｏｌ、２０当量）、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（２４９ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。次に、混合物を２時間還流させた。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を濾過し、濾過固形物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、２０ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥させ、シリカカラムで精製して、Ｎ－（５－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）アクリルアミド（３５ｍｇ、１３％）を得た。
【１１７２】
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３４３．９．
【１１７３】
Ｂ７　Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド。
５００ｍＬの４つ口フラスコに、ＴＨＦ（１２０ｍＬ）、ＭｅＯＨ（３．６６ｇ、１１５ｍｍｏｌ、０．９５当量）、及び２，６－ジクロロ－３－ニトロピリジン（２３ｇ、１２０ｍｍｏｌ、１当量）を入れた。０℃に冷却した後、６０％のＮａＨ（６．８ｇ、１７０ｍｍｏｌ、１．７当量）を慎重に添加した。混合物を、この温度で３０分間、次に、室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を、水（１００ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（３×１５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、２－クロロ－６－メトキシ－３－ニトロピリジン（１２ｇ、５６％）を得た。
【１１７４】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ ８．３７－ ８．２４（ｍ，１Ｈ），７．０７－ ７．０５（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，３Ｈ）．

【１１７５】
Ｎ１，Ｎ１，Ｎ２－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（７．８ｇ、７６．５ｍｍｏｌ、１．２当量）を、２－クロロ－６－メトキシ－３－ニトロピリジン（１２ｇ、６３．８ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（９．８ｇ、７６．５ｍｍｏｌ、１．２当量）のＥｔＯＨ（８０ｍＬ）溶液に添加した。混合物を２時間加熱還流させ、ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示した。混合物を、濃縮し、ＰＥ／ＥＡ＝１０：１で溶出するシリカカラムにより精製して、Ｎ^{1}－（６－メトキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１３ｇ、８０％）を得た。
【１１７６】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．２４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），６．４２－６．４０（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，６Ｈ），２．５３－２．４５（ｍ，２Ｈ）．
【１１７７】
Ｎ^{1}－（６－メトキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１３ｇ、５１．１ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＣＮ（２００ｍＬ）溶液に、ＮＢＳ（１３．６ｇ、７６．６ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で少しずつ添加した。混合物を、室温で１時間撹拌し、ＴＬＣは完了を示し、形成された沈殿物を濾過し、０．５ＮのＮａＯＨで洗浄し、乾燥させて、Ｎ^{1}－（３－ブロモ－６－メトキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（７ｇ、４１％）を得た。
【１１７８】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ８．４７（ｓ，１Ｈ），４．０２－４．００（ｍ，５Ｈ），３．３４（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，６Ｈ），２．５１－２．５０（ｍ，２Ｈ）．
【１１７９】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３３２．８．
【１１８０】
トルエン（７０ｍＬ）中のＮ^{1}－（３－ブロモ－６－メトキシ－５－ニトロピリジン－２－イル）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（７ｇ、２１ｍｍｏｌ、１当量）及びジフェニルメタンイミン（４．９ｇ、２７．３ｍｍｏｌ、１．３当量）の混合物に、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１．９ｇ、２．１ｍｍｏｌ、０．１当量）、ＢＩＮＡＰ（１．５ｇ、２．５ｍｍｏｌ、０．１２当量）、及びｔＢｕＯＮａ（２．６ｇ、２７．３ｍｍｏｌ、１．３当量）を窒素下で添加した。反応物を、窒素で３回パージし、次に、１１０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物を濃縮し、シリカカラムで精製して、Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{3}－（ジフェニルメチレン）－６－メトキシ－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（２ｇ、２２％）を得た。
【１１８１】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４３３．８．
【１１８２】
Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ^{3}－（ジフェニルメチレン）－６－メトキシ－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（２ｇ、４．６ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、濃塩酸ＨＣｌ（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で中和し、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水で洗浄し、濃縮し、シリカカラムで精製して、Ｎ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－メトキシ－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（６００ｍｇ、４８％）を得た。
【１１８３】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２６９．９．

【１１８４】

塩化アクリロイル（３００ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ、１．５当量）を、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮ^{2}－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－６－メトキシ－Ｎ^{2}－メチル－５－ニトロピリジン－２，３－ジアミン（６００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（３４０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ、１．２当量）に０℃で滴加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機抽出物を、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシ－５－ニトロピリジン－３－イル）アクリルアミド（２００ｍｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなくそのまま使用した。

【１１８５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　３２３．９．

【１１８６】

Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシ－５－ニトロピリジン－３－イル）アクリルアミド（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）溶液に、Ｆｅ粉末（１７４ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、１０当量）、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１００ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、６当量）を添加した。次に、混合物を２時間還流させた。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは、完了を示した。混合物を濾過し、濾過固形物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、２０ｍＬ×２）で洗浄し、乾燥させ、分取ＴＬＣで精製して、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（２０ｍｇ、２２％）を得た。

【１１８７】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　２９４．０

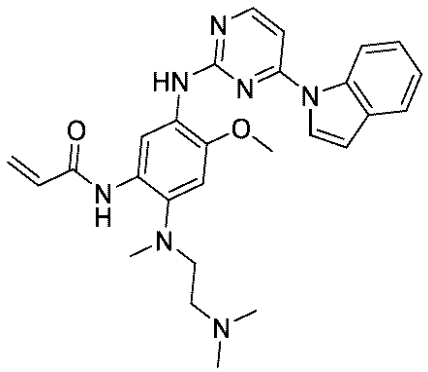
【１１８８】

次の実施例は、本発明をさらに説明するが、決してその範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【１１８９】

実施例１．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２１１】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－インドール－１－イルピリミジン。

ＴｓＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（１．５６ｇ、８．２０ｍｍｏｌ）を、ブタン－２－オール（１２０ｍＬ）中の４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（２．００ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－４－（インドール－１－イル）ピリミジン（１．７１ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）の混合物に一度に添加した。得られた混合物を１００℃に加熱し、１２時間撹拌した。反応混合物

を濾過し、固体をブタン－２－オール（１０ｍＬ）で洗浄し、次に、真空で乾燥させて、粗２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－インドール－１－イル）ピリミジン（２．５０ｇ、７３％）を褐色固体として得た。

【１１９０】

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－インドール－１－イルピリミジン。

撹拌した、ＥｔＯＨ水溶液（１：６、７０ｍＬ）中の２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－インドール－１－イル）ピリミジン（２．５０ｇ、５．４２ｍｍｏｌ）、Ｆｅ（１．８２ｇ、３２．５０ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（２０３ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）の混合物を２時間還流させた。反応混合物を、セライトに通して濾過し、ＥｔＯＨですすぎ、真空で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－インドール－１－イルピリミジン（４００ｍｇ、１７％）を褐色固体として得た。ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４３２．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ　$CDCl_3$）　δ：　８．５２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０１　（ｓ，　１Ｈ），　７．７４　（ｄ，　Ｊ　＝　３．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６６－７．６４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３６－７．３３　（ｍ，　１Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７５－６．７３　（ｍ，　２Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　３．０２－２．９９　（ｍ，　２Ｈ），　２．７０　（ｓ，　３Ｈ），　２．４９－２．４７　（ｍ，　２Ｈ），　２．３２　（ｓ，　６Ｈ）．

【１１９１】

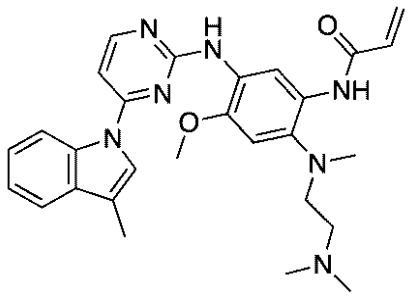
Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の塩化プロペノイル（４２ｍｇ、４６３ｕｍｏｌ）を、N_2下０℃で撹拌した２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－インドール－１－イルピリミジン（２００ｍｇ、４６３ｕｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（６６ｍｇ、５１０ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、２０分間かけて滴加した。反応混合物を、２時間２０℃に加温し、氷水（５０ｍＬ）に徐々に注ぐことによりクエンチし、次に、ＤＣＭ（４×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を水（２×３０ｍＬ）、飽和食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。溶液を真空で濃縮し、残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－［２－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－５－［４－（インドール－１－イルピリミジン－２－イルアミノ］－４－メトキシ－フェニル］プロパ－２－エンアミドヒドロクロリド（１０３．００ｍｇ、収率４１．７４％）を白色固体として得た。

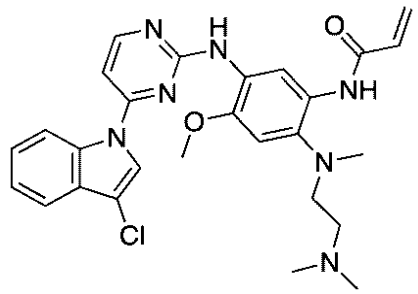
【１１９２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＨ－d_4）　δ：　８．２７　－　８．２０　（ｍ，　１Ｈ），　８．０１　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８３　－　７．７４　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８　－　７．６１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４１　（ｄ，　Ｊ　＝　７．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３７　－　７．２２　（ｍ，　３Ｈ），　７．１３　－　７．０９　（ｍ，　１Ｈ），　６．９５　（ｄ，　Ｊ　＝　４．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８０　－　６．６７　（ｍ，　１Ｈ），　６．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　１７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６３　－　３．５８　（ｍ，　２Ｈ），　３．４３　－　３．３９　（ｍ，　２Ｈ），　２．９３　（ｓ，　６Ｈ），　２．８５　（ｓ，　３Ｈ）．

【１１９３】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：４８６．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．
【１１９４】
実施例２．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－メチルインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。
【化２１２】



実施例１に開示の手順を使用して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－メチルインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミドを、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール及び２－クロロ－４－（３－メチルインドール－１－イル）ピリミジンから調製した。
【１１９５】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）　δ　８．１９　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　７．７９　（ｓ，　２Ｈ），　７．６０　（ｄ，　Ｊ　＝　６．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　（ｄ，　Ｊ　＝　７．０　Ｈｚ，　３Ｈ），　７．１０　（ｓ，　１Ｈ），　６．７２　－　６．６２　（ｍ，　２Ｈ），　６．５１　－　６．４４　（ｍ，　１Ｈ），　５．８８　（ｄ，　Ｊ　＝　９．８　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３Ｈ），　３．６１　－　３．５７　（ｍ，　２Ｈ），　３．４１　－　３．３７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９３　（ｓ，　６Ｈ），　２．８５　－　２．８１　（ｍ，　３Ｈ），　２．３７　（ｄ，　Ｊ　＝　１．０　Ｈｚ，　３Ｈ）．
【１１９６】
ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：　５００．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．
【１１９７】
実施例３．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－クロロインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。
【化２１３】



実施例１に開示の手順を使用して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－クロロインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミドを、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール及び２－クロロ－４－（３－クロロインドール－１－イル）ピリミジンから調

製した。

【１１９８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ：８．２５－８．１８（ｍ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，６Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ）．

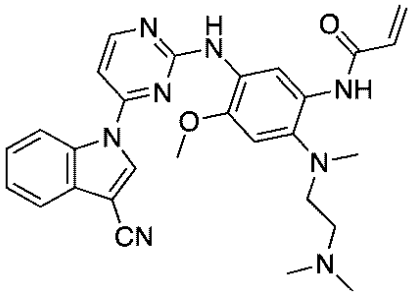
【１１９９】

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：５２０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２００】

実施例４．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－シアノインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２１４】



実施例１に開示の手順を使用して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－シアノインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミドを、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール及び２－クロロ－４－（３－シアノインドール－１－イル）ピリミジンから調製した。

【１２０１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$）δ ８．８７（ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６４（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｓ，６Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ）．

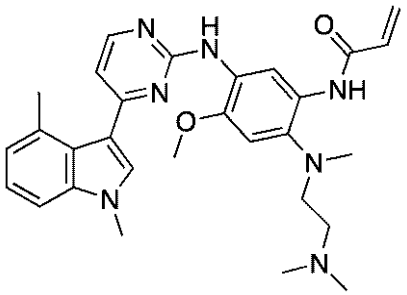
【１２０２】

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ：５１１．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２０３】

実施例５．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（１Ｎ，４－ジメチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２１５】



実施例１に開示の手順を使用して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（１Ｎ，４－ジメチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミドを、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール及び２－クロロ－４－（１Ｎ，４－ジメチルインドール－３－イル）ピリミジンから調製した。

【１２０４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ ＝ ８．２７ （ｓ，１Ｈ），８．０８ － ７．９９ （ｍ，１Ｈ），８．０４ － ８．０２ （ｍ，１Ｈ），７．３４ － ７．３０ （ｍ，２Ｈ），７．２６ － ７．２０ （ｍ，１Ｈ），７．１０ － ７．０１ （ｍ，２Ｈ），６．８１ － ６．７２ （ｍ，１Ｈ），６．４６ － ６．３８ （ｍ，１Ｈ），５．８６ － ５．７８ （ｍ，１Ｈ），４．１３ － ４．０６ （ｍ，１Ｈ），３．９６ （ｓ，３Ｈ），３．９１ （ｓ，３Ｈ），３．６３ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．４１ － ３．３６ （ｍ，２Ｈ），２．９０ （ｓ，６Ｈ），２．８１ （ｓ，３Ｈ），２．６３ （ｓ，３Ｈ）．

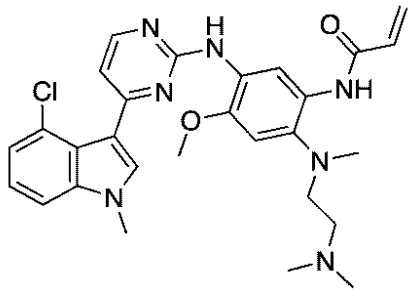
【１２０５】

ＥＳＩ－ＭＳ ｍ／ｚ： ５１４．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２０６】

実施例６．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（４－クロロ－１Ｎ－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２１６】



実施例１に開示の手順を使用して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（４－クロロ－１Ｎ－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミドを、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール及び２－クロロ－４－（４－クロロ－１Ｎ－メチルインドール－３－イル）ピリミジンから調製した。

【１２０７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ： ８．４５ （ｂｒｓ，２Ｈ），８．２８ － ８．１７ （ｍ，１Ｈ），７．５９ － ７．４６ （ｍ，２Ｈ），７．３０ （ｓ，２Ｈ），７．１７ － ７．０８ （ｍ，１Ｈ），６．９５ －

６．８０（ｍ，１Ｈ），６．５０－６．４０（ｍ，１Ｈ），５．９１－５．７９（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｂｒ．ｓ．，２Ｈ），２．９０（ｓ，６Ｈ），２．８４（ｓ，３Ｈ）．

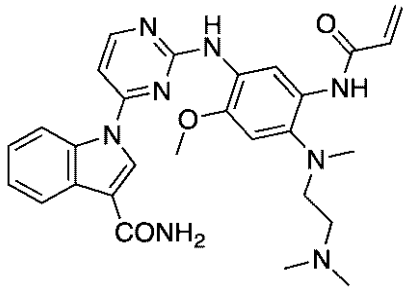
【１２０８】

ＥＳＩ－ＭＳ　ｍ／ｚ：５３４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２０９】

実施例７．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－カルボキサミドインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２１７】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン。

２－クロロ－４－（３－（カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン（３．００ｇ、１０．４３ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（２．８０ｇ、１０．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＰＴＳＡ（２．１６ｇ、１２．５２ｍｍｏｌ、１．２０当量）のブタン－２－オール（５０．００ｍＬ）溶液を１００℃に加熱し、３時間撹拌した。混合物を濾過し、真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン（２．２０ｇ、収率４０．６％）を赤色固体として得た。

【１２１０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$）δ：９．０５（ｓ，１Ｈ），８．５６－８．４９（ｍ，２Ｈ），８．２９－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），４．０５－３．９３（ｍ，６Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ），２．５９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，６Ｈ）．

【１２１１】

２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキシ）インドール－１－イル）ピリミジン。

２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキシメチル）インドール－１－イルピリミジン）（１．００ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及び水酸化ナトリウム（１５３．６ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）の水性ＴＨＦ（１：２、４５ｍＬ）溶液を２５℃で５０時間撹拌した。反応混合物を、希塩酸（０．１Ｍ、０℃で３０ｍＬ）でクエンチし、次に、ＤＣＭ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を、飽和食塩水（２×２５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、濾過し、真空で濃縮して、２－（４－（Ｎ－（２－（

Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキシ）インドール－１－イル）ピリミジン（５５０ｍｇ、粗製）を赤色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ： ８．６１ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ， １Ｈ），８．２９ （ｓ，１Ｈ），８．２３ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．８２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．４６ （ｔ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．２９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．１６ （ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．９２ （ｓ，１Ｈ），６．５６ （ｄ，Ｊ ＝ ６．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．７９ （ｓ，３Ｈ），３．１３ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．７４ （ｓ，３Ｈ），２．５８ （ｔ，Ｊ ＝ ６．８ Ｈｚ，２Ｈ），２．３４ （ｓ，６Ｈ）．

【１２１２】

２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキサミド）インドール－１－イル）ピリミジン。

ＥＤＡＣ（１２５．１ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$下５℃で撹拌した２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキシ）インドール－１－イル）ピリミジン（３００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、１，Ｎ－ヒドロキシベンズプトリアゾール（１０４ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）、及び塩化アンモニウム（４７．６ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液に添加した。次に、反応混合物を、２５℃で１８時間撹拌し、水（１０ｍＬ）の添加により０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させた（Ｎａ２ＳＯ４）。溶媒を、減圧下で除去し、残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキサミド）インドール－１－イル）ピリミジン（５３ｍｇ、１７．７％）を赤色固体として得た。

【１２１３】

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキサミド）インドール－１－イル）ピリミジン。

粉末亜鉛（２３３ｍｇ、３．５７ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（７４．２ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を、撹拌した、水（０．５ｍＬ）を含有する２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキサミド）インドール－１－イル）ピリミジン（１００ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）のアセトン（５ｍＬ）溶液に２５℃で添加した。３０分後、反応混合物を真空濾過し、残渣をアセトン（３×１０ｍＬ）ですすいだ。合わせた濾液を、減圧下で蒸発させ、残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキサミド）インドール－１－イル）ピリミジン（６５ｍｇ、６９％）を褐色固体として得た。

【１２１４】

Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－カルボキサミドインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

ＤＩＰＥＡ（２１．２ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）及び塩化プロペノイル（１２．４ｍｇ、０．２３７ｍｍｏｌ）を、Ｎ$_{2}$下０℃で撹拌した２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（カルボキサミド）インドール－１－イル）ピリミジン（６５ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に連続的に滴加した。さらに２０分

後、反応混合物を、ＥｔＯＡｃ中の塩化水素（０．４Ｍ、１ｍＬ）を添加することによりクエンチした。混合物を濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－カルボキサミドインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（７．０ｍｇ、８．４％）を黄色固体として得た。

【１２１５】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＭｅＯＨ－ｄ$_{4}$） δ： ８．６９ （ｓ，１Ｈ），８．４４－８．２９ （ｍ，２Ｈ），８．２４－８．１７ （ｍ，１Ｈ），７．９０ （ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．４５－７．２３ （ｍ，４Ｈ），７．０９ （ｓ，１Ｈ），６．７３ （ｄｄ，Ｊ＝１０．４，１７．０ Ｈｚ，１Ｈ），６．４４ （ｄｄ，Ｊ＝１．３，１６．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．８５ （ｄｄ，Ｊ＝１．３，１０．１ Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９２ （ｍ，３Ｈ），３．５９－３．５２ （ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３５ （ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８７ （ｍ，６Ｈ），２．８４－２．７７ （ｍ，３Ｈ）．

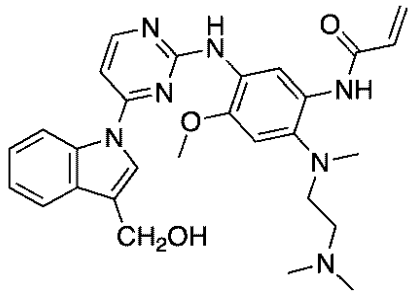
【１２１６】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５２９．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２１７】

実施例８．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（ヒドロキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２１８】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－ホルミルインドール－１－イル）ピリミジン。

２－クロロ－４－（３－ホルミルインドール－１－イル）ピリミジン（１．００ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（１．０４ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）、及びＰＴＳＡ（８０２ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ）のブタン－２－オール（３０．００ｍＬ）溶液を、３時間撹拌しながら１００℃に加熱した。混合物を濾過し、真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）で精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－ホルミルインドール－１－イル）ピリミジン（９００ｍｇ、４７．４％）を橙色固体として得た。

【１２１８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＣＤＣｌ$_{3}$） δ： ８．６４ （ｓ，１Ｈ），８．５５－８．４５ （ｍ，２Ｈ），８．３４ （ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．９９ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．４３ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．３３ （ｔ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．２２ （ｄ，Ｊ＝６．６ Ｈｚ，２Ｈ），４．０３－３．８９ （ｍ，３Ｈ），３．６３－３．５４ （ｍ，２Ｈ），３．４８ （ｄ，Ｊ＝５

．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．０９　－　２．８０　（ｍ，　８Ｈ）．

【１２１９】

２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（ヒドロキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン。

$NaBH_4$（１６２．３ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）を、０℃で撹拌した２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－ホルミルインドール－１－イル）ピリミジン（７００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（７ｍＬ）溶液に分けて添加した。反応混合物を、３時間２５℃に加温し、０℃に冷却し、NH_4Cl水溶液（１０ｍＬ）の添加によりクエンチした。混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を飽和食塩水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。溶媒を減圧下で除去して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（ヒドロキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン（５５０ｍｇ、７８．５％）を明褐色固体として得た。

【１２２０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＨ－d_4）　δ：　８．８８　－　８．７９　（ｍ，　１Ｈ），　８．４１　－　８．３７　（ｍ，　１Ｈ），　８．３６　－　８．２８　（ｍ，　１Ｈ），　７．９２　（ｓ，　１Ｈ），　７．７３　－　７．６３　（ｍ，　１Ｈ），　７．２９　－　７．１６　（ｍ，　２Ｈ），　７．０７　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９９　－　６．９２　（ｍ，　１Ｈ），　４．０４　－　４．００　（ｍ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．４１　（ｍ，　２Ｈ），　３．２５　－　３．１６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８３　（ｂｒ．　ｓ．，　３Ｈ），　２．７９　－　２．６９　（ｍ，　６Ｈ）．

【１２２１】

Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（ヒドロキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（ヒドロキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジンを、亜鉛で還元し、実施例７に記載されるように、塩化プロペノイルでアシル化して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（ヒドロキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（２ステップで９．０ｍｇ、１．６％）を褐色固体として得た。

【１２２２】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＭｅＯＨ－d_4）　δ：　８．４４　（ｂｒｓ，　１Ｈ），　８．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　７．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．９７　－　７．８４　（ｍ，　２Ｈ），　７．６８　（ｄｄ，　Ｊ　＝　２．６，　６．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３２　－　７．２０　（ｍ，　３Ｈ），　７．０５　（ｓ，　１Ｈ），　６．６３　－　６．５４　（ｍ，　１Ｈ），　６．４９　－　６．３９　（ｍ，　１Ｈ），　５．８４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．３，　１０．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９３　（ｓ，　３Ｈ），　３．５４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．３４　（ｔ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．９０　（ｓ，　６Ｈ），　２．８３　－　２．７３　（ｍ，　３Ｈ）．

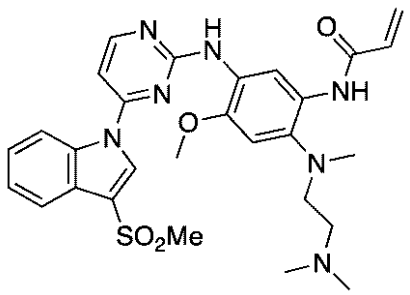
【１２２３】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５１６．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１２２４】

実施例９．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）

ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。
【化２１９】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン。
４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（６８０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）、２－クロロ－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン（７８０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）、及びＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（５７９ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（５０ｍＬ）溶液を１００℃で２時間撹拌した。反応物を２５℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）で精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン（２００ｍｇ、収率１５％）を赤色固体として得た。
【１２２５】
２－（４－（Ｎ－（２－（５－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン。
２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン（２６０ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ）のアセトン（２６ｍＬ）及びＨ$_2$Ｏ（２．６ｍＬ）溶液に、亜鉛粉末（５６７ｍｇ、８．６７ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_4$Ｃｌ（１８０ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、次に、反応混合物を、脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次に、混合物をＮ$_2$下２５℃で５分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（５－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン（６０ｍｇ、収率２４％）を暗褐色固体として得た。
【１２２６】
Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。
２－（４－（Ｎ－（２－（５－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（３－（メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン（６０ｍｇ、０．１１８ｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、Ｎ$_2$で３回パージし、混合物をＮ$_2$下０℃で冷却した。次に、ＤＩＰＥＡ（１８ｍｇ、１４１ｕｍｏｌ、２５ｕＬ）のＴＨＦ（０．２ｍＬ）溶液を、混合物に０℃で徐々に添加し、５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（１１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、９．６ｕＬ）のＴＨＦ（０．２ｍＬ）溶液を、混合物に０℃で徐々に添加した。次に、反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。混合物を０℃でＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（０．４Ｍ、０．５ｍＬ）でクエンチし、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ

）－４－メトキシ－５－（４－（３－メチルスルホニル）インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（８ｍｇ、１１％）を黄色固体として得た。

【１２２７】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ｄ$_4$－ＭｅＯＨ） δ ８．５８ （ｓ，１Ｈ），８．５５ －８．５３ （ｍ，１Ｈ），８．４５ － ８．４４ （ｍ，１Ｈ），８．１９ （ｓ，１Ｈ），７．９５ － ７．９３ （ｍ，１Ｈ），７．４１ － ７．３８ （ｍ，２Ｈ），７．２６ － ７．２５ （ｍ，１Ｈ），６．９８ （ｓ，１Ｈ），６．４７ － ６．４５ （ｍ ，２Ｈ），５．８６ － ５．８３ （ｍ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．５２ － ３．４９ （ｍ，３Ｈ），３．２７ （ｓ，３Ｈ），３．１１ （ｓ，１Ｈ），２．８７ （ｓ，６Ｈ），２．７３ （ｓ，３Ｈ）．

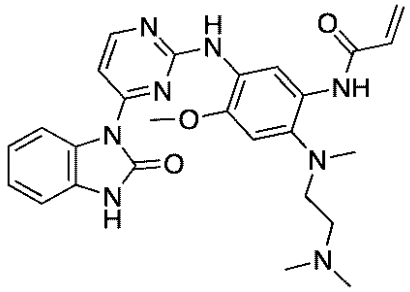
【１２２８】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５６４．３ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１２２９】

実施例１０．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロベンズイミダズ－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２２０】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン。

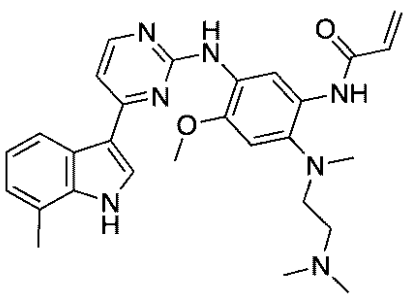
４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（１．３０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）、２－クロロ－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン（１．１０ｇ、４．８ｍｍｏｌ）、及びＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１．００ｇ、５．３ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（５０ｍＬ）溶液を１００℃で２時間撹拌した。混合物を、２５℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン（１７０ｍｇ、８％）を橙色固体として得た。

【１２３０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ｄ$_4$－ＭｅＯＨ） δ ８．５５ （ｓ，１Ｈ），８．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０ － ８．０８ （ｍ，１Ｈ），７．７５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．１５ － ７．１５ （ｍ，１Ｈ），７．０７ － ７．０６ （ｍ，１Ｈ），７．００ － ６．９９ （ｍ，１Ｈ），６．８８ （ｓ ，１Ｈ），３．９９ （ｓ，３Ｈ），２．８８ （ｓ，４Ｈ），２．７３ － ２．７０ （ｍ，３Ｈ），２．３６ （ｓ，６Ｈ）．

【１２３１】

２－（４－（Ｎ－（５－アミノ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダ

ゾール－１－イル）ピリミジン。
２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン（１７０ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ）のアセトン（１７ｍＬ）及びH_2O（１．７ｍＬ）溶液に、亜鉛粉末（４１８ｍｇ、６．４０ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１３３ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物をN_2下２５℃で５分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（５－アミノ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン（１１０ｍｇ、収率６９％）を暗褐色固体として得た。
【１２３２】
Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロベンズイミダズ－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。
ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－（４－（Ｎ－（５－アミノ－２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロ－２－オキソベンズイミダゾール－１－イル）ピリミジン（１１０ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ）の混合物を、脱気し、２５℃で、N_2で３回パージし、混合物をN_2下で０℃に冷却した。次に、ＤＩＰＥＡ（３８ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ、５１μＬ）のＴＨＦ（０．３ｍＬ）溶液を、混合物に０℃で徐々に添加し、５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（２２ｍｇ、０．２４５ｍｍｏｌ、２０μＬ）のＴＨＦ（０．３ｍＬ）溶液を、混合物に０℃で徐々に添加した。次に、反応混合物をN_2下０℃で２０分間撹拌した。混合物を０℃でＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（０．４Ｍ、２ｍＬ）でクエンチし、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２－オキソ－２，３－ジヒドロベンズイミダズ－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（２７ｍｇ、２０％）を黄色固体として得た。
【１２３３】
^1H ＮＭＲ（d_4－ＭｅＯＨ）δ ８．４２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），８．１６－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．４５－６．４３（ｍ，３Ｈ），５．８５－５．８２（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．４９（ｍ，３Ｈ），３．１２（ｓ，１Ｈ），２．８７（ｓ，６Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５０３．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$
【１２３４】
実施例１１．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。
【化２２１】


２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。

２－クロロ－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（３．０ｇ、１１ｍｍｏｌ）のブタン－２－オール（１５０ｍＬ）溶液、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（２．７ｇ、１１ｍｍｏｌ）、及びＴｓＯＨ・H_2O（２．６ｇ、１３ｍｍｏｌ）をN_2下１００℃で１４時間撹拌した。混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（１００／１～５／１）で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（１．６ｇ、３０％）を赤色固体として得た。

【１２３５】

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（７－メチルインドール－３－イルピリミジン。

２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（１．６０ｇ、３．４ｍｍｏｌ）のアセトン（１６０ｍＬ）及びH_2O（１６ｍＬ）溶液に、亜鉛粉末（３．９５ｇ、６１ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．２６ｇ、２４ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物をN_2下２５℃で１０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。水（１０ｍＬ）を、残渣に添加し、混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（４００ｍｇ、収率２７％）を暗褐色固体として得た。

【１２３６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$）δ ８．９５（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．２９－８．２６（ｍ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６８（ｍ，５Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ），２．０５（ｓ，１Ｈ）．

【１２３７】

Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（４００ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１６ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、N_2で３回パージし、混合物を０℃に冷却した。次に、ＤＩＰＥＡ（１３９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１８８μＬ）のＴＨＦ（０．８ｍＬ）溶液を、混合物に０℃で徐々に添加し、５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（８１．３ｍｇ、０．８９８ｍｍｏｌ、７３μＬ）のＴＨＦ（０．８ｍＬ）溶液を、上記混合物に徐々に添加し、次に、反応混合物を０℃で２５分間撹拌した。反応混合物を、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（０．４Ｍ、３ｍＬ）でクエンチし、濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－

メトキシ－５－（４－（７－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（６５ｍｇ、収率１３％）を黄色固体として得た。

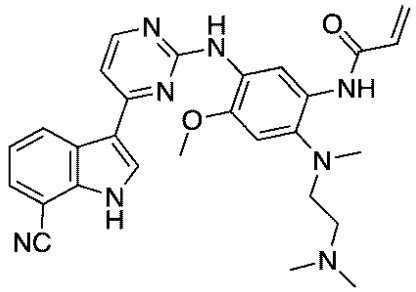
【１２３８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （ｄ$_{4}$－ＭｅＯＨ） δ： ８．５２ （ｓ， １Ｈ）， ８．１７ （ｓ， １Ｈ）， ７．９９ － ７．９８ （ｍ， １Ｈ）， ７．８８ （ｓ， １Ｈ）， ７．４８ － ７．４６ （ｍ， １Ｈ）， ７．１２ － ７．０４ （ｍ， ３Ｈ）， ６．６６ － ６．６３ （ｍ， １Ｈ）， ６．４８ － ６．４３ （ｍ， １Ｈ）， ５．８６ － ５．８３ （ｍ， １Ｈ）， ３．９６ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５６ － ３．５４ （ｍ， ２Ｈ）， ３．３６ （ｓ， ２Ｈ）， ２．９０ （ｓ， ６Ｈ）， ２．７９ （ｓ， ３Ｈ）， ２．５３ （ｓ， ３Ｈ）． ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５００．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１２３９】

実施例１２．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２２２】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン。

２－クロロ－４－（Ｎ，１－（ｔ－ブトキシカルボニル）７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン（１００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（１０５．４ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、及びＰＴＳＡ（８１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）のブタン－２－オール（３．００ｍＬ）溶液を、１００℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン（３５．０ｍｇ、１８．３％）を褐色固体として得た。

【１２４０】

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（７－シアノインドール－３－イルピリミジン。

亜鉛粉末（９７ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（３０．８ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン（４０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のアセトン（５ｍＬ）及びH_2O（０．５ｍＬ）溶液に添加し、２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を真空濾過し、残渣をアセトン（３×１０ｍＬ）ですすぎ、合わせた濾液を真空下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン（１５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、４０％）を黄色固体として得た。

【１２４１】

Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン（１５．０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．００ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、$Ｎ_2$で３回パージし、０℃に冷却し、次に、ＤＩＰＥＡ（４．８ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、６．５μＬ）を添加した。５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（２．８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、２．５μＬ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を徐々に添加し、次に、混合物を０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（０．４Ｍ、１ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次に、混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（７－シアノインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（５．０ｍｇ、２９．６％）を黄色固体として得た。

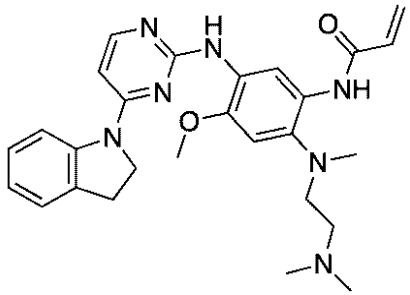
【１２４２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（$ｄ_4$－ＭｅＯＨ）δ＝８．６７（ｓ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝１０．１，１７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄｄ，Ｊ＝１．３，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｄｄ，Ｊ＝１．５，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．５６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８５（ｍ，５Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ）ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．３$(Ｍ＋Ｈ)^+$．

【１２４３】

実施例１３．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２，３－ジヒドロインドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２２３】



２－クロロ－４－（２，３－ジヒドロインドール－１－イル）ピリミジン（２．１０ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（２．４３ｇ、９．０６ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（１．８７ｇ、１０．８７ｍｍｏｌ）のブタン－２－オール（５０ｍＬ）溶液を、１２時間撹拌しながら１００℃に加熱した。混合物を濾過し、濾液を真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、８０／１～５／１）で精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２，３－ジヒドロインドール－１－イル）ピリミジン（３．２０ｇ、７８．６％）を赤色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（$ｄ_4$－ＭｅＯＨ）δ：８．２７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ）

, 8.10 (br. s., 1H), 7.94 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.31 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.14 - 7.02 (m, 3H), 6.58 (br. s., 1H), 4.24 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.68 - 3.60 (m, 2H), 3.53 - 3.46 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.94 (s, 3H), 2.34 (s, 4H).

【1244】

2-(4-(N-(5-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-2-メトキシアニリノ)-4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)ピリミジン。

亜鉛粉末(2.54g、38.9mmol)及びNH_4Cl(809mg、15.12mmol)を、2-(4-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-2-メトキシ-5-ニトロアニリノ)-4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)ピリミジン(1.00g、2.16mmol)のアセトン(100mL)及びH_2O(10mL)溶液に25℃で添加し、15分間撹拌した。混合物を真空濾過し、残渣をアセトン(3×10mL)ですすぎ、合わせた濾液を真空下で濃縮した。残渣を、分取HPLCで精製して、2-(4-(N-(5-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-2-メトキシアニリノ)-4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)ピリミジン(0.60g、64%)を黒色固体として得た。

【1245】

^{1}H NMR (d_4-MeOH) δ = 8.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.24 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.18 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.56 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.41 - 2.27 (m, 6H).

【1246】

N-(2-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-4-メトキシ-5-(4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロペンアミド。

塩化プロパ-2-エノイル(75.2mg、0.83mmol、67.7μL)のTHF(2mL)溶液を、脱気してN_2で3回パージしてあった2-(4-(N-(5-アミノ-2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-2-メトキシアニリノ)-4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)ピリミジン(360mg、0.83mmol)及びDIPEA(129mg、1.0mmol、174μL)のTHF(25mL)溶液に、N_2下0℃で、徐々に添加した。上記混合物を、0℃で25分間撹拌し、HCl(g)/EA(0.4M、3mL)の添加によりクエンチした。混合物を濾過し、真空で濃縮した。残渣を、分取HPLCで精製して、N-(2-(N-(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノ)-4-メトキシ-5-(4-(2,3-ジヒドロインドール-1-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)フェニル)プロペンアミド(50mg、12.3%)を黄色固体として得た。

【1247】

^{1}H NMR (d_4-MeOH) δ = 8.30 (br. s., 1H), 7.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 7.32 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.19 - 7

．０４（ｍ，３Ｈ），６．６８（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，１６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４５（ｄｄ，Ｊ＝１．０，１７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０１－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，４Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，３Ｈ）．

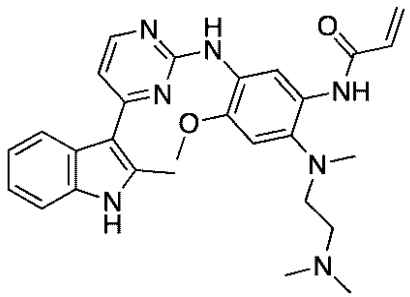
【１２４８】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４８８．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２４９】

実施例１４．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２２４】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。

撹拌した、２－ブタノール（１０ｍＬ）中の４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（５５０．５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、及びＴｓＯＨ．H_2O（４６８ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）の混合物を１６時間１００℃に加熱した。混合物を真空下で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：１）で精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（０．６０ｇ、６１．６％）を褐色油として得た。

【１２５０】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ）δ：１１．８２（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝５．６，１Ｈ），７．９９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），３．９０－３．６８（ｍ，３Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．３０（ｓ，４Ｈ），６．１３（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，９Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，７Ｈ）．

【１２５１】

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン。

亜鉛粉末（１．４８ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（４７２ｍｇ、８．８ｍｍｏｌ）を、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（２－メチルインドール－３－イル

）ピリミジン（０．６０ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）のアセトン／H_2O＝１０：１（６６ｍＬ）溶液に添加して、２５℃で２０分間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをアセトン（３×１０ｍＬ）ですすぎ、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（０．２０ｇ、３５％）を褐色固体として得た。

【１２５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （$CDCl_3$） δ： ８．４１ （ｓ，１Ｈ），８．３１ （ｓ，１Ｈ），８．１９－８．１４ （ｍ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２１ （ｓ，１Ｈ），７．２０－７．１９ （ｍ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），４．０７ （ｓ，１Ｈ），３．８４ （ｓ，３Ｈ），３．０７－３．０４ （ｍ，２Ｈ），２．７４ （ｄ，Ｊ ＝ １０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．７１ （ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．５７ （ｍ，６Ｈ），２．０５ （ｓ，１Ｈ），１．５９－１．５７ （ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３６ （ｓ，１Ｈ），１．２７ （ｓ，１Ｈ），０．９８－０．８３（ｍ，１Ｈ）．

【１２５３】

Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の塩化プロパ－２－エノイル（３０．５ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ、２７．４５μＬ）を、撹拌した２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン（１５０ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５２．２ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、７０．１μＬ）のＴＨＦ（１１．５ｍＬ）溶液に、N_2下－５℃で滴加した。次に、反応混合物を－５～０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（０．４Ｍ、２ｍＬ）でクエンチした。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（２－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（５０ｍｇ、２７．７１％）を橙色固体として得た。

【１２５４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （d_4－ＭｅＯＨ） δ： ８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．２１（ｄ，Ｊ ＝ ５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．７２－６．６７（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．４３（ｍ，１Ｈ），５．８７－５．８４（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３６．２－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｓ，６Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ）．

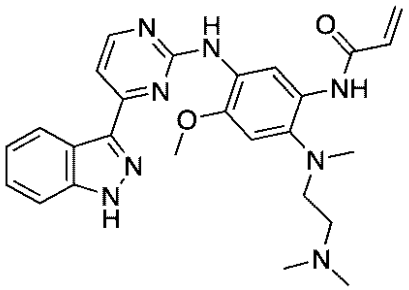
【１２５５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５００．３ $(M+H)^+$．

【１２５６】

実施例１５．Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

【化２２５】



２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン。

２５℃の４－（１，Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）インダゾール－３－イル）ピリミジン（５００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニソール（４０５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、及びＴｓＯＨ・H_2O（３４５ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）ブタン－２－オール（２５ｍＬ）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物をN_2雰囲気下１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２５℃に冷却し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（１５０ｍｇ、２１％）を赤色固体として得た。

【１２５７】

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン。

亜鉛粉末（３８２ｍｇ、５．８ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１２１ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）を、２－（４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリノ）－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（１５０ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）のアセトン（１５ｍＬ）及びH_2O（１．５ｍＬ）溶液に２５℃で添加し、反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、混合物を、N_2下２５℃で５分間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、これをアセトン（３×１０ｍＬ）ですすぎ、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（４０ｍｇ、収率２９％）を淡黄色固体として得た。

【１２５８】

Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド。

２－（５－アミノ－４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシアニリノ）－４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン（４０ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１９μＬ）のＴＨＦ（２．１ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下で０℃に冷却した。塩化プロパ－２－エノイル（８ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、８μＬ）のＴＨＦ（０．１ｍＬ）溶液を、混合物に徐々に添加し、反応混合物をN_2雰囲気下０℃で２０分間撹拌した。反応混合物を、０℃でＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（０．４Ｍ、０．５ｍＬ）でクエンチし、混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（２－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシ－５－（４－（インダゾール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）プロペンアミド（２０ｍｇ、４０％）を黄色固体として得た。

【１２５９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（d_4－ＭｅＯＨ） δ：８．４４－８．３９（ｍ，２Ｈ）

，８．２１（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．５１－６．４９（ｍ，２Ｈ），５．８８－５．８５（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．１３（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｓ，６Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ）．

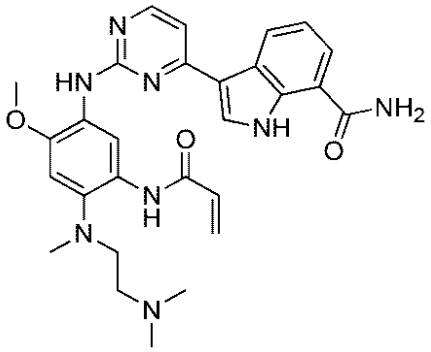
【１２６０】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４８７．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１２６１】

実施例１６．３－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド。

【化２２６】



４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（６．５ｇ、３３ｍｍｏｌ）及び７－（カルボキシメチル）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（１０ｇ、３０ｍｍｏｌ）の２－ペンタノール（１００ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（７．３ｇ、３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１２０℃で２～３時間撹拌した。完了後、反応物を、室温に冷却し、濾過し、２－ペンタノール（２０ｍＬ×２）及びCH_3CN（４０ｍＬ×２）で洗浄した。濾液を水（１００ｍＬ）に注ぎ、アンモニア水でｐＨ＝８～９に調整した。混合物を濾過し、残渣を水ですすぎ、乾燥させて、所望のジアリールアミンを黄色固体（８ｇ、５３％）として得た。

【１２６２】

１Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．８６（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４９－８．３８（ｍ，３Ｈ），７．８８－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ）．

【１２６３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋：４３７．８

【１２６４】

ステップ３：密閉可能管に、上記ジアリールアミン（４ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．５５ｇ、３０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡｃ（４０ｍＬ）、及びＮ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレンジアミン（１．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）を添加した。反応を、密閉し、完了するまで、１４０～１５０℃で１～２時間撹拌した。冷却後、反応混合物を、水（１２０ｍＬ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（４０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をＭＴＢＥで研和して、所望の１，４－ジアミノベンゼン（３ｇ、６５％）を赤色固体として得た。

【１２６５】

^{1}H NMR（300 MHz, $CDCl_3$）δ = 10.56（s, 1H）, 9.62（s, 1H）, 8.83－8.80（m, 1H）, 8.67（d, J = 5.1 Hz, 1H）, 8.47－8.46（m, 1H）, 8.23－8.21（m, 1H）, 7.82（s, 1H）, 7.62－7.56（m, 1H）, 7.42－7.40（m, 1H）, 6.99（s, 1H）, 4.26（s, 6H）, 3.63－3.60（m, 2H）, 3.15（s, 3H）, 3.00－2.93（m, 2H）, 2.64（s, 6H）.

【1266】

LCMS（M－14－H）$^+$: 503.8.

【1267】

ステップ4：上記1，4－ジアミノベンゼン（1.5g、3mmol）のMeOH（15mL）溶液に、Pd／C（1g）を添加した。混合物を水素下で3時間撹拌した。完了後、反応混合物を、濾過し、MeOH（20mL×2）で洗浄した。濾液を真空で濃縮して、所望の1，2，4－トリアミノベンゼン（1g、75%）を黄色固体として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【1268】

^{1}H NMR（300 MHz, DMSO－d_6）δ 11.75（br, 1H）, 8.81－8.79（m, 1H）, 8.31－8.27（m, 2H）, 7.93－7.83（m, 2H）, 7.33－7.20（m, 3H）, 6.76（s, 1H）, 4.57（s, 2H）, 3.96（s, 3H）, 3.72（s, 3H）, 2.92－2.87（m, 2H）, 2.64（s, 3H）, 2.38－2.17（m, 2H）, 1.96（s, 6H）.

【1269】

LCMS（M＋H）$^+$: 490.0

【1270】

ステップ5：上記のもの（1g、2mmol）及びDIPEA（0.3g、2.2mmol）のTHF（20mL）溶液に、塩化アクリロイル（0.22g、2.4mmol）のTHF（10mL）溶液を－5～0℃で滴加した。添加後、反応を、完了するまで、この温度で2～3時間撹拌した。反応物を、DCM（100mL）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（30mL）、水（25mL）、及び食塩水（25mL）で洗浄した。有機層を、乾燥させ、濃縮して、所望のアクリルアミド（1.1g、粗製）を得、これを、次のステップで、精製することなく使用した。

【1271】

^{1}H NMR（300 MHz, $CDCl_3$）δ = 10.25（s, 1H）, 10.02（s, 1H）, 9.68（s, 1H）, 8.70（s, 1H）, 8.41－8.35（m, 2H）, 7.86（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 7.61（s, 1H）, 7.08－7.06（m, 1H）, 6.73（s, 1H）, 6.37－6.32（m, 2H）, 5.66－5.62（m, 1H）, 5.23（s, 1H）, 3.94（s, 3H）, 3.82（s, 3H）, 2.85－2.82（m, 2H）, 2.63（s, 3H）, 2.27－2.22（m, 2H）, 1.18（s, 6H）.

【1272】

LCMS（M＋H）$^+$: 543.9

【1273】

ステップ6：上記アクリルアミド（1.5g、2.76mmol）及びNH_4Cl（0.45g、9.41mmol）のTHF（50mL）溶液に、1MのLiHMDS（28mL、28mmol）を0℃で滴加した。添加後、混合物を50℃に加温し、この温度で

２時間撹拌した。混合物を、濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、３－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド（１５０ｍｇ、１０％）をオフホワイト固体として得た。

【１２７４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝１１．７１（ｓ，１Ｈ），１０．１４（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．５６（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，２Ｈ），８．１１（ｓ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．４０－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．２２－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．３４－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ）．

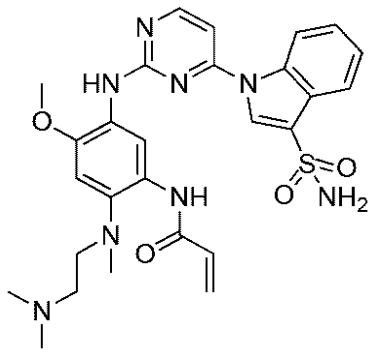
【１２７５】

ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$ ５２８．９．

【１２７６】

実施例１７．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－スルファモイル－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド。

【化２２７】



２－クロロ－４－（（３－スルファモイル）インドール－１－イル）ピリミジン及び４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリンを、本明細書の他の箇所に記載されているように、一緒に反応させて、所望のジアリールアミンを形成した。

【１２７７】

本明細書の他の箇所に記載されているように、１００℃、ＤＩＰＥＡを含有するＤＭＡ中で、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレン－１，２－ジアミンを用いて、上記ジアリールアミンをフッ化物置換することにより、所望の１，４－ジアミノベンゼンを調製した。

【１２７８】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝９．２０（ｓ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝４．５ Ｈｚ，２ Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝９ Ｈｚ，１ Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝６．３ Ｈｚ，１ Ｈ），７．６９（ｓ，１ Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，２ Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝５．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１ Ｈ），５．３０（ｂｒ，２ Ｈ），４．０４（ｓ，３ Ｈ），３．４１－３．４０（ｍ，２ Ｈ），２．９２（ｓ，３ Ｈ），２．７４－２．７０（ｍ，２ Ｈ），２．４１（ｓ，６ Ｈ）．

【１２７９】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　５４０．８

【１２８０】

所望の１，２，４－トリアミノベンゼンを、本明細書の他の箇所に記載されているように、ＭｅＯＨ中のＰｄ／Ｃ還元により、上記ニトロジアミノベンゼンから調製し、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１２８１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ　＝　８．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１　Ｈ），　８．３４－８．２９　（ｍ，　２　Ｈ），　７．９５－７．９２　（ｍ，　１　Ｈ），　７．８７　（ｓ，　１　Ｈ），　７．６９　（ｓ，　１　Ｈ），７．４１－７．３５　（ｍ，　２　Ｈ），　６．８３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１　Ｈ），　６．７０　（ｓ，　１　Ｈ），　３．８５　（ｓ，　３　Ｈ），　３．００－２．９５　（ｍ，　２　Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３　Ｈ），　２．４８－２．３０　（ｍ，　２　Ｈ），　２．０９　（ｓ，　６　Ｈ）．

【１２８２】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　５１０．９

【１２８３】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（１ｇ、１．９６ｍｍｏｌ、１当量）及びＤＩＰＥＡ（２８０ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ、１．１当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、塩化アクリロイル（２２０ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液を－５℃～０℃で滴加した。添加後、混合物を室温に加温し、１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、２層を分離させた。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（４０ｍＬ）及び食塩水（４０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－スルファモイル－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）アクリルアミドを白色固体（５０ｍｇ、５％）として得た。

【１２８４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（３００　ＭＨｚ，　ＣＤ$_{3}$ＯＤ）　δ　＝　８．６１－８．５９　（ｍ，　２　Ｈ），　８．３７－８．３５　（ｍ，　１　Ｈ），　８．０１－８．００　（ｍ，　１　Ｈ），　７．８２　（ｓ，　１　Ｈ），７．５２－７．４５　（ｍ，　３　Ｈ），　７．０９　（ｓ，　１　Ｈ），　６．７５－６．６６　（ｍ，　１　Ｈ），　６．４８－６．４３　（ｍ，　１　Ｈ），　５．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１０．５　Ｈｚ，　１　Ｈ），　３．９７　（ｓ，　３　Ｈ），　３．５８－３．５６　（ｍ，　２　Ｈ），　３．３９－３．３２　（ｍ，　２　Ｈ），　２．９２　（ｓ，　６　Ｈ），　２．８２　（ｓ，　３　Ｈ）．

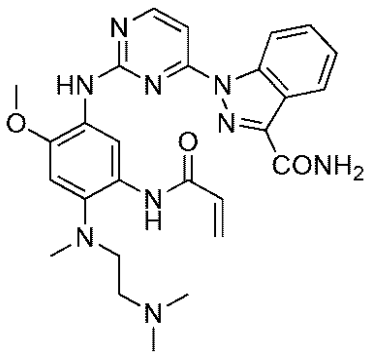
【１２８５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５６４．９

【１２８６】

実施例１８．１－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド。

【化２２８】



エチル１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール－３－カルボキシラート及び４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリンを、本明細書の他の箇所に記載されているように、ＰＴＳＡの存在下１００℃、ペンタノール中で一緒に反応させて、所望のジアリールアミン（４．４ｇ、６６％）を得た。

【１２８７】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　４５２．８

【１２８８】

本明細書の他の箇所に記載されているように、１００℃、ＤＩＰＥＡを含有するＤＭＡ中で、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレン－１，２－ジアミンを用いて、上記ジアリールアミンをフッ化物置換することにより、所望の１，４－ジアミノベンゼン（３ｇ、８５％）を調製した。

【１２８９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．１５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｓ，１Ｈ），４．４８－４．４６（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．３０（ｍ，５Ｈ），２．９４－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｓ，６Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【１２９０】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　５３４．８

【１２９１】

所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（２．３ｇ、８１％）を、本明細書の他の箇所に記載されているように、ＭｅＯＨ中のＰｄ／Ｃ還元により、上記ニトロジアミノベンゼンから調製し、次のステップで、精製することなく使用した。

【１２９２】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　：５０５．０

【１２９３】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（２．３ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液に、塩化アクリロイル（０．５ｇ、５．４７ｍｍｏｌ）を－５～０℃で滴加した。添加後、反応物を室温に加温し、１時間撹拌した。反応物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）、及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、粗アクリルアミド生成物（２．１ｇ、８２％）を得た。

【１２９４】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$　：５５８．９

【１２９５】

上記アクリルアミド（２．１ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（６０４ｍｇ、１１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（３７ｍＬ、３７ｍｍｏｌ

）を０℃で滴加した。添加後、混合物をこの温度で２時間撹拌した。混合物を、濃縮し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、１－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド（２１０ｍｇ、１０％）を得た。

【１２９６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．９６（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．４７（ｍ，３Ｈ），８．２３－８．２０（ｍ，２Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，２Ｈ），７．０８（ｓ，１Ｈ），６．４５－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７０（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，６Ｈ）．

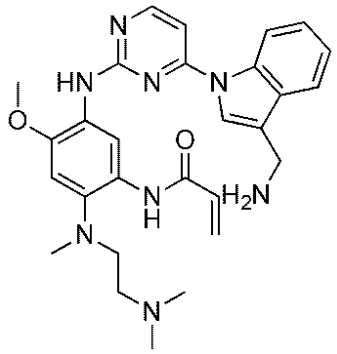
【１２９７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２９．９．

【１２９８】

実施例１９．Ｎ－（５－（４－（３－（アミノメチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２２９】



２５０ｍＬの４つ口フラスコに、３－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）アミノメチル）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（５．４ｇ、１５ｍｍｏｌ）、４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２．３ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）、２－ペンタノール（６０ｍＬ）、及びＰＴＳＡ（３．１４ｇ、１６．５ｍｍｏｌ）を入れた。混合物を２時間加熱して還流させた。完了後、混合物を濾過し、濾過固形物を、ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１０ｍＬ）、水酸化アンモニウム（５ｍＬ）、及び水（５０ｍＬ×２）で洗浄した。次に、濾過固形物を、ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１５ｍＬ）で研和し、濾過し、ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１０ｍＬ）で再度洗浄した。固体を、収集し、乾燥させ、所望のジアリールアミン（３．６ｇ、５９％）を得た。

【１２９９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．７４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．５２－８．５０（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７５－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ）．

【１３００】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４０８．９

【１３０１】
１００ｍＬの密閉可能管に、上記ジアリールアミン（４．１ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３．９ｇ、３０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡｃ（３０ｍＬ）、及びＮ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエタン－１，２－ジアミン（１．５ｇｇ、１５ｍｍｏｌ）を入れた。混合物を、完了するまで、１２０℃で撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水（１５０ｍＬ）に注いだ。沈殿物を濾過により収集した。濾過固形物を、水で洗浄し、乾燥させて、粗１，４－ジアミノベンゼン（２．８ｇ、粗製）を得た。
【１３０２】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４９０．９．
【１３０３】
２５０ｍＬの４つ口フラスコに、上記１，４－ジアミノベンゼン（２．８ｇ、５．７ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（３０ｍＬ）、ＴＥＡ（１．３２ｇ、１３ｍｍｏｌ）、Boc_2O（１．４２ｇ、６．５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＡＰ（０．１６ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、混合物を、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、飽和NH_4Cl（１００ｍＬ×２）及び食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、所望のＮ－Ｂｏｃ化一級アミン（２ステップで、３．２ｇ、５４％）を得た。
【１３０４】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．４６（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．６０（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．１１－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．４１（ｓ，６Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．
【１３０５】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５９０．９．
【１３０６】
所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１．１７ｇ）を、本明細書の他の箇所に記載されているように、ＭｅＯＨ中のＰｄ／Ｃ還元により、上記ニトロジアミノベンゼンから調製し、次のステップで、精製することなく使用した。
【１３０７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．４８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６５（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．２４（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．７３（ｍ，２Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．００－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，６Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．
【１３０８】
上記１，２，４－トリアミノベンゼン（１．１７ｇ、２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１２ｍＬ）溶液に、塩化アクリロイル（０．２２ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を、－５～０℃で添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）及び食塩水（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離させ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、所望のアクリルアミド（０．７２ｇ、粗製）を得た。
【１３０９】
上記アクリルアミド（７２０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、ジオキサン（１０ｍＬ）中の４ＭのＨＣｌを添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、

次に、真空で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ　３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、Ｎ－（５－（４－（３－（アミノメチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（３ステップで、５ｍｇ、０．４％）を得た。

【１３１０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝９．０２（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２４－８．１９（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｓ，１Ｈ），６．５９－６．５０（ｍ，１Ｈ），６．３４－６．２８（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，６Ｈ）．

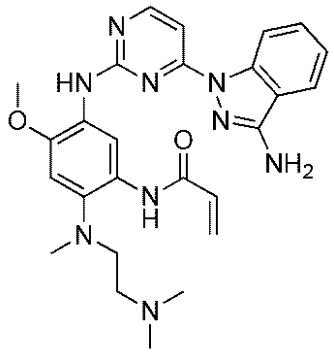
【１３１１】

ＬＣＭＳ：５１５．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１３１２】

実施例２０．Ｎ－（５－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２３０】



３－アミノ－１－（２－クロロピリミド－４－イル）インダゾール（２．３ｇ、９．３８ｍｍｏｌ）及び４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１．８９ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の２－ペンタノール（４０ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１．９３ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を２時間還流させた。室温に冷却した後、反応物を、濾過し、CH_3CN（１０ｍＬ）で洗浄した。残渣を、１ＮのＮａＯＨ（５ｍＬ）でどろどろにし、濾過し、水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、CH_3CN（１５ｍＬ）でもう一度どろどろにした。残渣を濾過し、CH_3CN（１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、所望のジアリールアミン（２．８８ｇ、７７％）を得た。

【１３１３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：３９５．８

【１３１４】

上記のように、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレン－１，２－ジアミンを用いて、上記ジアリールアミンをフッ化物置換することにより、所望の１，４－ジアミノベンゼンを調製した（２ｇ、５６％）。

【１３１５】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$DMSO-d_6$）δ＝８．６２（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．４９（ｂｒ，１Ｈ），８．３７－８．３２（ｍ，

２Ｈ），７．９６－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．４８（ｓ，２Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ）．

【１３１６】

ＬＣＭＳ：４７８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：４７７．９

【１３１７】

上記１，４－ジアミノベンゼン（２ｇ、４．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（０．８５ｇ、８．４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（０．１ｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、及びBoc_2O（４．５６ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で一晩撹拌した。完了後、反応物を飽和$NaHCO_3$及び食塩水で洗浄し、乾燥させ、真空で濃縮して、所望の３－（Ｎ，Ｎ－ジＢｏｃアミノ）インダゾール（１．４ｇ、４３％）を得、これを、次のステップで、精製することなく使用した。

【１３１８】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：６７７．９

【１３１９】

以前に記載されたように、上記３－（Ｎ，Ｎ－ジＢｏｃアミノ）インダゾールを、エタノール中のＰｄ／Ｃで水素添加して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（２．３ｇ、８１％）を得、これを、次のステップで、精製することなく使用した。

【１３２０】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：６４７．９

【１３２１】

上記１，２，４－トリアミノベンゼンを、以前に記載されたように、塩化アクロイル及びＴＥＡでアシル化して、所望のアクリルアミド（１．０５ｇ、８３％）を得た。

【１３２２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：７０１．９

【１３２３】

上記アクリルアミド（１．０５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（４ｍＬ）を添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、混合物を濃縮し、残渣を０．５ＮのＮａＯＨでｐＨ＝８～９に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、水（２０ｍＬ）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－（５－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１５０ｍｇ、２０％）を得た。

【１３２４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ＝８．７９（ｓ，１Ｈ），８．４９－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．５２－６．５５（ｍ，１Ｈ），６．２９－６．２６（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．７４（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．１０－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，６Ｈ）．

【１３２５】

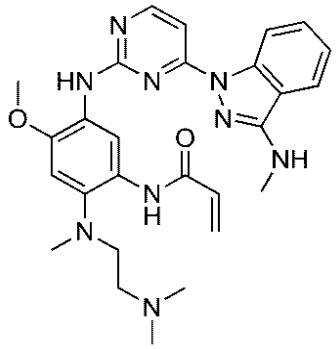
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋：５０１．９．

【１３２６】

実施例２１．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミ

ジン－２－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド。

【化２３１】



１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール及び４－フルオロ－２－メトキシ－５－ニトロアニリンを、以前に記載されたように、ＰＴＳＡを含有するｎ－ペンタノール中で一緒に反応させて、所望のジアリールアミン（４００ｍｇ、２９％）を得た。

【１３２７】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．８１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６８（ｂｒ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｂｒ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），２．９８（ｓ，３Ｈ）．

【１３２８】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋：４０９．８．

【１３２９】

上記のように、Ｎ，Ｎ，Ｎ’－トリメチルエチレン－１，２－ジアミンを用いて、上記ジアリールアミンをフッ化物置換することにより、所望の１，４－ジアミノベンゼンを調製した（４６７ｍｇ、５６％）。

【１３３０】

１ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝８．４８－８．４３（ｍ，２Ｈ），８．２９－８．２６（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｓ，６Ｈ）．

【１３３１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）＋：４９１．９

【１３３２】

１００ｍＬの丸底フラスコに、上記１，４－ジアミノベンゼン（４６７ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、ＤＣＭ（１０ｍＬ）、ＴＥＡ（１２４ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、及びBoc_2O（３３３ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を入れた。混合物を室温で一晩撹拌した。反応をＴＬＣで監視した。完了後、混合物を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）、$NaHCO_3$（３０ｍＬ）、及び食塩水で洗浄した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、所望の３－（Ｎ－Ｂｏｃアミノ）インダゾール（６５０ｍｇ、粗製）を得た。

【１３３３】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　６９１．９

【１３３４】

以前に記載されたように、上記３－（Ｎ－Ｂｏｃアミノ）インダゾールを、エタノール中のＰｄ／Ｃで水素添加して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（４５０ｍｇ）を得、これを、次のステップで、精製することなく使用した。

【１３３５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　６６１．９

【１３３６】

上記１，２，４－トリアミノベンゼンを、以前に記載されたように、塩化アクロイル及びＴＥＡでアシル化して、所望のアクリルアミド（４２０ｍｇ、粗製）を得た。

【１３３７】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　７１５．９

【１３３８】

上記のアクリルアミド（４２０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（５ｍｌ）を０℃で添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応を、ＴＬＣ及びＬＣＭＳで監視した。完了後、混合物を濃縮し、０．５ＮのＮａＯＨでｐＨ＝８～９に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、水（２０ｍＬ）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（４－（３－（メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）アクリルアミド（４ステップで５５ｍｇ、１１％）を得た。

【１３３９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．０９（ｂｒ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４３－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．００（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｂｒ，１Ｈ），６．４６－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１３（ｍ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，６Ｈ）．

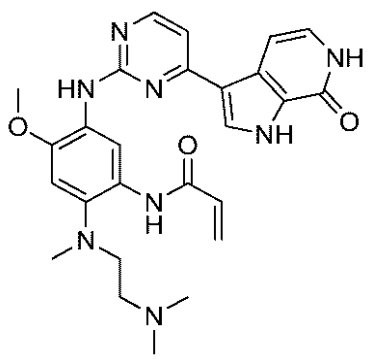
【１３４０】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　５１５．９．

【１３４１】

実施例２２．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド。

【化２３２】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（５１５ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．０当量）のブタン－２－オール（２５ｍＬ）溶液に、２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン（５００．００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．００当量）及びＴｓＯＨ・Ｈ２Ｏ（４３８ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、Ｎ２で３回パージし、１００℃で１４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５ｕ、移動相：［水（１０ｍＭのNH_4HCO_3）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１５％～４５％、１２分）で精製して、所望のジアリールアミン（１１０ｍｇ、２３０ｕｍｏｌ、収率１２％）を黄色固体として得た。

【１３４２】

１Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－ｄ６　δ　１１．１　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．４４　（ｓ，　１Ｈ），　８．２９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１４　（ｄ，　Ｊ　＝　６．８　Ｈｚ，　２Ｈ），　７．７５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２１　（ｄ，　Ｊ　＝　５．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．８９　－　６．８１　（ｍ，　１Ｈ），　６．８０　（ｓ，　１Ｈ），　６．５８　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　０．５Ｈ），　６．４３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４，　０．５Ｈ），　３．９１　（ｓ，　３Ｈ），　３．２６　－　３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８１　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５　－　２．３６　（ｍ，　２Ｈ），　２．１２　（ｓ，　６Ｈ），　２．０８　（ｓ，　３Ｈ）．

【１３４３】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４７９．３　（Ｍ＋Ｈ）＋

【１３４４】

上記ジアリールアミン（１００ｍｇ、２０９ｕｍｏｌ、１．０当量）のアセトン（１０ｍＬ）及びＨ２Ｏ（１．０ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（２４６ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、１８当量）及びＮＨ４Ｃｌ（７８．３ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、７．０当量）を２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、Ｎ２で３回パージし、２５℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１％～３０％、１２分）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（５０ｍｇ、１１１ｕｍｏｌ、収率５３％）を褐色固体として得た。

【１３４５】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４４９．４　（Ｍ＋Ｈ）＋

【１３４６】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（２５ｍｇ、５５．７ｕｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液を、０℃に冷却した。ＴＨＦ（０．１ｍＬ）中のＤＩＥＡ（８．６４ｍｇ、６６．９ｕｍｏｌ、１１．７ｕＬ、１．２当量）、続いて、ＴＨＦ（０．１ｍＬ）中の塩化プロパ－２－エノイル（５．０４ｍｇ、５５．７ｕｍｏｌ、４．５４ｕＬ、１．０当量）を滴加した。混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：５％～２５％、１２分）で精製して、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（２８ｍｇ、５５．７ｕｍｏｌ、純度９６％、収率４８％）を黄色固体として得た。

【１３４７】

^{1}H NMR 400 MHz DMSO−d_6 δ 12.62 (br s, 1H), 11.11 (br s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.92 − 6.84 (m, J = 6.0, 1H), 6.57 (d, J=10.0, 1H), 6.32 (dd, J = 2.0, 17.0 Hz, 1H), 5.81 − 5.72 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.36 − 3.15 (m, 4H), 2.85 − 2.65 (m, 6H), 2.60 (s, 3H).

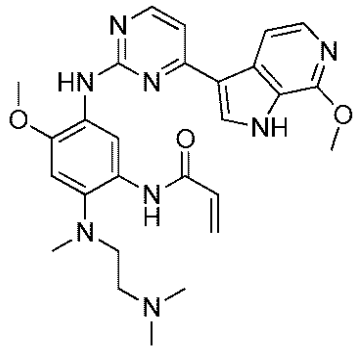
【1348】

ESI−MS (m/z): 503.3 $(M+H)^+$, LCMS (220nm): 96.58%

【1349】

実施例23. N−(2−((2−(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)−4−メトキシ−5−((4−(7−メトキシ−1H−ピロロ[2,3−c]ピリジン−3−イル)ピリミジン−2−イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド。

【化233】



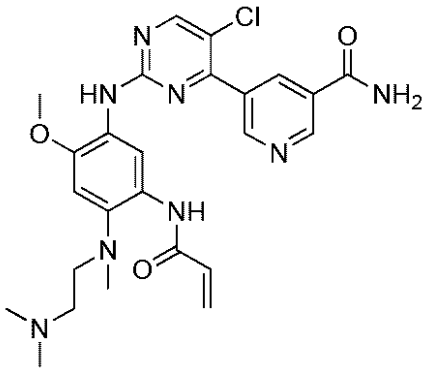
4−(N−(2−(N,N−ジメチルアミノ)エチル)−N−メチルアミノ)−2−メトキシ−5−ニトロアニリン(618mg、2.3mmol、1.2当量)のDMF(10.00mL)溶液に、2−クロロ−4−(7−メトキシピロロ[2,3−c]ピリド−3−イル)ピリミジン(500mg、1.92mmol、1.0当量)、Pd(OAc)$_2$(43.1mg、192umol、0.1当量)、Cs_2CO_3(750mg、2.3mmol、1.2当量)、及びキサントホス(111mg、192umol、0.1当量)を25℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で3回パージし、100℃で14時間撹拌した。LC−MSは、反応が完了したことを示した。反応物を、水(30mL)でクエンチし、EtOAc(30mL×3回)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、残渣を得、これを、分取HPLC(カラム:Phenomenex luna C18 250×50mm×10um、移動相:[水(0.1%のTFA)−ACN]、B%:5%〜35%、20分)で精製して、所望のジアリールアミン(230mg、467umol、収率24%)を褐色固体として得た。

【1350】

^{1}H NMR 400 MHz DMSO−d_6 δ 12.53 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.6 (br s, 1H), 8.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.37 (t, 2H), 2.82 (s, 6H), 2.8

１　（ｓ，　３Ｈ）．
【１３５１】
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４９３．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１３５２】
本出願の他の箇所に記載されているように、上記ジアリールアミンをＺｎ及び$ＮＨ_{4}$Ｃｌで還元することにより、所望の１，２，４－トリアミノベンゼンを褐色固体として調製した（１００ｍｇ、２１６ｕｍｏｌ、５３％収率）。
【１３５３】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$　δ　１２．６０　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．８５　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．５２　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．３３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．８４　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．７３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．３９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０５　（ｓ，　１Ｈ），　４．０１　（ｓ，　３Ｈ），　３．８６　（ｓ，　３Ｈ），　３．３３　（ｍ，　４Ｈ），　２．８４　（ｓ，　６Ｈ），　２．６０　－　２．４８　（ｓ，　３Ｈ）．
【１３５４】
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４６３．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１３５５】
上記１，２，４－トリアミノベンゼン（５０ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（１００．００ｕＬ）中のＤＩＥＡ（２７．９ｍｇ、２１６ｕｍｏｌ、３７．８ｕＬ、２．０当量）を添加した。ＴＨＦ（１００ｕＬ）中の塩化プロパ－２－エノイル（９．７８ｍｇ、１０８ｕｍｏｌ、８．８１ｕＬ、１．０当量）を滴加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。溶媒を濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５　５ｕ、移動相：［水（１０ｍＭの$ＮＨ_{4}ＨＣＯ_{3}$）－ＡＣＮ］、Ｂ％：２５％～５５％、１２分）で精製して、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（７－メトキシ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（８．０ｍｇ、１５．５ｕｍｏｌ、収率７％）を白色固体として得た。
【１３５６】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ　δ　９．１８　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．４３　（ｓ，　１Ｈ），　８．３０　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７９　（ｄ，　Ｊ　＝　６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．６８　（ｄ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．２２　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９６　（ｓ，　１Ｈ），　６．５４　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．０，　１７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．６，　１７．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．７９　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　４．０７　（ｓ，　３Ｈ），　３．９２　（ｓ，　３Ｈ），　３．０５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５　（ｔ，　Ｊ　＝　５．６　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．２９　（ｓ，　６Ｈ）．
【１３５７】
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　５１７．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＬＣＭＳ　（２２０ｎｍ）：　９５．１４％
【１３５８】
実施例２４．５－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）－５－クロロピリミジン－４－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド。

【化２３４】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２．８３ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）溶液に、２，５－ジクロロ－４－（６－（カルボキシメチル）ピリド－３－イル）ピリミジン（３．０ｇ、１０．６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６．８８ｇ、２１ｍｍｏｌ）、キサントホス（１．２２ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（９６７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、１２０℃で１４時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１、R_f＝０．３８）は、反応が完了したことを示した。混合物を２０℃に冷却し、濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～５／１）で精製して、所望のジアリールアミン（２．０ｇ、粗製）を赤色固体として得た。

【１３５９】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　５１６．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１３６０】

上記ジアリールアミン（１．８ｇ、粗製）のアセトン（１００ｍＬ）及びH_2O（１０ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（４．１ｇ、６３ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．３ｇ、２４ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２０℃で１０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣をＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（６８０ｍｇ、収率３６％）を暗赤色固体として得た。

【１３６１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ　δ　９．２７　－　９．２６　（ｍ，　２Ｈ），　８．８９　－　８．８８　（ｍ，　１Ｈ），　８．６４　（ｓ，　１Ｈ），　８．５３　（ｓ，　１Ｈ），　７．１５　（ｓ，　１Ｈ），　４．０１　（ｓ，　６Ｈ），　３．４３　（ｍ，　２Ｈ），　３．４１　－　３．３８　（ｍ，　２Ｈ），　２．９１　（ｓ，　６Ｈ），　２．６９　（ｓ，　３Ｈ）

【１３６２】

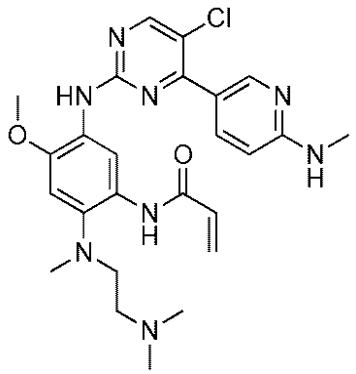
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４８６．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１３６３】

所定の上記１，２，４－トリアミノベンゼン（６３０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）、及びH_2O（２．５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（２０８ｍｇ、５．２ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝５／１、R_f＝０．１）は、反応が完了したことを示した。混合物を、１ＮのＨＣｌでｐＨ＝５に調整し、濃縮して、所望のニコチン酸（１．０ｇ、粗製）を赤色固体として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１３６４】
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４７２．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１３６５】
上記ニコチン酸（１．０ｇ、粗製）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（１７０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３４４ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）、及びＥＤＣＩ（４８７ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２０℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物を濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（中性条件）で精製して、所望のニコチンアミド（３７ｍｇ、収率３．７％）を褐色固体として得た。
【１３６６】
ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　４７１．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.
【１３６７】
上記ニコチンアミド（３２ｍｇ、６８ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中のＤＩＥＡ（１７．６ｍｇ、１３６ｕｍｏｌ、２４ｕＬ）の溶液を、N_2下０℃で添加した。塩化プロパ－２－エノイル（６．２ｍｇ、６８ｕｍｏｌ、５．５ｕＬ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液を徐々に添加した。得られた混合物を、０℃で２０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物を濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮して、残渣を得、これを、０．２％（Ｖ／Ｖ）ＨＣｌ水溶液３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、５－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）－５－クロロピリミジン－４－イル）ニコチンアミドヒドロクロリド（３０ｍｇ、７９％収率、純度１００％、ＨＣｌ）を赤色固体として得た。
【１３６８】
^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ　δ　９．２３　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　９．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．８３　－　８．８２　（ｍ，　１Ｈ），　８．５９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３４　（ｓ，　１Ｈ），　６．９４　（ｓ，　１Ｈ），　６．５５　－　６．４８　（ｍ，　１Ｈ），　６．４４　－　６．４０　（ｍ，　１Ｈ），　５．８５　－　５．８２　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．３０　－　３．２６　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　（ｓ，　６Ｈ），　２．７０　（ｓ，　３Ｈ）
【１３６９】
ＬＣＭＳ　（ｍ／ｚ）　：５２５．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ　（２２０　ｎｍ）：　１００％
【１３７０】
実施例２５．Ｎ－（５－（（５－クロロ－４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２３５】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１．０３ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）溶液に、２，５－ジクロロ－４－（６－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（１．３７ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２．５１ｇ、７．７ｍｍｏｌ）、キサントホス（４４６ｍｇ、７７１ｕｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（３５３ｍｇ、３８６ｕｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、１２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝１０／１、R_f＝０．４３）は、反応が完了したことを示した。混合物を、２０℃に冷却し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～２０／１）で精製して、所望のジアリールアミン（２９０ｍｇ、収率１３％）を赤色固体として得た。

【１３７１】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５８７．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１３７２】

上記ジアリールアミン（２４０ｍｇ、４０９ｕｍｏｌ）のアセトン（２４ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（４８１ｍｇ、７．４ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１５３ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２０℃で５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物を濾過し、濃縮して、アセトンのほとんどを除去し、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１１０ｍｇ、収率４８％）を暗赤色固体として得た。

【１３７３】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５５７．３　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１３７４】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（９０ｍｇ、１６２ｕｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）溶液に、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ、４Ｍ）中のＨＣｌを２０℃で添加した。反応混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン／メタノール＝５／１、R_f＝０．０）は、反応が完了したことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、所望の脱ブロック化ピリジルアミン（９０ｍｇ、収率９３％、ＨＣｌ）を黄色固体として得た。

【１３７５】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５７．２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１３７６】

ＤＩＥＡ（４２ｍｇ、３２４ｕｍｏｌ、５７ｕＬ）のＴＨＦ（２００ｕＬ）溶液を、ＴＨＦ（５００ｕＬ）中の上記アニリン（８０ｍｇ、１６２ｕｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物にN_2下０℃で添加した。０℃で５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（２９ｍｇ、３２４ｕｍｏｌ、２６ｕＬ）のＴＨＦ（２００ｕＬ）溶液を添加した。得られた、混合物を０℃で２０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、約４３％の出発物質及び所望のＭＳを有す

る新しい主要ピークを示した。混合物を０℃でさらに２０分間撹拌し、次に、濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ　３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、Ｎ－（５－（（５－クロロ－４－（６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（４０ｍｇ、収率３９％、純度９９％、ＨＣｌ）を褐色油として得た。

【１３７７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）　δ　８．５９　－　８．４９　（ｍ，４Ｈ），　７．１５　（ｄ，　Ｊ　＝　９．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　６．５８　－　６．５５　（ｍ，　１Ｈ），　６．４７　－　６．４３　（ｍ，　１Ｈ），　５．８６　（ｄ，　Ｊ　＝　１０　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．４６　－　３．３３　（ｍ，　２Ｈ），　３．３１　－　３．２８　（ｍ，　２Ｈ），　３．１２　（ｓ，　３Ｈ），　２．８８　（ｓ，　６Ｈ），　２．７　（ｓ，　３Ｈ）．

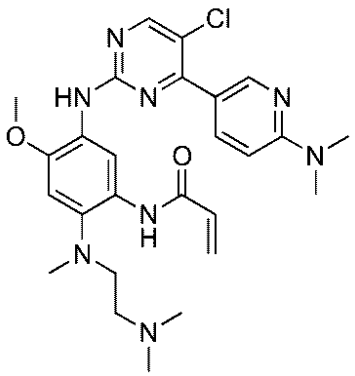
【１３７８】

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ　（２２０　ｎｍ）：９８．５％

【１３７９】

実施例２６．Ｎ－（５－（（５－クロロ－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２３６】



化合物２，５－ジクロロ－４－（６－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（２ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）及び４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）の２－ペンタノール（２０ｍＬ）溶液に、ＴｓＯＨ（１．７ｇ、８．９２ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を１００℃に加熱し、この温度で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－ペンタノールを除去した。残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：２０％～５０％、１２分）で精製した。所望のジアリールアミン（３５０ｍｇ、６９９ｕｍｏｌ、収率９．４％）を褐色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５０１．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１３８０】

上記ジアリールアミン（３００ｍｇ、５９９ｕｍｏｌ）のアセトン（５０ｍＬ）及びH_2O（５ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（２２４ｍｇ、４．１９ｍｍｏｌ）及びＺｎ（７０５ｍｇ、１０．７８ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で添加した。混合物を２５℃で１０分間撹

拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１％～４０％、１２分）で精製した。所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１２０ｍｇ、２０７ｕｍｏｌ、収率３５％、３ＨＣｌ）を褐色固体として得た。

【１３８１】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　４７１．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１３８２】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（１００ｍｇ、１７２ｕｍｏｌ、３ＨＣｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、塩化アクリロイル（１５．６ｍｇ、１７２ｕｍｏｌ）及びＤＩＥＡ（２４．５ｍｇ、１８９．５３ｕｍｏｌ）を、$Ｎ_{2}$下０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＭｅＯＨ］、Ｂ％：２２％～５２％、１２分）で精製して、Ｎ－（５－（（５－クロロ－４－（６－（ジメチルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（４０ｍｇ、６３ｕｍｏｌ、収率３７％）を褐色固体として得た。

【１３８３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ　δ　＝　８．６５－８．６８　（ｍ，　２Ｈ），　８．５５　（ｓ，　１Ｈ），　８．４７－８．４８　（ｄ，　１Ｈ），　７．３５－７．３７　（ｄ，　１Ｈ），　６．９８　（ｓ，　１Ｈ），　６．６６　－　６．７２　（ｍ，　１Ｈ），　６．４２－６．４６　（ｍ，　１Ｈ），　５．８３－５．８６　（ｄ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７－３．５０　（ｍ，　２Ｈ），　３．３９　（ｄ，　６Ｈ），　２．８６　（ｓ，　６Ｈ），　２．７３（ｓ，　３Ｈ）．

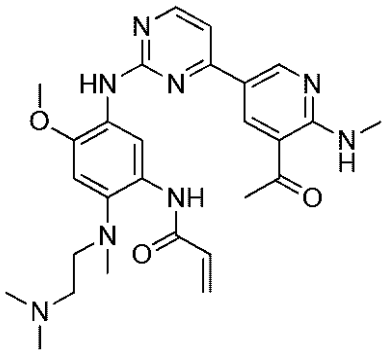
【１３８４】

ＬＣＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５２５．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ　（２２０ｎｍ）：　９８．９８％

【１３８５】

実施例２７．Ｎ－（５－（（４－（５－アセチル－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２３７】



２－クロロ－４－（５－アセチル－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（２．８ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及び中間体２（２．８６ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）溶液に、（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチル－キサンテン－４－イル）－ジフェニル－ホスファン（１．２３ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）、$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$（６．９５ｇ、２１．３ｍｍｏｌ）、及び$Ｐｄ_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（９７６ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を$Ｎ_{2}$下２５℃で添加した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。

ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、濾過し、減圧下で濃縮して、所望のジアリールアミン（６ｇ、粗製）を褐色油として得た。

【１３８６】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４９５．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１３８７】

上記ジアリールアミン（６ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）のH_2O（１ｍＬ）及びアセトン（１０ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（４．２８ｇ、６５．５ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．３６ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０ｘ５０ｍｍ　１０ｕｍ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：５％～３５％、２０分）を精製した。所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１ｇ、１．７３ｍｍｏｌ、収率４７％、ＴＦＡ）を褐色固体として得た。

【１３８８】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　４９５．４　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【１３８９】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（３００ｍｇ、５１８ｕｍｏｌ、ＴＦＡ）及び塩化プロパ－２－エノイル（４２．２ｍｇ、４６７ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（７３．７ｍｇ、５７０ｕｍｏｌ）を、N_2下０℃で添加した。混合物を０℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＭｅＯＨ］、Ｂ％：３５％～５８％、１２分）を精製して、Ｎ－（５－（（４－（５－アセチル－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１２０ｍｇ、２１６ｕｍｏｌ、収率４２％、ＨＣｌ）を褐色固体として得た。

【１３９０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）　δ　＝　９．０７　（ｓ，　１Ｈ），　８．９９　（ｓ，　１Ｈ），　８．３７－８．３８　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　７．４８－７．４９　（ｍ，　１Ｈ），　７．００　（ｓ，　１Ｈ），　６．５４－６．６１　（ｍ，　１Ｈ），　６．４３－６．４７　（ｍ，　１Ｈ），　５．８５－５．８８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８－３．５１　（ｍ，　２Ｈ），　３．３０－３．３２　（ｍ，　２Ｈ），　３．１５　（ｓ，　３Ｈ），　２．８７（ｓ，　６Ｈ），　２．７３（ｓ，　３Ｈ），　２．６６（ｓ，　３Ｈ）．

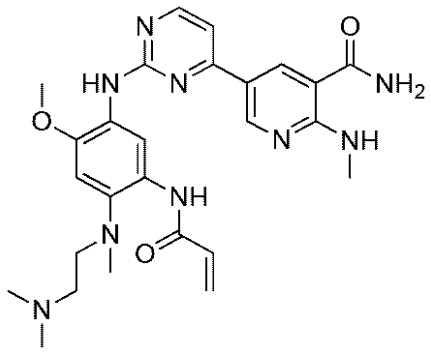
【１３９１】

ＬＣＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５１９．４　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ　（２２０ｎｍ）：　９９．０３％

【１３９２】

実施例２８．５－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチンアミド。

【化２３８】



２－クロロ－４－（５－（カルボキシメチル）－６－（Ｎ－メチルアミノ）ピリド－３－イル）ピリミジン（３ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）及び中間体２（２．８９ｇ、１０．８ｍｍｏｌ）のジオキサン（３０ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（７ｇ、２１．５２ｍｍｏｌ）、（５－ジフェニルホスファニル－９，９－ジメチル－キサンテン－４－イル）－ジフェニル－ホスファン（１．２５ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（９８６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で添加した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、所望のジアリールアミン（７ｇ、粗製）を褐色固体として得た。

【１３９３】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５１１．４ $(M+H)^+$．

【１３９４】

上記ジアリールアミン（６．８ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３５ｍＬ）及びH_2O（３５ｍＬ）溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（４３６ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望のニコチン酸（５ｇ、粗製）を褐色油として得た。

【１３９５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ４９７．３ $(M+H)^+$．

【１３９６】

上記ニコチン酸（４．８ｇ、９．６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（１．５５ｇ、２９ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３．７５ｇ、２９ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５．５１ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望のニコチンアミド（２ｇ、粗製）を黒色固体として得た。

【１３９７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ４９６．３ $(M+H)^+$．

【１３９８】

上記ニコチンアミド（２ｇ、４．０４ｍｍｏｌ）のアセトン（２０ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（４．７６ｇ、７２．７ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１．５１ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）を、N_2下２５℃で添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ Ｃ１８ １００×３０ ５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１％～３０％、１２分）で精製した。所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１ｇ、２．１５ｍｍｏｌ、収率５３％）を褐色固体として得た。

【１３９９】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ４６６．３ $(M+H)^+$．

【１４００】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（８０ｍｇ、１７２ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ

）溶液に、ＤＩＥＡ（２４．４ｍｇ、１８９ｕｍｏｌ）及び塩化プロパ－２－エノイル（１５．６ｍｇ、１７２ｕｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を０℃で２０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＭｅＯＨ］、Ｂ％：２０％～４５％、１２分）を精製して、５－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－（メチルアミノ）ニコチンアミド（１３ｍｇ、２３．４ｕｍｏｌ、収率１４％）を黄色固体として得た。

【１４０１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）　δ　＝　８．９５　（ｓ，　１Ｈ），　８．８２　（ｓ，　１Ｈ），　８．４１－８．４４　（ｍ，　２Ｈ），　７．３７－７．３８　（ｍ，　１Ｈ），　６．９７　（ｓ，　１Ｈ），　６．５４－６．６０　（ｍ，　１Ｈ），　６．４３－６．４７　（ｍ，　１Ｈ），　５．８５－５．８８　（ｍ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．４８－３．４９　（ｍ，　２Ｈ），　３．３３－３．３５　（ｍ，　２Ｈ），　３．１３　（ｓ，　３Ｈ），　２．８６　（ｓ，　６Ｈ），　２．７３（ｓ，　３Ｈ）．

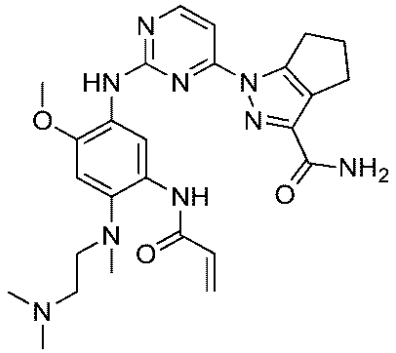
【１４０２】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５２０．４　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ　（２２０ｎｍ）：　９８．９８％

【１４０３】

実施例２９．１－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－カルボキサミド。

【化２３９】



２－クロロ－４－（３－（カルボキシメチル）シクロペンタ［ｃ］ピラゾール－１－イル）ピリミジン（３．００ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）の２－ペンタノール（６０ｍＬ）溶液に、４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２．８９ｇ、１０．７ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（２．２２ｇ、１２．９１ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を１００℃に加熱し、３６時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望のジアリールアミン（５．００ｇ、９．７９ｍｍｏｌ、収率９１％）を褐色固体として得た。

【１４０４】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１１．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４０５】

上記ジアリールアミン（１．２０ｇ、２．３５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）、H_2O（５．００ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（５．００ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（３７６ｍｇ、９．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。約６０％の所望の化合物で、いくつかの新しいピークが観察された。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラ

ムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０／１～１：１）で精製して、所望のピラゾロカルボン酸（７００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、収率６０％）を赤色固体として得た。

【１４０６】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４９７．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４０７】

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の上記ピラゾロカルボン酸（３００ｍｇ、６０４ｕｍｏｌ）、NH_4Cl（６４．６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、４２．３ｕＬ）、ＤＩＥＡ（２３４ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、３１６ｕＬ）、及びＨＡＴＵ（３４４ｍｇ、９０６ｕｍｏｌ）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。５０％の所望の化合物で、いくつかの新しいピークが観察された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、所望のピラゾロカルボキサミド（１．００ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１４０８】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４９６．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４０９】

アセトン（４．００ｍＬ）及びH_2O（４００ｕＬ）中の上記ピラゾロカルボキサミド（１．００ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（２．３８ｇ、３６．３ｍｍｏｌ）、及びNH_4Cl（７５６ｍｇ、１４．１ｍｍｏｌ、４９４ｕＬ）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２５℃で３０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。６０％の所望の化合物で、いくつかの新しいピークが観察された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　２５０×８０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：０％～２８％、２０分）を精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１３０．００ｍｇ、２７９．２４ｕｍｏｌ、収率１１．９２％）を黄色固体として得た。

【１４１０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－d_6）　δ　＝　８．６０－８．５８　（ｍ，　１Ｈ），　８．５０－８．４８　（ｍ，　１Ｈ），　７．６８－７．６６　（ｍ，　１Ｈ），　７．５３－７．５１　（ｍ，　１Ｈ），　７．４３－７．４０　（ｍ，　１Ｈ），　７．２８　（ｄ，　Ｊ＝５．２　ＨＺ，　１Ｈ），　６．９８　（ｓ，　１Ｈ），　３．７９　（ｓ，　３Ｈ），　３．３０　－　３．２７　（ｍ，　４Ｈ），　２．８６－２．８４　（ｍ，　２Ｈ），　２．７８　（ｓ，　６Ｈ），　２．６７　－　２．６３　（ｍ，　２Ｈ），　２．５８　（ｓ，　３Ｈ），　２．４５　－　２．４２　（ｍ，　２　Ｈ）．

【１４１１】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４６６．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４１２】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（４３．０ｍｇ、９２．４ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（５．００ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、N_2で３回パージした。混合物を、N_2雰囲気下で０℃に冷却した後、ＤＩＥＡ（１４ｍｇ、１１１ｕｍｏｌ、１９．３ｕＬ）を滴加した。混合物をこの温度で５分間撹拌し、次に、塩化プロパ－２－エノイル（８．３６ｍｇ、９２．３ｕｍｏｌ、７．５３ｕＬ）を滴加した。得られた混合物を、２５℃に加温し、N_2雰囲気下で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。８０％の所望の化合物で、いくつかの新しいピークが観察された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＭｅＯＨ］、Ｂ％：２０％～５０％、１２分）を精製して、１－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）シクロペンタ［ｃ］ピラゾール－３－カルボキサミド（１３ｍｇ、２

４ｕｍｏｌ、収率２１％、純度９７．８％）を黄色固体として得た。

【１４１３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ＭＨｚ ＭｅＯＤ δ ＝ ８．４７ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．０７ （ｓ，１Ｈ），７．４５ （ｄ，Ｊ＝５．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６ （ｓ，１Ｈ），６．５４ － ６．５０ （ｍ，２Ｈ），５．９１ － ５．８８ （ｍ，１Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．５０ － ３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２５ （ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０８ （ｍ，２Ｈ），２．８６ （ｓ，６Ｈ），２．７８ － ２．７５ （ｍ，２Ｈ），２．７４ （ｓ，３Ｈ），２．５４ － ２．５０ （ｍ，２Ｈ）

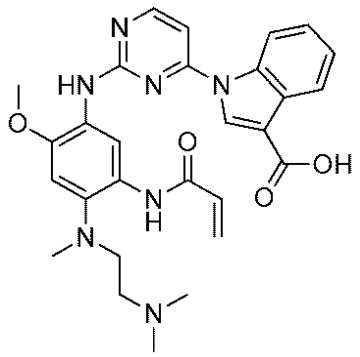
【１４１４】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２０．４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ）：９７．８％

【１４１５】

実施例３０．１－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸。

【化２４０】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（９３３ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）のブタン－２－オール（５０ｍＬ）溶液に、化合物２－クロロ－４－（３－カルボキシメチル）インドール－１－イル）ピリミジン（１ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（７２８ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、Ｒ$_{f}$＝０．４）は、出発物質の約２０％及びより高い極性の１つの新しい主要スポットを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２００：１～５：１）で精製して、所望のジアリールアミン（８００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、収率４４％）を橙色固体として得た。

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５２０．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４１６】

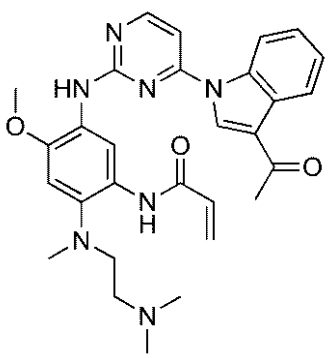
上記ジアリールアミン（８００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）のＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）及びアセトン（１００ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（１．８１ｇ、２７．７ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５７７ｍｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、２０℃で５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの新しいピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（７５０ｍｇ、粗製）を褐色固体として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１４１７】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４９０．４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４１８】
所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（７５０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）及びH_2O（４ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（１８４ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で４８時間撹拌した。ＬＣＭＳは、反応を示さなかった。ＭｅＯＨ（５ｍＬ）を添加し、２０℃でさらに２４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの新しいピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、所望のインドールカルボン酸（１５０ｍｇ、３１５ｕｍｏｌ、収率２１％）を褐色固体として得た。
【１４１９】
ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：４７６．３ $(M+H)^+$.
【１４２０】
上記インドールカルボン酸（１５０ｍｇ、３１５ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を、脱気し、２０℃で、N_2で３回パージした。混合物を０℃に冷却した後、ＤＩＥＡ（４８．９ｍｇ、３７９ｕｍｏｌ、６６．１ｕＬ）のＴＨＦ（１００ｕＬ）溶液を徐々に添加した。５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（２８．６ｍｇ、３１５ｕｍｏｌ、２５．７ｕＬ）のＴＨＦ（１００ｕＬ）溶液を、徐々に添加し、０℃で１５分間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応物を、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（４Ｍ、０．５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ ３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、１－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（１０．１ｍｇ、１７．３ｕｍｏｌ、収率５％、純度９７．０１％）を白色固体として得た。
【１４２１】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ） δ ＝ ８．５９ （ｓ，１Ｈ），８．５１ （ｄ，Ｊ＝５．５ Ｈｚ，１Ｈ），８．４３ （ｄ，Ｊ＝９．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．２２ （ｓ，１Ｈ），８．１９ － ８．１６ （ｍ，１Ｈ），７．２８ － ７．３１ （ｍ，２Ｈ），７．２２－７．２４ （ｄ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９ （ｓ，１Ｈ），６．４５－６．４７ （ｍ，２Ｈ），５．８４－５．８７ （ｄｄ，Ｊ＝５．０，６．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．００ （ｓ，３Ｈ），３．５１ － ３．５３ （ｍ，２Ｈ），３．２７ － ３．３０ （ｍ，２Ｈ），２．８９ （ｓ，６Ｈ），２．７４ （ｓ，３Ｈ）．
【１４２２】
ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：５３０．３ $(M+H)^+$，ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ）：９７．０１％
【１４２３】
実施例３１．Ｎ－（５－（（４－（３－アセチル－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２４１】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（４９４ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）のブタン－２－オール（２５ｍＬ）溶液に、２－クロロ－４－（３－アセチルインドール－１－イル）ピリミジン（５００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（３８５ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１～５：１）で精製して、所望のジアリールアミン（６００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、収率６５％）を赤色固体として得た。

【１４２４】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：５０４．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４２５】

上記ジアリールアミン（４００ｍｇ、７９４ｕｍｏｌ）のH_2O（４ｍＬ）及びアセトン（４０ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（９３５ｍｇ、１４．３ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（２９７ｍｇ、５．５６ｍｍｏｌ）を２０℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２０℃で５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの新しいピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（４００ｍｇ、粗製）を褐色固体として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１４２６】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：４７４．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４２７】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（４００ｍｇ、８４５ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）溶液を、脱気し、２０℃で、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で０℃に冷却した後、ＤＩＰＥＡ（１３１ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１７７ｕＬ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を徐々に添加した。５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（７６．５ｍｇ、８４５ｕｍｏｌ、６８．９ｕＬ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を、徐々に添加し、混合物を０℃で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、残存する２０％の出発物質、かつ所望のＭＳを有する１つの主なピークが検出されたことを示した。反応物を、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（４Ｍ、０．５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ　３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させてＮ－（５－（（４－（３－アセチル－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２５ｍｇ、４１．９ｕｍｏｌ、収率５％、純度９４．５８％、ＨＣｌ）を黄色固体として得た。

【１４２８】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ　δ　＝　８．８１　（ｓ，　１Ｈ），　８．５５　（ｄ，　Ｊ＝６．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３８－８．４１　（ｄ，　Ｊ＝９

．２　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．３２　－　８．３４　（ｍ，　１Ｈ），　８．２６　（ｓ，　１Ｈ），　７．３０　－　７．３２　（ｍ，　３Ｈ），　６．９９　（ｓ，　１Ｈ），　６．４７　（ｓ，　１Ｈ），　６．４６　（ｓ，　１Ｈ），　５．８６　（ｄｄ，　Ｊ＝５．１，　６．６　Ｈｚ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．５１　（ｔ，　Ｊ＝５．７　Ｈｚ，　２Ｈ），　３．２８　（ｂｒ　ｄ，　Ｊ＝５．３　Ｈｚ，　２Ｈ），　２．８８　（ｓ，　６Ｈ），　２．７３　（ｓ，　３Ｈ），　２．６２　（ｓ，　３Ｈ）．

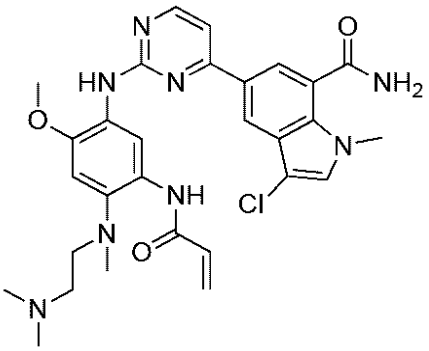
【１４２９】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：５２８．４　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ）：９４．５８％

【１４３０】

実施例３２．５－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－クロロ－１Ｎ－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミドヒドロクロリド。

【化２４２】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（７９８ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）及びメチル－３－クロロ－５－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１－（Ｎ－メチル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキシラート（１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１４０ｍＬ）溶液に、Cs_2CO_3（１．９４ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）、キサントホス（３４４ｍｇ、５９５ｕｍｏｌ）、及び$Pd_2(dba)_3$（２７２ｍｇ、２９７ｕｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2下１００℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１、R_f＝０．４）は、出発物質が完全に消費され、かつ、より低い極性の１つの新しいスポットが検出されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０／１～１０：１）で精製して、所望のジアリールアミン（７００ｍｇ、収率３８％）を赤色油として得た。

【１４３１】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５６８．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４３２】

ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、H_2O（５ｍＬ）、及びＴＨＦ（１０ｍＬ）中の所望のジアリールアミン（６５０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＯＨ（１８２ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を、減圧下で濃縮して、所望のインドールカルボン酸（４５０ｍｇ、粗製）を赤色油として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１４３３】

ＥＳＩ－ＭＳ　（ｍ／ｚ）：　５５４．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４３４】

上記インドールカルボン酸（４００ｍｇ、７２２ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（３８６ｍｇ、７．２２ｍｍｏｌ、２５２ｕＬ）、ＨＡＴＵ（１．１ｇ、

２．８９ｍｍｏｌ）、及びＤＩＥＡ（３７３ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、５０４ｕＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、所望のインドールカルボキサミド（１１０ｍｇ、収率２８％）を褐色固体として得た。

【１４３５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５５３．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４３６】

上記インドールカルボキサミド（２０ｍｇ、３６．２ｕｍｏｌ）のアセトン（２ｍＬ）及びH_2O（２００ｕＬ）溶液に、Ｚｎ（４２．６ｍｇ、６５１ｕｍｏｌ）及びNH_4Cl（１３．５ｍｇ、２５３ｕｍｏｌ、８．８５ｕＬ）を２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、次に、２５℃で５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１８ｍｇ、粗製）を黄色固体として得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１４３７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５２３．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４３８】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（１８ｍｇ、３４．４ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、N_2で３回パージし、次に、N_2雰囲気下で０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（６．６７ｍｇ、５１．６ｕｍｏｌ、９．０１ｕＬ）のＴＨＦ（１００ｕＬ）溶液を、混合物に、０℃で徐々に添加した。５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（３．１１ｍｇ、３４．４ｕｍｏｌ、２．８１ｕＬ）のＴＨＦ（１００ｕＬ）溶液を徐々に添加し、混合物を０℃で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応物を、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（４Ｍ、０．１ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮して残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ ３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、５－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－クロロ－１Ｎ－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミドヒドロクロリド（２．７ｍｇ、収率１４％、純度９９．４７％）を黄色固体として得た。

【１４３９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ） δ ＝ ８．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ２ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．５０ （ｍ， ２Ｈ）， ８．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．１８ （ｓ， １Ｈ）， ７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．３９ （ｓ， １Ｈ）， ６．９９ （ｍ， １Ｈ）， ６．５２ － ６．５５ （ｍ， １Ｈ）， ６．４４－６．４８ （ｍ， １Ｈ）， ５．８８ － ５．８９ （ｄ，Ｊ ＝ ４．０ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．０１ （ｓ， ３Ｈ）， ３．９０ （ｓ， ３Ｈ）， ３．２７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．１３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８８ （ｓ， ６Ｈ）， ２．７３ （ｓ， ３Ｈ）．

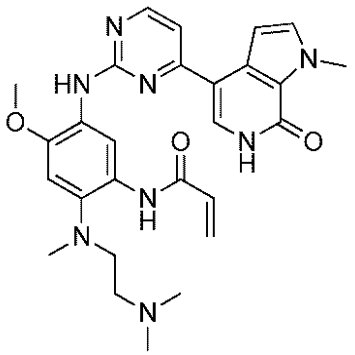
【１４４０】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：５７７．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$， ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ） ９９．４７％．

【１４４１】

実施例３３．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（１Ｎ－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド。

【化２４３】



ジオキサン（８ｍＬ）中の２－クロロ－４－（１，Ｎ－メチル－７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）ピリミジン（４００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（３９２ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（９５１ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、及びキサントホス（１６９ｍｇ、２９２ｕｍｏｌ）の混合物に、$Pd_2(dba)_3$（１３３．７０ｍｇ、１４６ｕｍｏｌ）を、N_2下２５℃で添加した。混合物を、２５℃で３０分間撹拌し、次に、１００℃に加熱し、５時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ２５０×５０ｍｍ、１０ｕｍ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１２％～４２％、２０分）で精製して、所望のジアリールアミン（１８０ｍｇ、３５５ｕｍｏｌ、収率２４％）を赤色油として得た。

【１４４２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．２１（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．４５（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．２７（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝１６．４ Ｈｚ，５Ｈ），４．２０－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．２６（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，２Ｈ），２．２８（ｓ，６Ｈ）．

【１４４３】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１４４４】

アセトン（２ｍＬ）及びH_2O（２００ｕＬ）中の上記ジアリールアミン（２００ｍｇ、３９５ｕｍｏｌ）の混合物に、Ｚｎ（４６５ｍｇ、７．１１ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１４８ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、９６．６ｕＬ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（２００ｍｇ、粗製）を赤色油として得た。

【１４４５】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１４４６】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の上記１，２，４－トリアミノベンゼン（７５ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ）の混合物に、ＬｉＣｌ（２０ｍｇ、４７２．１１ｕｍｏｌ、９．６７ｕＬ）及び$TsOH \cdot H_2O$（８９．８ｍｇ、４７２ｕｍｏｌ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を、１２０℃に加熱し、０．５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮して、所望のピロロピリドン（９０ｍｇ、粗製）を黒色固体として得た。

【１４４７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：４６３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４４８】

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の上記ピロロピリドン（７０ｍｇ、１５１ｕｍｏｌ）及び塩化プロパ－２－エノイル（１３．７ｍｇ、１５１ｕｍｏｌ、１２．３４ｕＬ）の混合物に、ＤＩＥＡ（７８．２ｍｇ、６０５ｕｍｏｌ、１０６ｕＬ）をN_2下２５℃で添加した。混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ ５ｕ、移動相：［水（０．２２５％のＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１５％～３０％、１２分）を精製して、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（１Ｎ－メチル－７－オキソ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（１０ｍｇ、１９．２ｕｍｏｌ、収率１３％、純度９９％）を得た。

【１４４９】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ３） δ ＝ ９．７６ － ９．５７ （ｍ，１Ｈ），９．３２ － ９．１６ （ｍ，１Ｈ），９．１１ － ９．０１ （ｍ，１Ｈ），８．９８ － ８．８８ （ｍ，１Ｈ），８．３３ － ８．１２ （ｍ，１Ｈ），６．７０ － ６．６６ （ｍ，２Ｈ），６．７０ － ６．６６ （ｍ，１Ｈ），６．６１ － ６．６０ （ｍ，１Ｈ），６．５１ － ６．４８ （ｍ，１Ｈ），５．８０ － ５．７６ （ｍ，１Ｈ），４．２０ （ｓ，３Ｈ），３．９３ （ｓ，３Ｈ），３．４１ － ３．３３ （ｍ，２Ｈ），３．２６ － ３．１６ （ｍ，２Ｈ），２．８８ （ｓ，６Ｈ），２．７６ （ｓ，３Ｈ）．

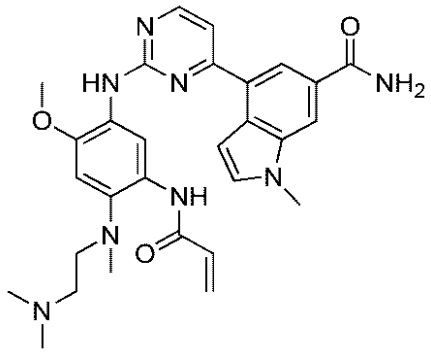
【１４５０】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：５１７．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，ＨＰＬＣ （２２０ｎｍ）：９９．０１％

【１４５１】

実施例３４．４－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｎ－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミドヒドロクロリド。

【化２４４】



ジオキサン（３０ｍＬ）中の４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（１．０７ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）、２－クロロ－４－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン（１．２ｇ、３．９８ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２．５９ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）の混合物に、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（３６４ｍｇ、３９８ｕｍｏｌ）及びキサントホス（４６０ｍｇ、７９６ｕｍｏｌ）を、N_2下２５℃で一度に添加した。混合物を、１００℃に加熱し、４時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１、R_f＝０．４）は、出発物質が完全に消費され、かつ、１つの新しいスポットが形成されたことを示した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～３０／１）で精製して、所望のジアリールアミン（１．２７ｇ、収率６０％）を褐色固体として得た。

【１４５２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ＝ ９．２２ （ｓ， １Ｈ）， ８．５６ （ｄ， Ｊ ＝ ５．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３４ （ｄ， Ｊ＝５．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．２３ （ｓ， １Ｈ）， ７．６８ （ｓ， １Ｈ）， ７．３７－７．３５ （ｍ， １Ｈ）， ７．３２ （ｄ， Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．１４ （ｄ， Ｊ＝２．４ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．６９ （ｓ， １Ｈ）， ４．００ （ｓ， ３Ｈ）， ３．９６ （ｓ， ３Ｈ）， ３．９４ （ｓ， ３Ｈ）， ３．２７ － ３．２４ （ｍ， ２Ｈ）， ２．８８ （ｓ， ３Ｈ）， ２．５６－２．５３ （ｍ， ２Ｈ）， ２．２７ （ｓ， ６Ｈ）．

【１４５３】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）： ５３４．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４５４】

Ｈ$_{2}$Ｏ（７ｍＬ）、ＴＨＦ（７ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の上記ジアリールアミン（１．４ｇ、２．６２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮａＯＨ（４１９ｍｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に溶解させ、濾過した。濾液を真空下で濃縮して、所望のインドールカルボン酸（１ｇ、収率７３％）を赤色固体として得た。

【１４５５】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：５２０．４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４５６】

上記インドールカルボン酸（５００ｍｇ、９６２ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（３６９ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２６０ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{3}$．Ｈ$_{2}$Ｏ（５０６ｍｇ、１４．４ｍｍｏｌ、５５６ｕＬ）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、所望のインドールカルボキサミド（４５０ｍｇ、粗製）を赤色固体として得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【１４５７】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：５１９．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４５８】

アセトン（４５ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（４．５ｍＬ）中の所望のインドールカルボキサミド（４５０ｍｇ、８６８ｕｍｏｌ）の混合物に、Ｚｎ（１．０２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（３２５ｍｇ、６．０７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、２５℃で１０分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（４６ｍｇ、収率１０％）を黄色固体として得た。

【１４５９】

ＥＳＩ－ＭＳ （ｍ／ｚ）：４８９．４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４６０】

ＴＨＦ（１ｍＬ）中の上記１，２，４－トリアミノベンゼン（４６ｍｇ、９４．２ｕｍｏｌ）の混合物を、脱気し、２０℃でＮ$_{2}$で３回パージし、次に、Ｎ$_{2}$雰囲気下で０℃に冷却した。ＤＩＥＡ（１４．６ｍｇ、１１３ｕｍｏｌ、１９．７ｕＬ）のＴＨＦ（１００ｕＬ）溶液を、混合物に０℃で徐々に添加した。５分間撹拌した後、塩化アクリロイル（

８．５２ｍｇ、９４．２ｕｍｏｌ、７．６８ｕＬ）のＴＨＦ（１００ｕＬ）溶液を徐々に添加し、０℃で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳ及びＨＰＬＣは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物をＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（４Ｍ、０．５ｍＬ）でクエンチし、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ　３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、４－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｎ－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミドヒドロクロリド（１２．６ｍｇ、収率２４％、純度９５．５３％）を黄色固体として得た。

【１４６１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）　δ　＝　８．４９　（ｄ，　Ｊ　＝　５．７　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４１　（ｓ，　１Ｈ），　８．３６　（ｓ，　１Ｈ），　８．２２　－　８．２４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５５　（ｄ，　Ｊ　＝　５．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４６　（ｄ，　Ｊ　＝　３．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．０９　－　７．１２　（ｍ，　１Ｈ），　６．９８　（ｓ，　１Ｈ），　６．４７　－　６．５７　（ｍ，　２Ｈ），　５．８６－５．８８　（ｍ，　１Ｈ），　４．００　（ｓ，　３Ｈ），　３．９４　（ｓ，　３Ｈ），　３．４７　－　３．５４　（ｍ，　２Ｈ），　３．２３　－　３．３０　（ｍ，　２Ｈ），　２．８７　（ｓ，　６Ｈ），　２．７４　（ｓ，　３Ｈ）．

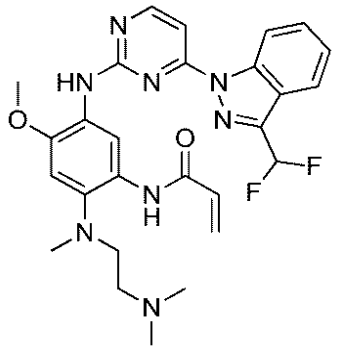
【１４６２】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５４３．３　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ）：９５．５３％

【１４６３】

実施例３５．Ｎ－（５－（（４－（３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミドヒドロクロリド。

【化２４５】



４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２８６．８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の２－ペンタノール（３ｍＬ）溶液に、２－クロロ－（４－３－（ジフルオロメチル）インダゾール－１－イル）ピリミジン（３００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）及びＴｓＯＨ・Ｈ２Ｏ（２２３．７ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を、１００℃に加熱し、３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得、これを、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）で精製して、所望のジアリールアミン（２９０ｍｇ、５６５．８ｕｍｏｌ、収率５３％）を褐色固体として得た。

【１４６４】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）　δ　＝　８．７３　－　８．６３　（ｍ，　２Ｈ），　８．５０　－　８．４５　（ｍ，　１Ｈ），　７．９８　－　７．９０　（ｍ，　１Ｈ），　７．６２　－　７．５４　（ｍ，　１Ｈ），　７．５３　－　７．

４９（ｍ，１Ｈ），７．４６－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．０２（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．４１（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｓ，６Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ）．

【１４６５】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５１３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４６６】

上記ジアリールアミン（１５０ｍｇ、２９２．７ｕｍｏｌ）のアセトン（１５ｍＬ）及びH_2O（１．５ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（３４４．５ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ）及びNH_4Cl（１０９．６ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、７１．６３ｕＬ）を２５℃で添加した。反応混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２５℃で５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応混合物を濾過し、アセトン（１０ｍｌ×３）で洗浄した。濾液を真空で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（９０ｍｇ、１８６．５ｕｍｏｌ、収率６４％）を褐色固体として得た。

【１４６７】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：４８３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４６８】

ＴＨＦ（４．５ｍＬ）中の上記１，２，４－トリアミノベンゼン（９０ｍｇ、１８６．５ｕｍｏｌ）の混合物を、脱気し、２５℃で、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で０℃に冷却した後、ＤＩＥＡ（２８．９ｍｇ、２２３．８ｕｍｏｌ、３９．１ｕＬ）のＴＨＦ（２００ｕＬ）溶液を徐々に添加した。５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（１６．９ｍｇ、１８６．５ｕｍｏｌ、１５．２ｕＬ）のＴＨＦ（２００ｕＬ）溶液を、０℃で徐々に添加し、N_2雰囲気下で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、２５℃で、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（０．４Ｍ）（１ｍＬ）でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ、ＭｅＯＨ）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ　３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、Ｎ－（５－（（４－（３－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミドヒドロクロリド（３５ｍｇ、６１．１ｕｍｏｌ、収率３３％、ＨＣｌ）を黄色固体として得た。

【１４６９】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）δ＝８．７４－８．６７（ｍ，１Ｈ），８．５３－８．４２（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．００（ｍ，２Ｈ），６．５３－６．４５（ｍ，２Ｈ），５．９１－５．８３（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｓ，６Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ）．

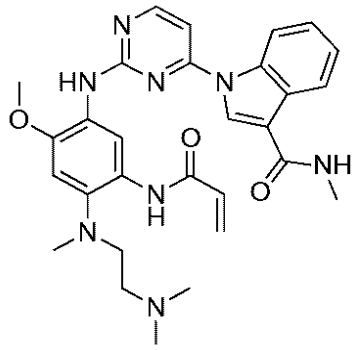
【１４７０】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：５３７．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ）：９９．２５％

【１４７１】

実施例３６．Ｎ－メチル１－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミドヒドロクロリド。

【化２４６】



メチル１Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキシラート（３ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）の２－ペンタノール（５０ｍＬ）溶液に、４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（２．８ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）及びＰＴＳＡ（２．１６ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を、１００℃に加熱し、３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。混合物を濾過し、真空で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＨＣｌ条件）で精製して、所望のジアリールアミン（２．２ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、収率４１％）を赤色固体として得た。

【１４７２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ＝ ９．０５ （ｓ，１Ｈ），８．５６ － ８．４９ （ｍ，２Ｈ），８．２９ － ８．２２ （ｍ，２Ｈ），７．６０ （ｓ，１Ｈ），７．４２ － ７．３４ （ｍ，２Ｈ），７．００ （ｄ，Ｊ ＝ ５．５ Ｈｚ，１Ｈ），６．７０ （ｓ，１Ｈ），４．０５ － ３．９３ （ｍ，６Ｈ），３．３０ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．８９ （ｓ，３Ｈ），２．５９ （ｔ，Ｊ ＝ ７．０ Ｈｚ，２Ｈ），２．３４ － ２．２５ （ｍ，６Ｈ）．

【１４７３】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ５２０．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１４７４】

上記ジアリールアミン（１ｇ、１．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ（２３０．４ｍｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応物の８０％がまだ残っていることを示した。ＮａＯＨ（１５３．６ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で２４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応物の４０％がまだ残っていることを示した。より多くのＮａＯＨ（１５３．６ｍｇ、３．８４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を、さらに２４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、０℃で、ＨＣｌ（０．１Ｍ／ｍｌ）でｐＨ＝６にクエンチし、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（２５ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、所望のインドールカルボン酸（８００ｍｇ、粗製）を赤色固体として得た。

【１４７５】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ５０６．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

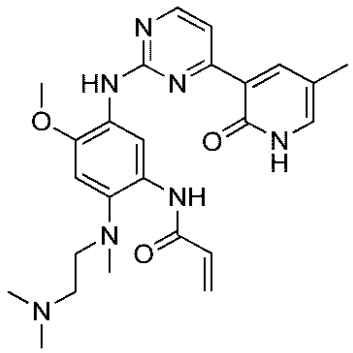
【１４７６】

上記インドールカルボン酸（３００ｍｇ、５９３．５ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、メタンアミン（２Ｍ、８９０ｕＬ）、ＤＩＥＡ（２３０．１ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、３１０．９ｕＬ）、ＨＯＢｔ（１２０．３ｍｇ、８９０．２ｕｍｏｌ）、及びＥＤＣＩ（１７０．７ｍｇ、８９０．２ｕｍｏｌ）を０℃で添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応物を、０℃で、Ｈ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）でクエンチし、ＥＡ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濃縮して

、所望のインドールカルボキサミド（３４０ｍｇ、粗製）を赤色油として得た。
【１４７７】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ） δ ＝ ８．７５ （ｓ， １Ｈ），８．４７ － ８．４０ （ｍ， ２Ｈ），８．２９ － ８．１２ （ｍ， ２Ｈ），７．２８ （ｂｒ． ｓ．， ２Ｈ），７．１１ － ７．０４ （ｍ， １Ｈ），６．７８ （ｓ， １Ｈ），３．９７ （ｓ， ３Ｈ），３．３０ － ３．２４ （ｍ， ２Ｈ），２．９７ （ｓ， ３Ｈ），２．８８ （ｓ， ３Ｈ），２．６３ （ｂｒ． ｓ， ２Ｈ），２．２９ （ｓ， ６Ｈ）．
【１４７８】
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ５１９．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１４７９】
上記インドールカルボキサミド（２９０ｍｇ、５５９．２ｕｍｏｌ）のアセトン（３ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（３００ｕＬ）溶液に、Ｚｎ（６５８．２ｍｇ、１０．１ｍｍｏｌ）及びＮＨ$_{4}$Ｃｌ（２０９．４ｍｇ、３．９１ｍｍｏｌ、１３６．９ｕＬ）を２５℃で添加した。混合物を、脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、２５℃で５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、反応が完了したことを示した。反応混合物を濾過し、アセトン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１００ｍｇ、２０４．７ｕｍｏｌ、収率３７％）を褐色固体として得た。
【１４８０】
ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ４８９．３ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【１４８１】
上記１，２，４－トリアミノベンゼン（１００ｍｇ、２０４．７ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で０℃に冷却し、次に、ＤＩＰＥＡ（２６．５ｍｇ、２０４．７ｕｍｏｌ、３５．７ｕＬ）のＴＨＦ（２００ｕＬ）溶液を徐々に添加した。５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（１８．５ｍｇ、２０４．７ｕｍｏｌ、１６．７ｕＬ）のＴＨＦ（２００ｕＬ）溶液を、徐々に添加し、１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、所望の生成物が形成されたことを示した。反応物を、２５℃で、ＨＣｌ（ｇ）／ＥＡ（０．４Ｍ）（１ｍＬ）でクエンチし、濾過し、真空下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ、ＭｅＯＨ）で精製した。適切な画分を収集し、真空下で濃縮した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）水性ＨＣｌ ３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、Ｎ－メチル１－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミドヒドロクロリド（１０ｍｇ、１６．９ｕｍｏｌ、収率８．２７％、純度９８％）を黄色固体として得た。
【１４８２】
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＭｅＯＤ） δ ＝ ８．５２ － ８．４８ （ｍ， ２Ｈ），８．４５ － ８．３９ （ｍ， １Ｈ），８．２８ － ８．２５ （ｍ， １Ｈ），８．１９ － ８．１４ （ｍ， １Ｈ），７．３２ － ７．２６ （ｍ， ２Ｈ），７．１８ － ７．１４ （ｍ， １Ｈ），７．００ （ｓ， １Ｈ），６．４８－６．４２ （ｍ， ２Ｈ），５．８８ － ５．８４ （ｍ， １Ｈ），３．９９ （ｓ， ３Ｈ），３．５３ － ３．４８ （ｍ， ２Ｈ），３．４１ － ３．３５ （ｍ， ２Ｈ），２．９６ （ｓ， ３Ｈ），２．８８ （ｓ， ６Ｈ），２．７４ （ｓ， ３Ｈ）．
【１４８３】
ＥＳＩ－ＭＳ： ｍ／ｚ ５４３．２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ） ９８．５５％
【１４８４】
実施例３７．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－

メトキシ－５－（（４－（５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド。

【化２４７】



ジオキサン（４０ｍＬ）中の４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（６０５ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、２－クロロ－４－（１，Ｎ－メトキシメチル）５－メチルピリド－３－イル）ピリミジン（６００ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１．４７ｇ、４．５２ｍｍｏｌ）、キサントホス（２６１ｍｇ、４５２ｕｍｏｌ）、（１Ｅ，４Ｅ）－１，５－ジフェニルペンター１，４－ジエン－３－オン、及びパラジウム（２０７ｍｇ、２２６ｕｍｏｌ）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージした。反応混合物を、１００℃に加熱し、N_2雰囲気下で３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。いくつかの新しいピークが観察され、４０％の所望の化合物が検出された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、所望の粗ジアリールアミン（３．００ｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、さらに精製することなく使用した。

【１４８５】

ＥＳＩ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４９８．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１４８６】

ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）及びH_2O（３．００ｍＬ）中の上記ジアリールアミン（３．００ｇ、６．０３ｍｍｏｌ）、Ｚｎ（３．５５ｇ、５４．３ｍｍｏｌ）、及びNH_4Cl（１．９４ｇ、３６．２ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、２５℃で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、いくつかの新しいピークを有する２％の出発物質及び７０％の所望の化合物を示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０／１～１０：１）で精製して、所望の１，２，４－トリアミノベンゼン（１．３０ｇ、２．７８ｍｍｏｌ、収率４６．１％）を黄色固体として得た。

【１４８７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ）　δ　＝　８．７４　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．５１　－　８．４９　（ｍ，　２Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．７０　（ｍ，　１Ｈ），　７．１９　（ｓ，　１Ｈ），　５．４０　（ｓ，　２Ｈ），　４．００　（ｓ，　３Ｈ），　３．５９　（ｓ，　３Ｈ），　３．４１－３．３９　（ｍ，　２Ｈ），　３．３５　（ｓ，　６Ｈ），　３．２５－３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　２．８５　（ｓ，　３Ｈ），　２．２６　（ｓ，　３Ｈ）．

【１４８８】

ＥＳＩ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８．３　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１４８９】

ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（３．００ｍＬ）中の上記１，２，４－トリアミノベンゼン（１０ｍｇ、２１．４ｕｍｏｌ）の混合物を、脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下２５℃で２４時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１

８　２５０×５０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１％～２０％、２０分）精製して、所望のピリドン（５０ｍｇ、１１８ｕｍｏｌ、収率２１％）を黄色固体として得た。

【１４９０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ　ＭｅＯＤ－ｄ$_{6}$）　δ　＝　８．５３　－　８．４７　（ｍ，　３Ｈ），　７．９３　（ｄ，　Ｊ＝５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．４８　（ｄ，　Ｊ＝１．５　Ｈｚ，　１Ｈ），　７．１２　（ｓ，　１Ｈ），　３．９９　（ｓ，　３Ｈ），　３．４０　－　３．３２　（ｍ，　４Ｈ），　２．９１　（ｓ，　６Ｈ），　２．７１　（ｓ，　３Ｈ），　２．２５　（ｓ，　３Ｈ）．

【１４９１】

ＥＳＩ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【１４９２】

上記ピリドン（４０ｍｇ、９４．５ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（４．００ｍＬ）溶液を、脱気し、２５℃で、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で０℃に冷却し、ＤＩＥＡ（１４．７ｍｇ、１１３ｕｍｏｌ、１９．８ｕＬ）を滴加した。混合物を、この温度で５分間撹拌した後、塩化プロパ－２－エノイル（８．５５ｍｇ、９４．５ｕｍｏｌ、７．７０ｕＬ）を滴加した。得られた混合物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下２５℃で１５分間撹拌した。ＬＣ－ＭＳは、出発物質が完全に消費されたことを示した。いくつかの新しいピークが観察され、８０％の所望の化合物が検出された。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これを、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１００×３０　５ｕ、移動相：［水（０．１％のＴＦＡ）－ＭｅＯＨ］、Ｂ％：２０％～４５％、１２分）で精製した。所望の画分を３０℃で濃縮して、低沸点溶媒を除去した。残渣を０．２％（Ｖ／Ｖ）のＨＣｌ（水溶液）３０ｍｌで処理し、凍結乾燥させて、Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシ－５－（（４－（５－メチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド（７．００ｍｇ、１２．６ｕｍｏｌ、収率１１％、純度８６．１％）として赤色固体を得た。

【１４９３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００ＭＨｚ　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）　δ　＝　９．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．９０　（ｓ，　１Ｈ），　８．６１　（ｄ，　Ｊ　＝　２．４　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．４７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．３　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．１７　（ｄ，　Ｊ　＝　５．１　Ｈｚ，　１Ｈ），　８．０６　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　７．４４　（ｓ，　１Ｈ），　７．０１　（ｓ，　１Ｈ），　６．６７　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　１７．０　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．３０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１．９，　１６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　５．８２　－　５．７４　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　３．２６　（ｂｒ　ｓ，　４Ｈ），　２．８０　（ｄ，　Ｊ　＝　３．７　Ｈｚ，　６Ｈ），　２．６０　（ｓ，　３Ｈ），　２．５７　－　２．５２　（ｍ，　３Ｈ），　２．１１　（ｓ，　３Ｈ）

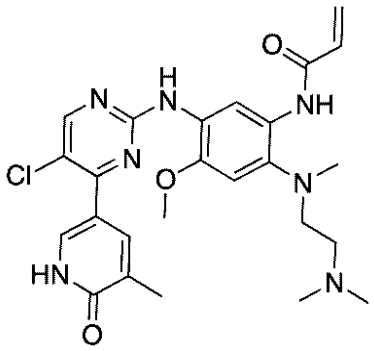
【１４９４】

ＥＳＩ－ＭＳ：　ｍ／ｚ　４７８．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$，　ＨＰＬＣ（２２０ｎｍ）：　８６．１％

【１４９５】

実施例３８．Ｎ－（５－（（５－クロロ－４－（３－メチル－２－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２４８】



２，５－ジクロロ－４－（５－メチル－６－（メトキシメトキシ）－ピリド－３－イル）ピリミジン（３．０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（６０ｍＬ）溶液に、４－（Ｎ－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－２－メトキシ－５－ニトロアニリン（３．２２ｇ、１２．０ｍｍｏｌ、１．２０当量）及びCs_2CO_3（６．５１ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、２．００当量）を添加した。懸濁液を、真空下で脱気し、N_2で数回パージした。キサントホス（１．１６ｇ、２．００ｍｍｏｌ、０．２０当量）及び$Pd_2(dba)_3$（９１５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、０．１０当量）を添加し、混合物をN_2で数回パージした。反応混合物を１００℃に加熱し、N_2下で６時間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１６１が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物を、セライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１／０～１０：１）で精製した。所望のジアリールアミン（２．０ｇ、収率３８％）を赤色固体として得た。

【１４９６】

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ ＣＤＣｌ$_3$） δ ＝ ９．２２ （ｓ，１Ｈ），８．７７ （ｓ，１Ｈ），８．４５ （ｓ，１Ｈ），８．１７ （ｓ，１Ｈ），７．６３ （ｓ，１Ｈ），６．６７ （ｓ，１Ｈ），５．６５ （ｓ，２Ｈ），３．９８ （ｓ，３Ｈ），３．５８ （ｓ，３Ｈ），３．２８ （ｂｒ ｄ，Ｊ ＝ ７．３ Ｈｚ，２Ｈ），２．８９ （ｓ，３Ｈ），２．５７ （ｔ，Ｊ ＝ ６．９ Ｈｚ，２Ｈ），２．３９ （ｓ，３Ｈ），２．２７ （ｓ，６Ｈ）

【１４９７】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ５３２．０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１４９８】

上記ジアリールアミン（１．５ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）溶液に、Ｚｎ（３．３２ｇ、５０．７ｍｍｏｌ、１８．０当量）及びNH_4Cl（９０５ｍｇ、１６．９ｍｍｏｌ、６．００当量）を添加した。反応混合物をN_2下２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣは、化合物１６２が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたことを示した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得、これを分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製した。所望の１，２，４－トリアミノベンゼン３（４００ｍｇ、収率２８％）を褐色固体として得た。

【１４９９】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ５０２．２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１５００】

上記１，２，４－トリアミノベンゼン（４００ｍｇ、７９７ｕｍｏｌ、１．００当量）のＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ＭｅＯＨ（４Ｍ、４．００ｍＬ、２０．０８当量）を添加した。反応混合物をN_2下２０℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳは、化合物１６３が完全に消費され、かつ、所望のＭＳを有する１つの主要ピークが検出されたこと

を示した。反応混合物を真空下で濃縮して、所望のピリドン（３００ｍｇ、収率８２％）を黄色固体として得た。

【１５０１】

ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）：　４５８．２　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【１５０２】

上記ピリドン（３００ｍｇ、６５５ｕｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（１０．０ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（１６９ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、２．００当量）を０℃で添加した。塩化プロパ－２－エノイル（７１．１ｍｇ、７８６ｕｍｏｌ、１．２０当量）を滴加し、得られた混合物を、N_2下２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣは、いくつかの新しいピークを有する５％の化合物１６４及び６０％の所望の化合物を示した。ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）を、反応溶液に添加し、混合物を、真空下で濃縮した。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、Ｎ－（５－（（５－クロロ－４－（３－メチル－２－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（８３ｍｇ、収率２４％、純度９５．０４％）を黄色固体として得た。

【１５０３】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（４００　ＭＨｚ　ＣＤＣｌ$_3$）　δ　＝　９．５９　（ｓ，　１Ｈ），　９．０８　（ｓ，　１Ｈ），　８．７３　（ｂｒ　ｓ，　１Ｈ），　８．４２　（ｓ，　２Ｈ），　７．７９　（ｓ，　１Ｈ），　６．９０　（ｄｄ，　Ｊ　＝　１０．１，　１６．９　Ｈｚ，　１Ｈ），　６．７３　（ｓ，　１Ｈ），　６．５３　－　６．４０　（ｍ，　１Ｈ），　５．８１　－　５．７０　（ｍ，　１Ｈ），　３．９０　（ｓ，　３Ｈ），　３．３０　－　３．２３　（ｍ，　２Ｈ），　３．１６－３．１４　（ｍ，　２Ｈ），　２．８４　（ｓ，　６Ｈ），　２．６４　（ｓ，　３Ｈ），　２．２９　（ｓ，　３Ｈ）．

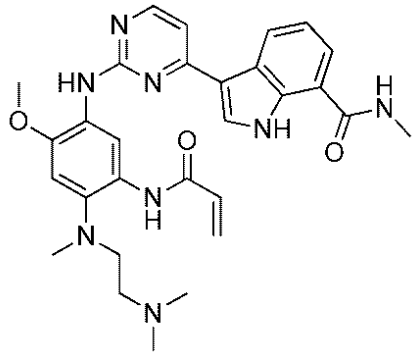
【１５０４】

ＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ$^{+}$　＝５１２．３），　ＨＰＬＣ：　９８．４６％

【１５０５】

実施例３９．Ｎ－メチル３－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド。

【化２４９】



化合物２－クロロ－４－（７－（カルボキサミド）インドール－３－イル）ピリミジン（８００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（８００ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１当量）の２－ペンタノール（８ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（５８４ｍｇ、３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２～３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、Ｎ－メチル３－（２－（（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド４（７０ｍｇ、４．７

%）をオフホワイト固体として得た。

【１５０６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）：δ１１．７０（ｂｒ，１Ｈ），１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．５７－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．４５－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．２２－６．１７（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．８５（ｍ，５Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

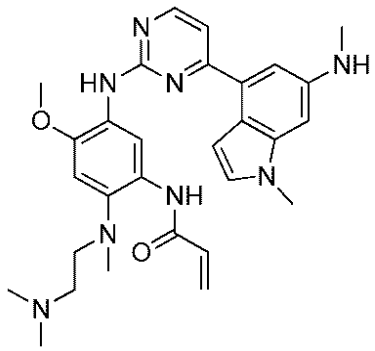
【１５０７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５４２．８，ＨＰＬＣ：９６．５％．

【１５０８】

実施例４０．Ｎ－（５－（４－（１－メチル－６－（メチルアミノ）－１Ｈ－インドール－４－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５０】



２－クロロ－４－（６－（Ｎ－メチルアミノ）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン（５４４ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（５２６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、０．９当量）、Cs_2CO_3（１．３ｇ、４ｍｍｏｌ、２．０当量）、$Pd(PPh_3)_4$（１８３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びキサントホス（２３１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。次に、混合物を、窒素で１０分間バブリングし、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で希釈し、セライトに通して濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（１－メチル－６－（メチルアミノ）－１Ｈ－インドール－４－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（８０ｍｇ、８％）を得た。

【１５０９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．２４（ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｓ，１Ｈ），６．４８－６．３９（ｍ，１Ｈ），６．２８－６．２３（ｍ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｓ，

３Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），２．８８－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，６Ｈ）．

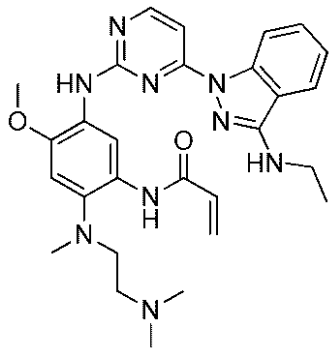
【１５１０】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２８．８．ＨＰＬＣ：９６．９％．

【１５１１】

実施例４１．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（４－（３－（エチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５１】



化合物３－（Ｎ－エチルアミノ）－１－（２－クロロピリミジン－４－イル）インダゾール（３５０ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（４４１ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－ペンタノール（６ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（２６８ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１．１ｅｑ）を添加した。反応物を１１０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（４－（３－（エチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（５２ｍｇ、７．７％）を得た。

【１５１２】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．０８（ｂｒ，１Ｈ），８．５３（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．３７（ｍ，２Ｈ），８．２５（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．８４－６．８３（ｍ，１Ｈ），６．４５－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．６９（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

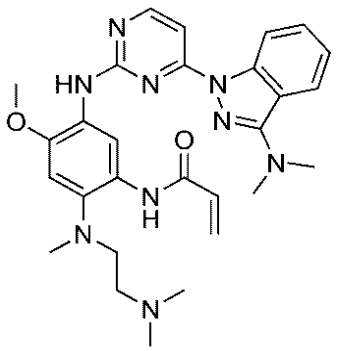
【１５１３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２９．８．ＨＰＬＣ：９８．６％．

【１５１４】

実施例４２．Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５２】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、化合物１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（５３５ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ）、２－ペンタノール（５ｍＬ）、及びＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（３８０ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を入れた。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を、室温に冷却し、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１０ｍＬ）で希釈した。有機層を、分離させ、水層を、ＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ×２）及び食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（６３ｍｇ、７％）を得た。

【１５１５】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．１０（ｓ，１Ｈ），８．５４－８．５１（ｍ，３Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝５．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．４５－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝９．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．１６（ｓ，６Ｈ），２．９３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ）．

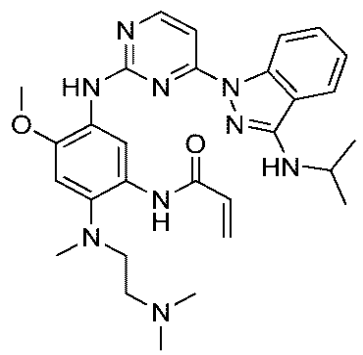
【１５１６】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５２９．８．ＨＰＬＣ：９９．３％．

【１５１７】

実施例４３．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（（４－（３－（イソプロピルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５３】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、化合物１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－プロパ－２－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（１９５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１９８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、２－ペンタノール（５ｍＬ）、及びＴｓＯＨ・H_2O（１４２ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を入れた。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を、室温に冷却し、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１０ｍＬ）で希釈した。有機層を、分離させ、水層を、ＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、$NaHCO_3$（１０ｍＬ×２）及び食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（（４－（３－（イソプロピルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１５ｍｇ、４％）を得た。

【１５１８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ ９．９８（ｂｒ，１Ｈ），９．４３（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．４４－６．３２（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．６５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，８Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，６Ｈ）．

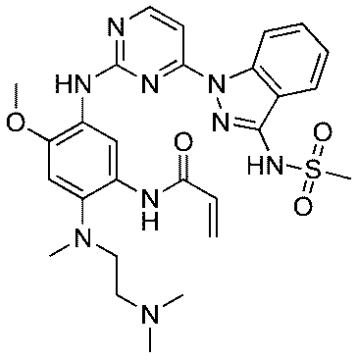
【１５１９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４３．８，ＨＰＬＣ：９５．８％．

【１５２０】

実施例４４．Ｎ－（５－（４－（３－（Ｎ－メタンスルホニルアミド）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５４】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（メチルスルホニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２９０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２８４ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（５ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・H_2O（１８５ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有

機層を、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（Ｎ－メタンスルホニルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２０ｍｇ、４％）を得た。

【１５２１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．０９（ｂｒ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），８．３７－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．６９－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．４１（ｍ，１Ｈ），６．３７－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．６９（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｓ，３Ｈ），２．９４－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，６Ｈ）．

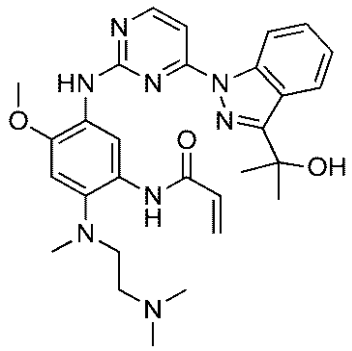
【１５２２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：５７７．７．ＨＰＬＣ：９５．０％．

【１５２３】

実施例４５．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（４－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５５】



１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１－ヒドロキシ－１－メチルエチル）－１Ｈ－インダゾール（１ｇ、３．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド）（１．０１ｇ、３．４６ｍｍｏｌ、１．０当量）の２－ペンタノール（２０ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（０．７３ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、ｖ／ｖ、１１０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ×２）及び食塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（４－（３－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１０ｍｇ、０．５％）を得た。

【１５２４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．１４（ｂｒ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），．８．７５－８．７０（ｍ，３Ｈ），８．１２－８．１１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．２３（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．５０－６．４９（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．７０（ｍ，１Ｈ）

，５．５１（ｓ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ），１．６５（ｓ，６Ｈ）．

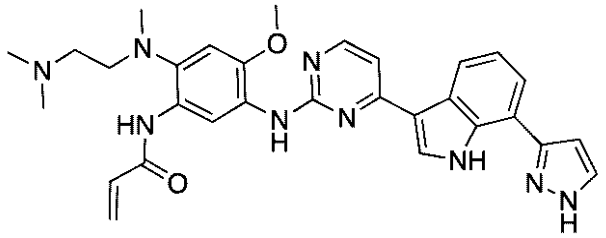
【１５２５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５４４．８．ＨＰＬＣ：９６．０％．

【１５２６】

実施例４６．Ｎ－（５－（４－（７－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５６】



２－クロロ－４－（７－（１，Ｎ－テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）インドール－３－イル）ピリミジン（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、０．９８当量）の２－ペンタノール（２ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１１０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２～３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、水（２ｍＬ）で希釈し、ＥＡで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、残渣をシリカカラムで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（７－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１５ｍｇ、５．１％）を得た。

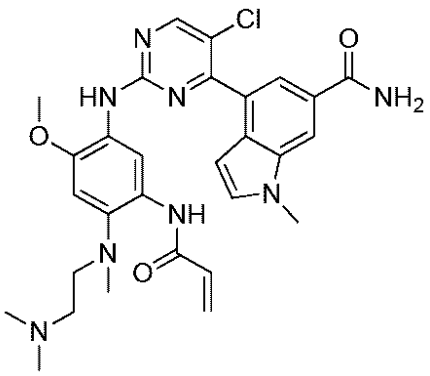
【１５２７】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．２２（ｂｒ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２６（ｍ，３Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），６．４５－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．２２－６．１６（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５１．９．ＨＰＬＣ：７６．７％．

【１５２８】

実施例４７．４－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）－５－クロロピリミジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド。

【化２５７】



２，５－ジクロロ－４－（６－（カルボキシメチル）－１，Ｎ－メチルインドール－４－イル）ピリミジン（３３５ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（５ｍＬ）溶液に、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２６３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、０．９当量）、Cs_2CO_3（０．６５ｇ、２ｍｍｏｌ、２．０当量）、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（９１ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びキサントホス（１１５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。次に、混合物を、窒素で１０分間バブリングし、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、セライトに通して濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、シリカカラムで精製して、所望のジアリールアミン（１４１ｍｇ、２６．７％）を得た。

【１５２９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５９１．９．

【１５３０】

上記ジアリールアミン（１４１ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）及びNH_4Cl（４３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、３．４当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（２．４ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ、１０．０当量）を０℃で滴加した。添加後、混合物を２時間５０℃に加熱した。ＬＣＭＳは完了を示し、反応を、飽和NH_4Cl（５ｍＬ）でクエンチし、次に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、４－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）－５－クロロピリミジン－４－イル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－６－カルボキサミド（７ｍｇ、５．１％）を得た。

【１５３１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ １０．１３（ｂｒ，１Ｈ），８．７４－８．５６（ｍ，３Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｓ，１Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），６．３９－６．３２（ｍ，２Ｈ），６．２４－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．２９－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，６Ｈ）．

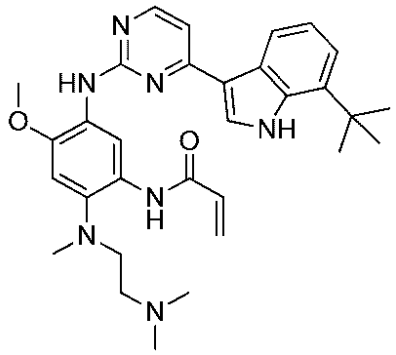
【１５３２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５７６．７．ＨＰＬＣ：９６．４％．

【１５３３】

実施例４８．Ｎ－（５－（４－（７－ｔ－ブチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２５８】



５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２９２ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）及び７－（１，１－ジメチルエチル）－３－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（２８０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）の２－ペンタノール（８ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１９７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２～３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（７－ｔ－ブチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（３０ｍｇ、６％）を得た。

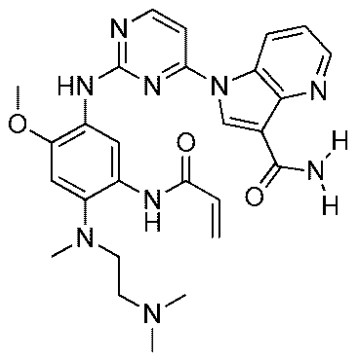
【１５３４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１１．３７（ｂｒ，１Ｈ），１０．１７（ｂｒ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．２９－８．２４（ｍ，３Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，３Ｈ），６．３８－６．３５（ｍ，１Ｈ），６．２３－６．１７（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：５３９．８．ＨＰＬＣ：９５．４％．

【１５３５】

実施例４９．１－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド。

【化２５９】



メチル１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－ピロロ３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキシラート（６０４ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（６４２ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－

ペンタノール（１０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物を、１０分間にわたって添加した。混合物を２時間１００℃に加熱した。混合物を、水（２０ｍＬ）に注ぎ、次に、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝７に調整し、ＥＡ（２０ｍＬ×２）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、所望のジアリールアミン（４００ｍｇ、粗製）を得、これを、次のステップで、そのまま使用した。

【１５３６】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：　５５６．７．

【１５３７】

上記ジアリールアミン（４００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（１２７ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、３．４当量）を添加した。混合物を、０℃に冷却し、１ＮのＬｉＨＭＤＳ（７ｍＬ）を滴加した。次に、混合物を２時間５０℃に加熱した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（２０ｍＬ×５）で抽出した。有機層を食塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物１－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（２ステップで、１３ｍｇ、１．３％）を得た。

【１５３８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　１０．１２（ｓ，１Ｈ），８．９８－８．９３（ｍ，２Ｈ），８．８０（ｂｒ，１Ｈ），８．５５－８．５３（ｍ，１Ｈ），８．４６－８．４４（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｂｒ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．４４－６．３５（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

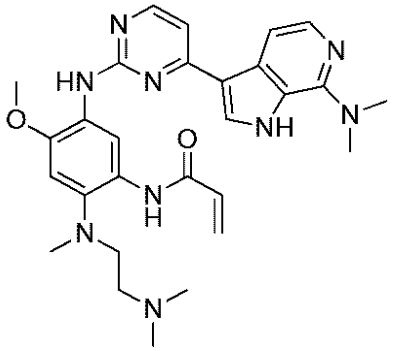
【１５３９】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　５２９．８．　ＨＰＬＣ：　９０．０％．

【１５４０】

実施例５０．Ｎ－（５－（４－（７－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６０】



２－クロロ－４－（７－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピロロ［２，３－ｃ］ピリド－３－イル）ピリミジン（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１３９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、１．３当量）の２－ペンタノール（４ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１．５ｇ、１５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を１２０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、水（５ｍＬ

）で希釈し、ＤＣＭ：イソプロパノール＝（３：１、ｖ／ｖ、２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（７－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２ｍｇ、１．６％）を得た。

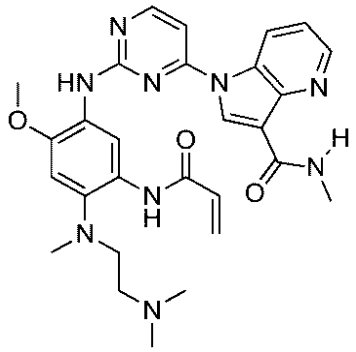
【１５４１】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　５２９．８．　ＨＰＬＣ純度４７％．

【１５４２】

実施例５１．Ｎ－メチル１－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド。

【化２６１】



３－（Ｎ－メチルカルボキサミド）－１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－ピロロ３，２－ｂ］ピリジン（５７４ｍｇ、２ｍｍｏｌ、１．０当量）及び化合物５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（６４２ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－ペンタノール（１０ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４１８ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を１０分間にわたって添加した。混合物を２時間１００℃に加熱した。混合物を、水（１０ｍＬ）に注ぎ、次に、飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ＝７に調整し、ＥＡ（１０ｍＬ×２）で抽出した。有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－メチル１－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－カルボキサミド（９０ｍｇ、８％）を得た。

【１５４３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １０．１３（ｓ，１Ｈ），８．９８－８．９４（ｍ，２Ｈ），８．８５－８．８４（ｍ，２Ｈ），８．５５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．４４－６．３５（ｍ，１Ｈ），６．２０－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），２．９５－２．９１（ｍ，５Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

【１５４４】

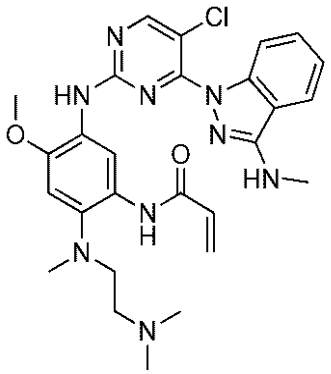
ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：　５４３．８．　ＨＰＬＣ：　９７．５％．

【１５４５】

実施例５２．Ｎ－（５－（５－クロロ－４－（３－（メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エ

チル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６２】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、化合物１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－（ｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（４０８ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（６ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（２６５ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を$ＮａＨＣＯ_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（５－クロロ－４－（３－（メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１５ｍｇ、２．１％）を得た。

【１５４６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ １０．０６（ｂｒ，１Ｈ），８．７７（ｓ，１Ｈ），８．３６－８．３３（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝９Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０３（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｂｒ，１Ｈ），６．４４－６．３３（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．９４－２．９０（ｍ，５Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

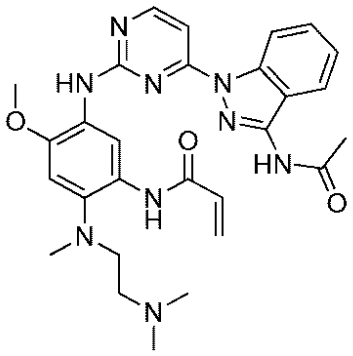
【１５４７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４９．８．ＨＰＬＣ：９７．８％．

【１５４８】

実施例５３．Ｎ－（５－（４－（３－アセトアミド－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６３】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（アセトアミド）－１Ｈ－インダゾール（１４０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１４０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－ペンタノール（６．６ｍＬ）、及びＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１０１．６ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を８０℃で５時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－アセトアミド－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（８５ｍｇ、３２％）を得た。

【１５４９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．７８（ｂｒ，１Ｈ），１０．１０（ｂｒ，１Ｈ），８．７８（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．３８（ｍ，３Ｈ），７．９４－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２５（ｍ，２Ｈ），７．０７－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．３９－６．３６（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．７０（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，９Ｈ）．

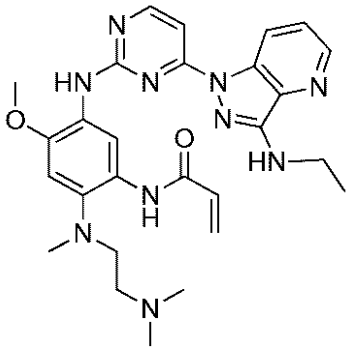
【１５５０】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４３．８．ＨＰＬＣ：９５．１％．

【１５５１】

実施例５４．Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（４－（３－（エチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６４】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、２－クロロ－４－（３－（Ｎ－エチルアミノ）ピラゾ

ロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２３４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（６ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・H_2O（１５２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－５－（４－（３－（エチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（３３ｍｇ、８．５％）を得た。

【１５５２】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ １０．０７（ｂｒ，１Ｈ），９．３９（ｓ，１Ｈ），８．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．４１－８．３９（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．３４－６．３２（ｍ，２Ｈ），５．６９－５．６６（ｍ，１Ｈ），４．８５（ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５１（ｍ，８Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

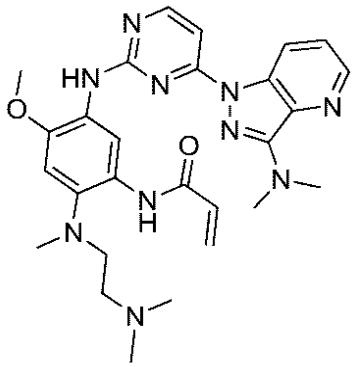
【１５５３】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５３０．８．ＨＰＬＣ：９１．３％．

【１５５４】

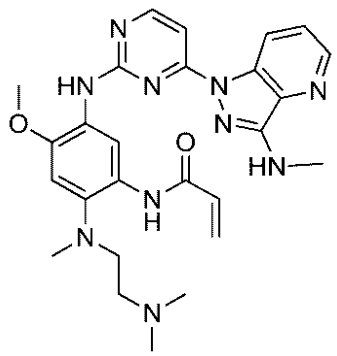
実施例５５．Ｎ－（５－（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６５】



２－クロロ－４－（３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（２００ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２３４ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－ペンタノール（８ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１５２ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１０（３０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）及び食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（３３ｍｇ、８．５％）を得た。

【１５５５】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．０５（ｂｒ，１Ｈ），８．７９（ｂｒ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５１－８．４７（ｍ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．４８－６．４５（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．３１（ｓ，６Ｈ），２．９９－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５２－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ）．
【１５５６】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５３０．８．ＨＰＬＣ：９５．６％．
【１５５７】
実施例５６．Ｎ－（５－（４－（３－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。
【化２６６】



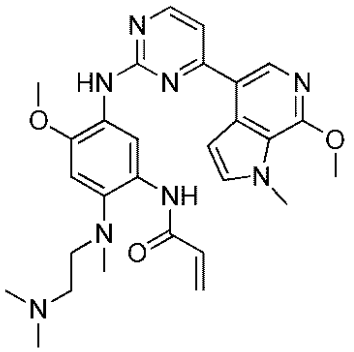
２－クロロ－４－（３－（Ｎ－メチルアミノ）ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリド－１－イル）ピリミジン（２００ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２４７ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－ペンタノール（４ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１６０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２～３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１０（３０ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（１０ｍＬ）及び食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（メチルアミノ）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（７８ｍｇ、１９％）を得た。
【１５５８】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１０．０５（ｂｒ，１Ｈ），８．６９（ｂｒ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．４８－８．４６（ｍ，２Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９３－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．５２－６．４８（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．６９（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．９８－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｂｒ，６Ｈ）．
【１５５９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５１６．８．ＨＰＬＣ：９５．１％．

【１５６０】

実施例５７．Ｎ－（５－（４－（７－メトキシ－１Ｎ－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６７】



２－クロロ－４－（７－メトキシピロロ［２，３－ｃ］ピリド－４－イル）ピリミジン（３０６ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（３２４ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）、Cs_2CO_3（４２５ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）、$Pd(OAc)_2$（２５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びキサントホス（６４．５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（７－メトキシ－１Ｎ－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２４ｍｇ、４％）を得た。

【１５６１】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．０６（ｂｒ，１Ｈ），８．７１（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００－７．１９（ｍ，２Ｈ），６．５２－６．３５（ｍ，１Ｈ），６．２５－６．１９（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．７２（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），２．８９－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

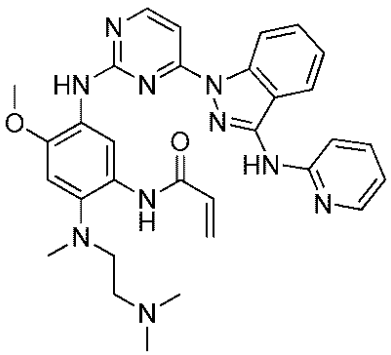
【１５６２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５３０．８．ＨＰＬＣ：９８．６％．

【１５６３】

実施例５８．Ｎ－（５－（４－（３－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６８】



１００ｍＬのフラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－（ピリド－２－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１９９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（４ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（１２９ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和Ｎａ$ＨＣＯ_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、Ｎａ$ＨＣＯ_3$（１０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（ピリジン－２－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１０ｍｇ、３％）を得た。

【１５６４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ１０．２９（ｓ，１Ｈ），１０．０８（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｓ，１Ｈ），８．５９－８．５０（ｍ，２Ｈ），８．３９－８．２９（ｍ，４Ｈ），７．８９－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．５０－６．４１（ｍ，１Ｈ），６．２０－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７０（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．４９－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，６Ｈ）．

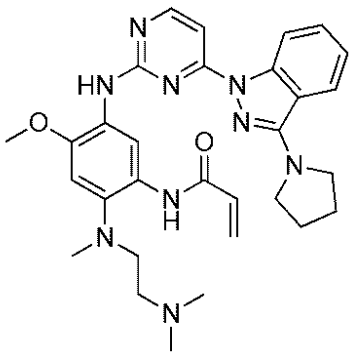
【１５６５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^-$：５７６．８．ＨＰＬＣ：９５．０％．

【１５６６】

実施例５９．Ｎ－（５－（４－（３－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２６９】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１，Ｎ－ピロリジニル）－１Ｈ－インダゾール（３３３ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．０当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（３１４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（６ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（１４０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和$ＮａＨＣＯ_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、$ＮａＨＣＯ_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（ピロリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（５０ｍｇ、８％）を得た。

【１５６７】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ１０．１２（ｂｒ，１Ｈ），８．５２－８．５０（ｍ，３Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１３（ｍ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，６Ｈ），１．９８－１．９６（ｍ，４Ｈ）．

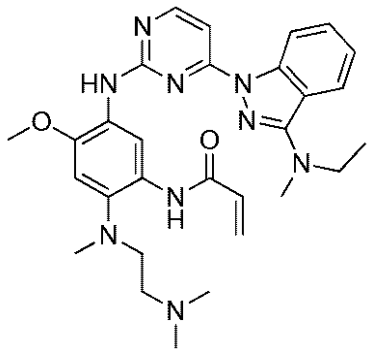
【１５６８】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５５．９．ＨＰＬＣ：９２．８％．

【１５６９】

実施例６０．Ｎ－（５－（４－（３－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７０】



１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（５５９ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－ペンタノール（１０ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（３６４ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１１０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（６６ｍｇ、７％）を得た。

【１５７０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１０．１１（ｂｒ，１Ｈ），８．５８（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．４７（ｍ，２Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．４８－６．４５（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．７０（ｍ，１Ｈ），３．７６（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），２．９６－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，６Ｈ），１．２２－１．１５（ｍ，３Ｈ）．

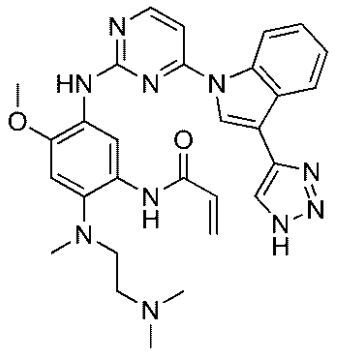
【１５７１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５４３．９．ＨＰＬＣ：９８．５％．

【１５７２】

実施例６１．Ｎ－（５－（４－（３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７１】



化合物２－クロロ－４－（３－（１，２，３－トリアゾール－４－イル）インドール－１－イル）ピリミジン（８８８ｍｇ、３ｍｍｏｌ、１．０当量）の２－ペンタノール（１０ｍＬ）溶液に、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１．３１ｇ、４．５ｍｍｏｌ、１．５当量）及びＴｓＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（８５５ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を１時間１００℃に加熱した。完了後、５０ｍＬの水を添加し、次に、ＥＡ（１００ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（４．３ｍｇ、０．２６％）を得た。

【１５７３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ １０．１７（ｂｒ，１Ｈ），８．８８－８．７５（ｍ，２Ｈ），８．６７－８．５４（ｍ，３Ｈ），８．３４－８．３２（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．４５－７．０７（ｍ，４Ｈ），６．７０（ｂｒ，１Ｈ），６．４０－６．３７（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．９１－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．５０－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

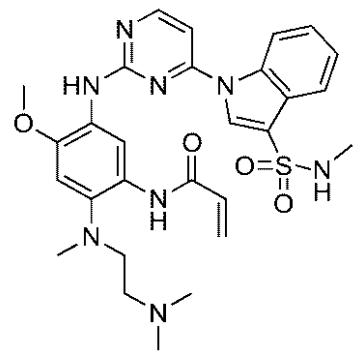
【１５７４】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５２．８．ＨＰＬＣ：８４％．

【１５７５】

実施例６２．Ｎ－（５－（３－（Ｎ－メチルスルホンアミド）１Ｈ－インドール－４－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７２】



２－クロロ－４－（３－（Ｎ－（メチルスルホニル）アミド）インドール－１－イル）ピリミジン（２００ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）

－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１３０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．１当量）の２－ペンタノール（２ｍＬ）溶液に、ＰＴＳＡ（１８０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応物を１１０℃で１～２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、アンモニア水でｐＨ＝９～１０に調整し、ＤＣＭで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（３－（Ｎ－メチルスルホンアミド）１Ｈ－インドール－４－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１２ｍｇ、３％）を得た。

【１５７６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．１０（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），８．４７－８．４５（ｍ，３Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｂｒ，１Ｈ），７．３３－７．１９（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．４４－６．３５（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１６（ｍ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

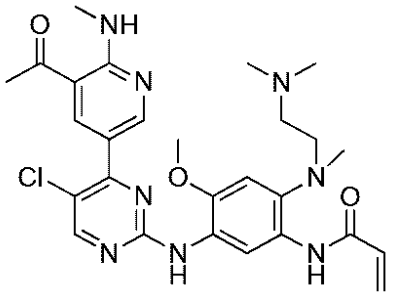
【１５７７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５７８．８．ＨＰＬＣ：９８．６％．

【１５７８】

実施例６３．Ｎ－（５－（４－（５－アセチル－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）－５－クロロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７３】



化合物２７４（２６０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（１０ｍＬ）溶液に、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２５５ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５７２ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、２．０当量）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８１ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、０．１当量）、及びキサントホス（１０２ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、０．２当量）を添加した。次に、混合物を、窒素で１０分間バブリングし、窒素で３回パージし、１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、ＥＡ（１０ｍＬ）で希釈し、セライトに通して濾過し、ＥＡ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（５－アセチル－６－（メチルアミノ）ピリジン－３－イル）－５－クロロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２５ｍｇ、５％）を得た。

【１５７９】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．１２（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．９２－８．８５（ｍ，２Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．５０－８．４８（ｍ

，２Ｈ），７．０１（ｓ，１Ｈ），６．３４－６．３０（ｍ，１Ｈ），６．１７－６．１２（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．７０（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．８４－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｓ，６Ｈ）．

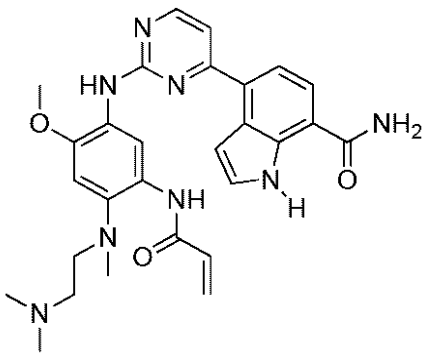
【１５８０】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５２．８．ＨＰＬＣ：９６．６％．

【１５８１】

実施例６４．４－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド。

【化２７４】



メチル４－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキシラート（１．１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１．１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１．０当量）の２－ペンタノール（１５ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．８１ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１～２時間１００～１１０℃に加熱した。混合物を室温に冷却し、次に、Na_2CO_3水溶液でｐＨ＝９～１０に調整した。次に、混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨ（２０ｍＬ×５）で抽出し、食塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望のジアリールアミン（２１０ｍｇ、１０％）を得た。

【１５８２】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５４３．８．

【１５８３】

上記ジアリールアミン（２１０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、NH_4Cl（６３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、３．０当量）、続いて、ＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４ｍＬ、４ｍｍｏｌ、１０当量）を０℃で滴加し、次に、混合物を、室温で一晩撹拌した。完了後、混合物を、水（１０ｍＬ）で希釈し、２０分間撹拌し、次に、水層をＤＣＭ：ＭｅＯＨ（１０ｍｌ×３）で抽出し、有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物４－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド（６ｍｇ、３％）を白色固体として得た。

【１５８４】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１１．３０（ｂｒ，１Ｈ），１０．１１（ｂｒ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２８－８．１８（２Ｈ），７．７８（ｓ，２Ｈ），７．５８－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．

０３－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．４１－６．２３（ｍ，２Ｈ），５．７５－５．７３（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．８７－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，６Ｈ）．

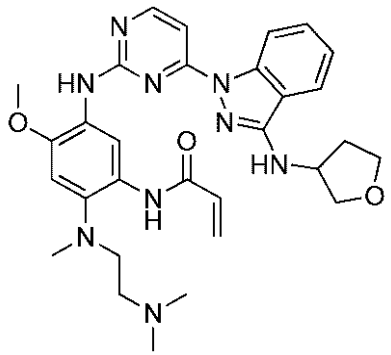
【１５８５】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２８．８．ＨＰＬＣ：９４．８％．

【１５８６】

実施例６５．Ｎ－（５－（４－（３－（テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７５】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－オキソラン－３－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２０４ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（４ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・H_2O（１３３ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（テトラヒドロフラン－３－イルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ－メチルアミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１８ｍｇ、５％）を得た。

【１５８７】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．０９（ｂｒ，１Ｈ），８．５０－８．４８（ｍ，２Ｈ），８．３９－８．３６（ｍ，１Ｈ），８．２７－８．２５（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，３Ｈ），６．４１－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．１９－６．１４（ｍ，１Ｈ），５．７２－５．６９（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．３３（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７４（ｍ，５Ｈ），２．９４－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．５０（ｍ，３Ｈ），２．２６－２．１５（ｍ，６Ｈ）．

【１５８８】

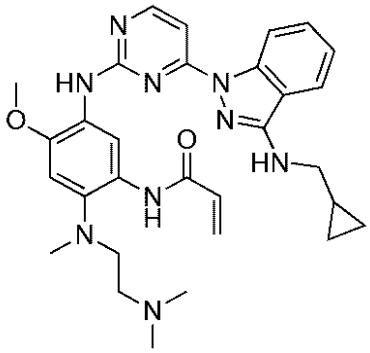
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５７１．８．ＨＰＬＣ：９０．５％．

【１５８９】

実施例６６．Ｎ－（５－（４－（３－（シクロプロピルメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾ

ール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７６】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ－シクロプロピルメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（３２３ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）、２－ペンタノール（６ｍＬ）、及びｐ－ＴｓＯＨ・H_2O（２０９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層をＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、$NaHCO_3$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（シクロプロピルメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２７ｍｇ、４．８％）を得た。

【１５９０】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．３６（ｍ，２Ｈ），８．２５－８．２３（ｍ，１Ｈ），７．９０－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．３０－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．４４－６．３９（ｍ，１Ｈ），６．１８－６．１３（ｍ，１Ｈ），５．７３－５．６９（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２６－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．３５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，６Ｈ），１．２３－１．２１（ｍ，１Ｈ），０．５１－０．４９（ｍ，２Ｈ），０．３２－０．３０（ｍ，２Ｈ）．

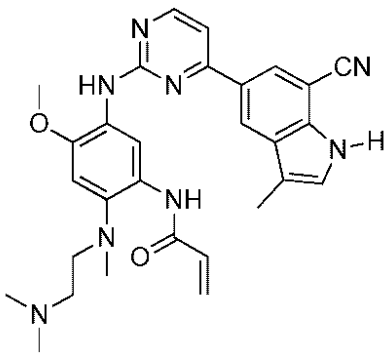
【１５９１】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５５５．８．ＨＰＬＣ：９７．１％．

【１５９２】

実施例６７．Ｎ－（５－（４－（７－シアノ－３－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７７】



化合物７－シアノ－５－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－インドール（１３０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（１４１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）の２－ペンタノール（６．６ｍＬ）溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１０１．６ｍｇ、０．５２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を５時間８０℃に加熱した。室温に冷却した後、混合物を、水（５０ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を、食塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（７－シアノ－３－メチル－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１４８ｍｇ、５８％）を得た。

【１５９３】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １１．９０（ｂｒ，１Ｈ），１０．１９（ｂｒ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｓ，１Ｈ），８．５２－８．４９（ｍ，２Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．３６－６．２９（ｍ，２Ｈ），５．７５－５．７２（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），２．８６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２９（ｍ，５Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

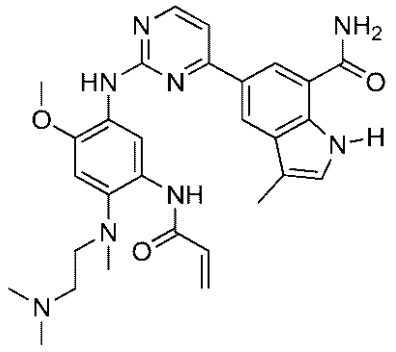
【１５９４】

ＬＣＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５２４．８．ＨＰＬＣ：９５．１％．

【１５９５】

実施例６８．５－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド。

【化２７８】



Ｈ$_{2}$Ｏ$_{2}$（０．５１ｍＬ）を、Ｎ－（５－（４－（７－シアノ－３－メチル－１Ｈ－イ

ンドール－５－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１４８ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）溶液に滴加し、続いて、１ＮのＮａＯＨ溶液（０．５ｍＬ）を滴加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。ＴＬＣ及びＬＣＭＳは完了を示し、混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１、ｖ／ｖ）で抽出し、合わせた抽出物を、乾燥させ、濃縮し、シリカカラムで精製して、所望の生成物５－（２－（５－アクリルアミド－４－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－２－メトキシフェニルアミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチル－１Ｈ－インドール－７－カルボキサミド（７ｍｇ、４．６％）を得た。

【１５９６】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ １１．６９（ｂｒ，１Ｈ），１０．９８（ｂｒ，１Ｈ），９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．４９－８．４１（ｍ，２Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．８１－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．４２－６．３３（ｍ，１Ｈ），６．２１－６．１５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．３１－２．２９（ｍ，５Ｈ），２．２１（ｓ，６Ｈ）．

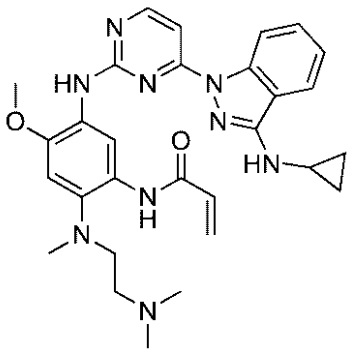
【１５９７】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５４２．８．ＨＰＬＣ：９２．５％．

【１５９８】

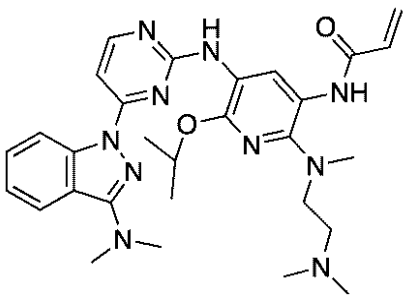
実施例６９．Ｎ－（５－（４－（３－（シクロプロピルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２７９】



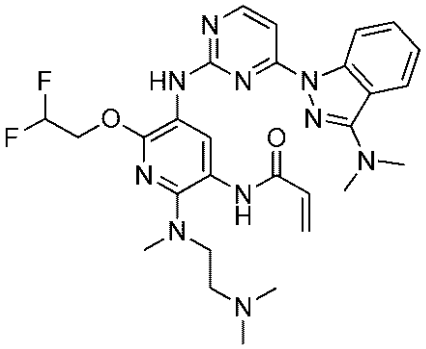
１００ｍＬの４つ口フラスコに、１，Ｎ－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（シクロプロピルアミノ）インダゾール（５００ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１当量）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（５１１ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、１当量）、ならびに２－ペンタノール（６ｍＬ）及びｐ－ＴｓＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（３６１ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）及びＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、２０ｍＬ）で希釈し、有機層を分離させ、水層を、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＨＣＯ$_{3}$（２０ｍＬ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、所望の生成物Ｎ－（５－（４－（３－（シクロプロピルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（３９ｍｇ、４．４％）を得た。

【１５９９】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ：１０．１３（ｂｒ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．４２－８．３９（ｍ，１Ｈ），８．２９（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．４６－６．３７（ｍ，１Ｈ），６．２０－６．１５（ｍ，１Ｈ），５．７５－５．７１（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），２．９４－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，６Ｈ），０．７９－０．７７（ｍ，２Ｈ），０．５９－０．５７（ｍ，２Ｈ）．
【１６００】
ＬＣＭＳ：（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：５３９．７．ＨＰＬＣ：９７．５％．
【１６０１】
実施例７０．Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシピリジン－３－イル）アクリルアミド。
【化２８０】



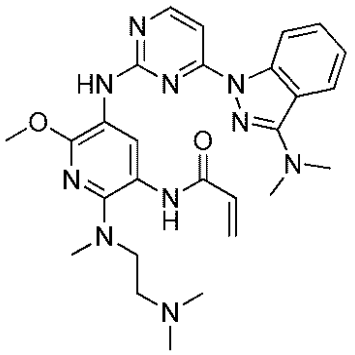
４つ口フラスコに、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１当量）、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（５１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１当量）、ならびに２－ペンタノール（３ｍＬ）及びＴｓＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（３４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を入れた。混合物を２時間還流した。完了後、混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１０（２０ｍＬ）及び飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離させ、食塩水で洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－イソプロポキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（１２ｍｇ、１１％）を得た。
【１６０２】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．９５（ｂｒ，１Ｈ），８．５１－８．４２（ｍ，２Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９８－７．９４（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．２８－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．５６（ｍ，１Ｈ），６．２３－６．１７（ｍ，１Ｈ），５．７４－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．１８（ｍ，１Ｈ），３．１６（ｓ，６Ｈ），２．８３－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ，８Ｈ），１．２１（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，６Ｈ）．
【１６０３】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$：５５８．８．ＨＰＬＣ：９５．１％．

【１６０４】
実施例７１．Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－（２，２－ジフルオロエトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド。
【化２８１】



１００ｍＬの４つ口フラスコに、Ｎ－（５－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）ピリジン－３－イル）アクリルアミド（３５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（２７．８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、１当量）、ならびに２－ペンタノール（３ｍＬ）及びＴｓＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．１当量）を入れた。混合物を２時間還流した。完了後、混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１０（２０ｍＬ）及び飽和$ＮａＨＣＯ_3$（５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離させ、食塩水で洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（１０ｍｇ、１７％）を得た。
【１６０５】
^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ ９．９９（ｂｒ，１Ｈ），８．６９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｂｒ，１Ｈ），８．２９－８．２２（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．４９（ｍ，１Ｈ），６．３１－６．１８（ｍ，２Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４９（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，６Ｈ），２．８６－２．８４（ｍ，５Ｈ），２．４１－２．３８（ｍ，８Ｈ）．
【１６０６】
ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５８０．８．ＨＰＬＣ：９１．１％．
【１６０７】
実施例７２．Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド。

【化２８２】



４つ口フラスコに、Ｎ－（５－アミノ－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（２０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ、１当量）、１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール（１９ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ、１当量）、ならびに２－ペンタノール（３ｍＬ）及びＴｓＯＨ・$Ｈ_2Ｏ$（１５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、１．１当量）を入れた。混合物を２時間還流した。完了後、混合物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ＝１：１０（２０ｍＬ）及び飽和$ＮａＨＣＯ_3$（５ｍＬ）で希釈した。有機層を分離させ、食塩水で洗浄し、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（４－（３－（ジメチルアミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－６－メトキシピリジン－３－イル）アクリルアミド（８ｍｇ、２２％）を得た。

【１６０８】

^{1}ＨＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）：δ ９．９９（ｂｒ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｂｒ，１Ｈ），８．２９－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．１５（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．４０（ｍ１Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．０９－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．６３（ｍ，１Ｈ），６．２６－６．２０（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．７３（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，６Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，６Ｈ）．

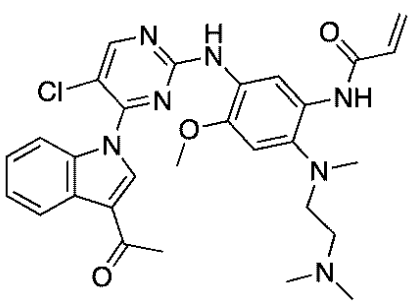
【１６０９】

ＬＣＭＳ：（Ｍ＋Ｈ）$^+$：５３０．９．ＨＰＬＣ：９１．４％．

【１６１０】

実施例７３．Ｎ－（５－（４－（３－アセチル－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２８３】



２，５－ジクロロ－４－（３－アセチルインドール－１－イル）ピリミジン（５００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）、５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ

－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（５２５ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７３．２ｍｇ、３２６ｕｍｏｌ）、キサントホス（３７７ｍｇ、６５２ｕｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７９７ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）を添加した。次に、反応溶液をN_2下１００℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳ及びＨＰＬＣは、化合物２が消費され、かつ、約４０％の所望の生成物が検出されたことを示した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。残渣を、分取ＨＰＬＣ（ＴＦＡ条件）で精製して、Ｎ－（５－（４－（３－アセチル－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（２５０ｍｇ、収率２９％）を黒褐色固体として得た。

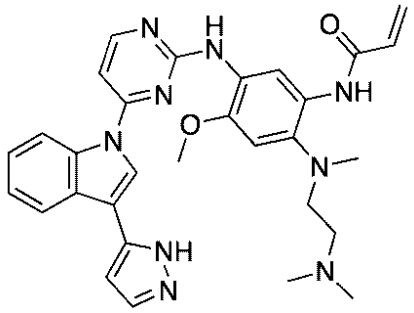
【１６１１】

^{1}Ｈ ＮＭＲ ４００ ＭＨｚ $CDCl_3$ δ ＝ ９．０４ （ｓ， １Ｈ），８．６５ （ｓ， １Ｈ），８．５２ － ８．４２ （ｍ， １Ｈ），８．３３ （ｓ， １Ｈ），７．８６ （ｓ， １Ｈ），７．７６ － ７．６６ （ｍ， １Ｈ），７．４４ － ７．３６ （ｍ， ２Ｈ），６．８３ （ｓ， １Ｈ），４．０４ （ｓ， ３Ｈ），３．５３－３．５０ （ｍ， ２Ｈ），３．３５ － ３．２５ （ｍ， ２Ｈ），２．８７ （ｓ， ３Ｈ），２．８５ （ｓ， ６Ｈ），２．６５ （ｓ， ３Ｈ）．ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）： ５３８．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【１６１２】

実施例７４．Ｎ－（５－（（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２８４】



ｔｅｒｔ－ブチル５－（１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキシラート（７９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．２当量）の２－ペンタノール（３ｍＬ）溶液に、ＴｓＯＨ－H_2O（４１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、水（２ｍＬ）で希釈し、ＥＡで抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（５ｍｇ）を得た。

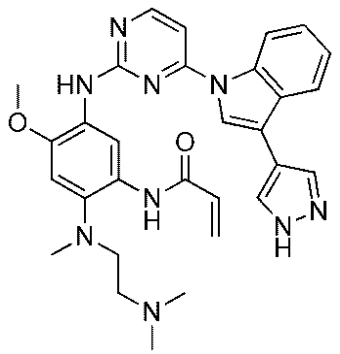
【１６１３】

ＬＣＭＳ： （Ｍ＋Ｈ）$^+$： ５５１．８．

【１６１４】

実施例７５．Ｎ－（５－（（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２８５】



１－（２－クロロピリミジン－４－イル）－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール（２００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（２３７ｍｇ、０．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）の２－ペンタノール（３ｍＬ）溶液に、ＴｓＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（１４８ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。反応物を１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、水（２ｍＬ）で希釈し、ＥＡで抽出し、合わせた有機層を、乾燥させ、濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（３０ｍｇ）を得た。

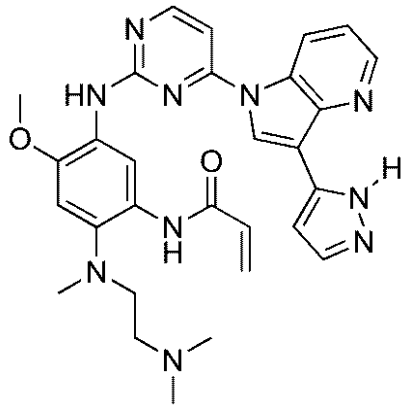
【１６１５】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ＋Ｈ）$^+$：　５５１．８．　ＨＰＬＣ：　３９．２％

【１６１６】

実施例７６．Ｎ－（５－（（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド。

【化２８６】



２－ペンタノール（２ｍＬ）中の１，Ｎ－（２－クロロピリミド－４－イル）－３－（２，Ｎ－（テトラヒドロピラン－２－イル）ピラゾール－３－イル）ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）及び５－（Ｎ－アクリルアミド）－４－（Ｎ，１－（２－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）エチル）－Ｎ，１－メチル）アミノ）－２－メトキシアニリン（７６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）ならびにｐ－ＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（５４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を、２０ｍＬの密封管中で３時間撹拌しながら１００℃に加熱した。完了後、混合物を室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を、ＮａＨＣＯ$_3$（２０ｍｌ×２）及び食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、

分取ＨＰＬＣで精製して、Ｎ－（５－（（４－（３－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（メチル）アミノ）－４－メトキシフェニル）アクリルアミド（１０ｍｇ）を得た。

【１６１７】

ＬＣＭＳ：　（Ｍ－Ｈ）$^{-}$：　５５０．７．　ＨＰＬＣ：　２４．４％．

【１６１８】

生物学

略語

ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド

ＤＴＴ　ジチオスレイトール

ＡＴＰ　アデノシン三リン酸３４

ＥＤＴＡ　エチレンジアミン四酢酸

Ｋｉ　酵素阻害定数

ＤＭＥＭ　ダルベッコ改変イーグル培地

ＮＣＳ　新生仔ウシ血清

ＰＢＳ　リン酸緩衝生理食塩水

ＰＭＳＦ　フッ化フェニルメタンスルホニル

ＥＬＩＳＡ　酵素結合免疫吸着アッセイ

ＩｇＧ　免疫グロブリンＧ

ＦＢＳ　ウシ胎児血清

ＢＤＮＦ　脳由来神経栄養因子

【１６１９】

キナーゼ阻害アッセイ

本発明の化合物によるキナーゼ阻害は、当業者に周知の市販のアッセイキット及びサービスを使用して測定される。これらのキット及びサービスは、限定されないが、ＡＬＫ、ＡＢＬ、ＡＸＬ、Ａｕｒ　Ｂ＆Ｃ、ＢＬＫ、ｅｒｂＢ－２、ｅｒｂＢ－４．ＥＧＦＲ、変異ＥＧＦＲ、ＨＰＫ、ＩＲＡＫ１、ＲＯＮ、ＲＯＳ１、ＳＬＫ、ＳＴＫ１０、ＴＩＥ２、ＴＲＫ、ｃ－Ｍｅｔ、Ｌｃｋ、Ｌｙｎ、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｓｙｋ、Ｚａｐ－７０、Ｉｔｋ、Ｔｅｃ、Ｂｔｋ、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、Ｋｄｒ、Ｆｌｔ－１、Ｆｌｔ－３、Ｔｅｋ、ｃ－Ｍｅｔ、ＩｎｓＲ、及びＡｔｋを含む様々なキナーゼの阻害を測定するために使用される。これらのアッセイキット及びサービスの市販の業者は、Ｐｒｏｍｅｇａ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ及びＲｅａｃｔｉｏｎ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ、ＥＭＤ　Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ならびにＣＥＲＥＰを含む。市販のアッセイキット及びサービスに加えて、式（Ｉ～ＶＩＩＩ）の化合物のキナーゼ阻害活性は、以下に記載のアッセイにより測定される。

【１６２０】

表皮成長因子受容体チロシンキナーゼの精製　次の方法でＥＧＦ受容体を過剰発現するＡ４３１ヒト表皮癌細胞からヒトＥＧＦ受容体チロシンキナーゼを単離した。細胞は、ローラーボトル中、１０％のウシ胎児血清を含有する５０％のダルベッコ改変イーグル及び５０％のＨＡＭ　Ｆ－１２栄養培地（Ｇｉｂｃｏ）で成長させた。約10^{9}の細胞を、２０ｍＭの２－（４Ｎ－［２－ヒドロキシエチル］ピペラジン－１－イル）エタンスルホン酸（ｈｅｐｅｓ）、ｐＨ７．４、５ｍＭのエチレングリコールビス（２－アミノエチルエーテル）Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－四酢酸、１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、１０％のグリセロール、０．１ｍＭのオルトバナジウム酸ナトリウム、５ｍＭのフッ化ナトリウム、４ｍＭのピロホスファート、４ｍＭのベンズアミド、１ｍＭのジチオスレイトール、８０μｇ／ｍＬのアプロチニン、４０μｇ／ｍＬのロイペプチン、及び１ｍＭのフッ化フェニルメチルスルホニルを含有する２体積の緩衝液に溶解させた。２５，０００×ｇで１０分間遠心分離した後、上清を、５０ｍＭのＨｅｐｅｓ、１０％のグリセロール、０．１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、及び１５０ｍＭのＮａＣｌを用いて予め平衡化させた１０ｍＬ

の小麦胚芽凝集素セファロース（平衡緩衝液）ｐＨ７．５を用いて、４０℃で２時間平衡化させた。平衡緩衝液中の１ＭのＮａＣｌを用いて、汚染タンパク質を、樹脂から洗落とし、酵素を、平衡化緩衝液、続いて、１ｍＭの尿素中の０．５ＭのＮ－アセチル－１－Ｄ－グルコサミンで溶出した。酵素を０．１ｍｇ／ｍｌのＥＧＦで溶出した。受容体は、クマシーブルー染色されたポリアクリルアミド電気泳動ゲルで評価した場合、均質であると思われた。

【１６２１】

上の段落で説明したのと同じ技術を使用して、表皮成長因子受容体の種々の変異形態は、それらを含有する適切な細胞株から単離され得る。例えば、ＥＧＦＲ　ｄｅｌ７４６－７５０変異タンパク質は、ＰＣ－９細胞から抽出されることがあり、Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ二重変異ＥＧＦＲタンパク質は、Ｈ１９７５細胞から単離され得る。

【１６２２】

単一変異体ＥＧＦＲ＿ｄ７４６－７５０のＩＣ$_{50}$値の決定。

ＩＣ$_{50}$決定のための酵素アッセイを総体積２５μＬで実施した。全ての化合物を、１００％のＤＭＳＯ中の５００μＭのストック溶液に希釈し、１０用量のために一連の４倍希釈を行う。「Ｍａｘ」及び「Ｍｉｎ」対照は、１００％ＤＭＳＯを含有する。「Ｍａｘ」は、酵素を含まないＤＭＳＯ対照を意味し、「Ｍｉｎ」は、化合物を含まない低対照を意味する。１０μｌの化合物を、９０μｌの１×キナーゼベースの緩衝液に移して、中間希釈する。５μｌの中間希釈化合物を、３８４ウェルアッセイプレートに移し、次に、（１２．５ｎＭのＥＧＦＲ＿ｄ７４６－７５０、５ｍＭのＤＴＴ、１ｘキナーゼベース緩衝液）を含有する１０μｌの２．５×酵素緩衝液をアッセイプレートに添加した。室温で１０分間インキュベートし、（７．５μＭのペプチド、３５μＭのＡＴＰ、２５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、１×キナーゼベース緩衝液）を含有する１０μｌの２．５×基質緩衝液を添加して、反応を開始させる。室温で１時間インキュベートし、２５μｌの停止緩衝液を添加して、反応を終了させる。変換データを、Ｃａｌｉｐｅｒプログラムから収集する。ＸＬｆｉｔでデータを適合させて、ＩＣ$_{50}$値を得る。

【１６２３】

二重変異体ＥＧＦＲ（ＥＧＦＲ＿Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ）のＩＣ$_{50}$値の測定

ＩＣ$_{50}$決定のための酵素アッセイを総体積２５μＬで実施した。全ての化合物を、１００％のＤＭＳＯ中の５００μＭのストック溶液に希釈し、１０用量のために一連の４倍希釈を行う。「Ｍａｘ」及び「Ｍｉｎ」対照は、１００％ＤＭＳＯを含有する。「Ｍａｘ」は、酵素を含まないＤＭＳＯ対照を意味し、「Ｍｉｎ」は、化合物を含まない低対照を意味する。１０μｌの化合物を、９０μｌの１×キナーゼベースの緩衝液に移して、中間希釈する。５μｌの中間希釈化合物を、３８４ウェルアッセイプレートに移し、次に、（２５ｎＭのＥＧＦＲ＿Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ、５ｍＭのＤＴＴ、１ｘキナーゼベース緩衝液）を含有する１０μｌの２．５×酵素緩衝液をアッセイプレートに添加した。室温で１０分間インキュベートし、（７．５μＭのペプチド、４７．５μＭのＡＴＰ、２５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、１×キナーゼベース緩衝液）を含有する１０μｌの２．５×基質緩衝液を添加して、反応を開始させる。室温で１時間インキュベートし、２５μｌの停止緩衝液を添加して、反応を終了させる。変換データを、Ｃａｌｉｐｅｒプログラムから収集する。ＸＬｆｉｔでデータを適合させて、ＩＣ$_{50}$値を得る。

【１６２４】

ｗｔ　ＥＧＦＲについてのＩＣ$_{50}$値の決定

ＩＣ$_{50}$決定のための酵素アッセイを総体積２５μＬで実施した。全ての化合物を、１００％のＤＭＳＯ中の５００μＭのストック溶液に希釈し、１０用量のために一連の４倍希釈を行う。「Ｍａｘ」及び「Ｍｉｎ」対照は、１００％ＤＭＳＯを含有する。「Ｍａｘ」は、酵素を含まないＤＭＳＯ対照を意味し、「Ｍｉｎ」は、化合物を含まない低対照を意味する。１０μｌの化合物を、９０μｌの１×キナーゼベースの緩衝液に移して、中間希釈する。５μｌの中間希釈化合物を、３８４ウェルアッセイプレートに移し、次に、（２０ｎＭのＥＧＦＲ、５ｍＭのＤＴＴ、１ｘキナーゼベース緩衝液）を含有する１０μｌ

の２．５×酵素緩衝液をアッセイプレートに添加した。室温で１０分間インキュベートし、（７．５μＭのペプチド、５．７５μＭのＡＴＰ、２５ｍＭの$MgCl_2$、２５ｍＭの$MnCl_2$、１×キナーゼベース緩衝液）を含有する１０μｌの２．５×基質緩衝液を添加して、反応を開始させる。室温で１時間インキュベートし、２５μｌの停止緩衝液を添加して、反応を終了させる。変換データを、Ｃａｌｉｐｅｒプログラムから収集する。ＸＬｆｉｔでデータを適合させて、IC_{50}値を得る。

【１６２５】

他のキナーゼ阻害アッセイ

式（Ｉ～ＶＩＩＩ）の化合物による他のキナーゼの阻害を決定するためのアッセイを、当業者に既知の手順に従って実施する。これらのアッセイは、次のキナーゼの阻害に関するアッセイを含むが、これに限定されない。

【１６２６】

野生型ｃ－Ｍｅｔキナーゼ。野生型ｃ－Ｍｅｔキナーゼの阻害を、国際公開ＷＯ２０１１／０６９７６１に記載されているように決定し、この全内容は、参照により組み込まれる。

【１６２７】

ＬＣＫ及びＢＬＫキナーゼ。ＬＣＫ及びＢＬＫキナーゼの阻害を、米国特許第７，１２５，８７５号に記載されているように決定し、この全内容は、参照により組み込まれる。

【１６２８】

本明細書に記載の化合物は、次の仕方でスクリーニングされる。本明細書に記載の化合物のキナーゼ活性を決定するための次のプロトコールでの使用に適するキナーゼは、Ｌｃｋ、Ｌｙｎ、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｓｙｋ、Ｚａｐ－７０、Ｉｔｋ、Ｔｅｃ、Ｂｔｋ、ＥｒｂＢ２、ＥｒｂＢ－４、Ｋｄｒ、Ｆｌｔ－１、Ｆｌｔ－３、Ｔｅｋ、ｃ－Ｍｅｔ、及びＡｔｋを含むが、これらに限定されない。キナーゼは、Ｅ．ｃｏｌｉまたはバキュロウイルスＨｉｇｈ　Ｆｉｖｅ発現系のいずれかにおいて、グルタチオンＳ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）またはポリヒスチジン標識融合タンパク質に融合されたキナーゼドメインまたは全長構築物のいずれかとして発現される。それらを、本質的には、以前に記載された（Ｌｅｈｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９６、Ｇｉｓｈ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５）ように、アフィニティークロマトグラフィーで、ほぼ均質まで精製する。一部の場合では、キナーゼは、活性の測定前に、精製または部分的に精製された制御ポリペプチドと同時発現または混合される。キナーゼ活性及び阻害は基本的に、確立されたプロトコール（Ｂｒａｕｎｗａｌｄｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，１９９６）により測定される。要約すると、

【１６２９】

$^{32}P0_4$の、ＡＴＰから、マイクロタイタープレートの生物活性表面に付着した合成基質ポリ（Ｇｌｕ－Ｔｙｒ）４：１またはポリ（Ａｒｇ－Ｓｅｒ）３：１への移動は、酵素活性を評価するための基礎として役立つ。インキュベーション期間の後、最初にプレートを０．５％のリン酸で洗浄し、液体シンチラントを添加し、次に、液体シンチレーション検出器で計数することにより、移動したリン酸塩の量を測定する。プレートに結合した基質上に取り込まれた^{32}Pの量を５０％低減させる化合物の濃度によって、IC_{50}を決定する。溶液中または固定化された（すなわち、固相）のチロシン、セリン、スレオニン、またはヒスチジンを単独で、組み合わせて、または他のアミノ酸と組み合わせて含有するペプチドまたはポリペプチド基質にリン酸を移動させる他の類似の方法も有用である。例えば、リン酸のペプチドまたはポリペプチドへの移動は、シンチレーション近接（Ｗｕ　ｅｔ　ａｌ．，２０００）、ＥＬＩＳＡ（Ｃｌｅａｖｅｌａｎｄ　ｅｔ　ａｌ．，１９９０）、蛍光偏光（Ｓｅｅｔｈａｌａ　ａｎｄ　Ｍｅｎｚｅｌ，１９９８）、ならびに均一性時間分解蛍光法（ＨＴＲＦ、Ｋｏｌｂ　ｅｔ　ａｌ．，１９９８）を使用することにより検出することもできる。あるいは、キナーゼ活性は、抗体またはポリペプチドが、リン酸化標的ポリペプチドを検出する試薬として使用される抗体ベースの方法を使用して、測定することができる。

【１６３０】

参考文献
Ｂｒａｕｎｗａｌｄｅｒ ｅｔ ａｌ．（１９９６）．Ａｎａｌ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．２３４（１）：２３－２６．
Ｃｌｅａｖｅｌａｎｄ ｅｔ ａｌ．（１９９０）．Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９０（２）：２４９－５３．
Ｇｉｓｈ ｅｔ ａｌ．（１９９５）．Ｐｒｏｔｅｉｎ Ｅｎｇ．８（６）：６０９－６１４．
Ｋｏｌｂ ｅｔ ａｌ．（１９９８）．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．Ｔｏｄａｙ．３：３３３－３４２．
Ｌｅｈｒ ｅｔ ａｌ．（１９９６）．Ｇｅｎｅ １６９（２）：２７５２７－９．
Ｓｅｅｔｈａｌａ ｅｔ ａｌ．（１９９８）．Ａｎａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍ．２５５（２）：２５７－６２．
Ｗｕ ｅｔ ａｌ．（２０００）．Ｃｏｍｂ Ｃｈｅｍ Ｈｉｇｈ Ｔｈｒｏｕｇｈｐｕｔ Ｓｃｒｅｅｎ．３（１）：２７－３６．

【１６３１】
ＥＧＦＲ細胞アッセイの要約プロトコール
細胞増殖アッセイ－方法Ａ
Ｈ１９７５阻害アッセイ（細胞増殖）
Ｈ１９７５細胞を液体窒素中で凍結保存した。細胞を解凍する前に、１５ｍＬの細胞培地（１０％ウシ胎児血清を補充したＲＰＭＩ １６４０培地）を、Ｔ７５フラスコに入れ、フラスコを、加湿した３７℃／５％のＣＯ２のインキュベーター中で１５分間プレインキュベートして、培地を適切なｐＨ及び温度に平衡化させる。液体窒素からバイアルを取り出し、１～２分間穏やかに撹拌しながら水浴中に３７℃で配置することにより、急速に解凍し、次に、クラスＩＩ生物学的安全キャビネット中で開ける前に、７０％エタノールで拭いて汚染除去する。バイアルの内容物を、滅菌した１５ｍＬのコニカルチューブ中の細胞培地１０ｍＬに、滴下して移す。次に、チューブを２００×ｇで５分間遠心分離し、上清を吸引する。細胞ペレットを、１ｍＬの新鮮細胞培地で再懸濁し、それを、細胞培地を含有するＴ７５フラスコに移す。

【１６３２】
Ｈ１９７５細胞を継代するために、まず、付着細胞を、トリプシン／ＥＤＴＡでリンスした。次に、トリプシン／ＥＤＴＡ（Ｔ７５フラスコの場合、３ｍＬ）を、フラスコに添加し、細胞がトリプシンで均一にコーティングされるようにかき回す。次に、細胞が分離するまで、３７℃でフラスコをインキュベートする。同量の細胞培地を添加して、反応を停止させる。分離した細胞を収集し、２００×ｇで５分間遠心分離した、続いて、新鮮培地に再懸濁する。次に、細胞を、細胞培地を含有する新しいＴ７５フラスコに移した。細胞を、培地中で１：２または１：４の比率で週に３回継代培養した。

【１６３３】
１日目：上述のように、細胞をフラスコから細胞培地に採取し、Ｎｕｃｌｅｏ Ｃｏｕｎｔｅｒ（Ｃｈｅｍｏｍｅｔｅｃ、ＮＣ－１００）を使用して、細胞数を計数する。細胞を、培地を用いて４４，０００細胞／ｍＬに希釈し、９６ウェル細胞培養プレートの各ウェルに９０μＬの細胞懸濁液を指定通りに添加する。終濃度は、４，０００細胞／ウェルであった。培地を、低対照としてのみ添加する。プレートを蓋で覆い、３７℃／５％のＣＯ２のインキュベーター中に２４時間置いた。

【１６３４】
２日目：試験化合物を０．２ｍＭ（２００×）のＤＭＳＯに溶解させた。４５μＬの化合物を、９６ウェル化合物プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ カタログ番号３７９７）に移し、１：３の比率で連続希釈して、９点希釈を作成した。同じ量のＤＭＳＯを、高対照として採用した。これらの化合物のＤＭＳＯ希釈液（０．２ｍＭ～０．０３０ｕＭの９点）１０μＬを、ピペッター（Ａｐｒｉｃｏｔ Ｄｅｓｉｇｎ番号ＰＰＡ－３８４－Ｍ（Ｅ））により、新しい９６ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ カタログ番号３６７９）に

分注し、１９０μｌの完全培地を添加した。これらの希釈した化合物の培地希釈液（０．０１ｍＭ～０．００１５μＭの９点）１０μＬを、細胞プレートに分注した。プレートを蓋で覆い、３７℃／５％のＣＯ２のインキュベーターに７２時間入れた。

【１６３５】

５日目：７２時間インキュベートした後、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で１５分間平衡化させる。実験前に３７℃でＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９２４３）をインキュベートする。緩衝液を室温に平衡化させ、基質を溶解させるために使用した。細胞の生存率を測定するために、３０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を、各ウェルに添加して検出させる。次に、プレートを室温で１０分間振盪し、続いて、プレートを、Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で読み取る。

【１６３６】

IC_{50}の推定のために、次の式を適用することにより、発光示度を阻害％に変換する：

【数１】

$$\frac{Lum_{HC}-Lum_{Cpd}}{Lumo_{HC}-Lum_{LC}}.$$

次に、ＸＬＦｉｔにおいて、４つのパラメータのロジスティック曲線にフィッティングすることにより、IC_{50}を計算した。

【１６３７】

ＰＣ－９成長阻害アッセイ（細胞増殖）

ＰＣ－９細胞の阻害アッセイを、Ｈ１９７５細胞について記載したのと同じ仕方で処理した。

【１６３８】

ＬｏＶｏ成長阻害アッセイ（細胞増殖）

ＬｏＶｏ細胞の培地は、１０％のウシ胎児血清を補充したＦ１２Ｋ培地であった。ＬｏＶｏアッセイで使用したＤＭＳＯ希釈液は、１０ｎＭ～１．５２μＭの９点であった。残りの手順を、Ｈ１９７５細胞について記載したのと同じ仕方で実施した。

【１６３９】

細胞増殖アッセイ－方法Ｂ

Ｈ１９７５阻害アッセイ（細胞増殖）

Ｈ１９７５細胞を液体窒素中で凍結保存した。細胞を解凍する前に、１５ｍＬの細胞培地（１０％ウシ胎児血清及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ１６４０培地）を、Ｔ７５フラスコに入れ、フラスコを、加湿した３７℃／５％のCO_2のインキュベーター中で１５分間プレインキュベートして、培地を適切なｐＨ及び温度に平衡化させる。液体窒素からバイアルを取り出し、１～２分間穏やかに撹拌しながら水浴中に３７℃で配置することにより、急速に解凍し、次に、クラスＩＩ生物学的安全キャビネット中で開ける前に、７０％エタノールで拭いて汚染除去する。バイアルの内容物を、滅菌した１５ｍＬのコニカルチューブ中の細胞培地１０ｍＬに、滴下して移す。次に、チューブを２００×ｇで５分間遠心分離し、上清を吸引する。細胞ペレットを、１ｍＬの新鮮細胞培地で再懸濁し、それを、細胞培地を含有するＴ７５フラスコに移す。

【１６４０】

Ｈ１９７５細胞を継代するために、まず、付着細胞を、トリプシン／ＥＤＴＡでリンスした。次に、トリプシン／ＥＤＴＡ（Ｔ７５フラスコの場合、３ｍＬ）を、フラスコに添加し、細胞がトリプシンで均一にコーティングされるようにかき回す。次に、細胞が分離するまで、３７℃でフラスコをインキュベートする。同量の細胞培地を添加して、反応を停止させる。分離した細胞を収集し、２００×ｇで５分間遠心分離した、続いて、新鮮培地に再懸濁する。次に、細胞を、細胞培地を含有する新しいＴ７５フラスコに移した。細胞を、培地中で１：２または１：４の比率で週に３回継代培養した。

【１６４１】

試験化合物を３０ｍＭのＤＭＳＯに溶解させた。４５μＬの化合物を、３８４ウェル化

合物ソースプレート（ＬＡＢＣＹＴＥ　カタログ番号Ｐ－０５５２５）に移し、１：３の比率で連続希釈して、１３点希釈を作成した。同じ量のＤＭＳＯを、高対照として採用した。これらの化合物ＤＭＳＯ希釈液（１．１１ｍＭ～０．０５６μＭの１０点）２０ｎＬを、Ｅｃｈｏ　５５０で新しい３８４ウェルアッセイプレートに分注した。

【１６４２】

上述のように、細胞をフラスコから細胞培地に採取し、自動細胞カウンター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃｏｕｎｔｅｓｓ（商標））を使用して、細胞数を計数した。細胞を、培地を用いて２５，０００細胞／ｍＬに希釈し、３８４ウェル細胞培養プレートの各ウェルに４０μＬの細胞懸濁液を指定通りに添加する。終濃度は、１，０００細胞／ウェルであった。培地を、低対照としてのみ添加する。プレートを蓋で覆い、３７℃、５％のCO_2のインキュベーターに７２時間置いた。

【１６４３】

７２時間インキュベートした後、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で１５分間平衡化させる。実験前に３７℃でＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｇ９２４３）をインキュベートする。緩衝液を室温に平衡化させし、基質を溶解させるために使用した。細胞の生存率を測定するために、４０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を、（１：１で、培地に）各ウェルに添加して検出させる。次に、プレートを室温で３０分間置き、続いて、ＥｎＳｐｉｒｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）で読む。

【１６４４】

IC_{50}の推定のために、次の式を適用することにより、発光示度を阻害％に変換する：

【数２】

$$\frac{Lum_{HC}-Lum_{Cpd}}{Lumo_{HC}-Lum_{LC}}.$$

次に、ＸＬＦｉｔにおいて、４つのパラメータロジスティック曲線にフィッティングすることにより、IC_{50}を計算した。

【１６４５】

ＰＣ－９成長阻害アッセイ（細胞増殖）

ＰＣ－９細胞の阻害アッセイを、Ｈ１９７５細胞について上に記載したのと同じ仕方で実施した。

【１６４６】

Ａ４３１阻害アッセイ（細胞増殖）

Ａ４３１細胞の培地は、１０％のウシ胎児血清及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地であった。Ａ４３１アッセイで使用したＤＭＳＯ希釈液は、３０ｎＭ～１．５２ｕＭまでの１０点であった。残りの手順を、Ｈ１９７５細胞について上に記載したのと同じ仕方で実施した。

【表１】
表１

実験番号	EGFR_ d746-750 IC_{50} (nM)	EGFR_ L858R/T790 IC_{50} (nM)	EGFR_ WT IC_{50} (nM)	PC9 IC_{50} (nM) SM	NCI-H1975 IC_{50} (nM) DM	LoVo IC_{50} (nM) WT
AZD-9291	1.2	1.5	4.4	8.4	6.5	2861
AZD-5104	1.1	1.5	1.6	3.4	2.2	3250
1	2.4	0.7	4.1	6.8	3.1	3572
2	3.1	1.3	7.1	12.3	7.5	5026
3	5.3	1.5	8.4	23.3	17.9	2814
4	2.6	0.84	3.8	25.9	18.8	2887
5	8.2	2.7	31	-	-	-
6	9.2	7	44	-	-	-
7	0.85	1.2	1.1	1.6	1.7	2626
8	1.2	1.8	2.1	3.5	2.9	6651
9	1.1	1.3	1.5	3.4	2.4	5865
10	0.91	1.2	1.3	2.2	1.5	11973
11	1.0	1.3	1.5	2.9	2.3	4731
12	1.1	1.2	1.5	5.2	3.5	2559
13	1.7	1.5	6.7	9.9	5.6	5808
14	1.0	1.8	5.0	6.1	3.7	2983
15	1.1	1.5	1.9	3.3	2.9	13488

表１．酵素リン酸化アッセイ及び細胞増殖アッセイにおける選択された実施例の活性。ＰＣ９細胞は、ＥＧＦＲ　ｄ７４６－７５０単一変異体（ＳＭ）を含有する。ＮＣＩ－１９７５細胞は、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０二重変異体（ＤＭ）を含有する。ＬｏＶＯ細胞は、変異していないＥＧＦＲ野生型（ＷＴ）を含有する。

【表２－１】

表２

実施番号	実施例番号	SM (PC9) IC_{50} nM	DM (H1975) IC_{50} nM	WT (A431) IC_{50} nM
1	AZD-9291	13.21	22.35	861.59
1	AZD-5104	6.22	9.95	414.67
1	16	0.76	0.72	121.13
1	17	0.93	0.94	162.23
1	18	0.64	0.41	40.01
1	19	16.7*	12.7*	NT
1	20	1.92	2.35	253.38
1	21	2.54	2.37	1024.67
1	22	62.61	136.84	1688.81
1	23	3.82	2.46	865.79
1	24	66.99	103.36	6994.61
1	25	63.12	19.80	2100.70
1	26	37.32	25.01	1034.29
1	30	19.18	20.45	1676.78
1	31	8.54	13.92	1073.86
1	34	7.23	4.62	1774.62
1	35	33.30	29.36	2017.71
1	38	82.72	82.04	1318.64
2	AZD-9291	17.93	34.45	654.86
2	AZD-5104	5.31	11.77	198.81
2	アファチニブ	0.65	208.97	127.29
2	20	1.54	2.12	117.89
2	21	2.33	2.01	781.87
2	22	52.40	92.65	1191.66
2	23	3.38	2.63	171.67
2	27	13.42	9.92	1623.75
2	28	22.04	6.84	2231.59
2	31	8.39	11.61	942.04
2	32	8.52	3.92	1082.04
2	34	10.94	3.23	928.40
3	AZD-9291	17.94	13.30	958.44
3	AZD-5104	4.80	3.66	122.72
3	アファチニブ	0.70	194.05	90.31
3	28	26.01	3.23	1710.12
3	29	23.69	5.24	777.33
3	32	11.90	3.20	784.23
3	33	9.90	6.33	88.50
3	37	22.00	21.91	587.89
4	AZD-9291	5.63	7.77	325.70
4	AZD-5104	2.25	3.20	47.78

【表２－２】

実施番号	実施例番号	SM (PC9) IC_{50} nM	DM (H1975) IC_{50} nM	WT (A431) IC_{50} nM
4	アファチニブ	0.28	135.05	39.49
4	39	0.74	0.52	42.32
4	40	63.05	43.54	1877.97
4	42	2.29	2.37	395.60
4	43	3.30	3.96	218.33
4	36	57.5*	39.5*	NT
5	AZD-9291	5.09	10.26	199.31
5	AZD-5104	2.65	5.60	33.41
5	アファチニブ			53.05
5	62	0.94	2.24	43.92
5	47	12.35	8.79	403.80
5	57	3.63	5.10	267.43
5	69	1.92	3.55	71.15
5	53	3.09	6.23	82.52
6	AZD-9291	7.24	9.05	575.70
6	AZD-5104	2.61	3.31	80.64
6	アファチニブ			22.50
6	45	4.4	2.61	461.04
6	63	5.79	3.03	528.49
6	73	3.28	12.62	425.85
6	64	5.65	7.96	425.85
6	66	1.96	4.99	6.04
6	58	1.50	2.36	1.46
7	AZD-9291	6.78	8.97	629.98
7	AZD-5104	1.81	3.28	79.22
7	アファチニブ	0.27	299.71	81.26
7	48	4.01	3.48	265.31
7	49	0.61	1.84	136.96
7	51	1.51	3.01	239.13
7	68	2.37	0.86	264.13
7	67	2.07	1.05	505.52
8	AZD-9291	14.78	17.78	417.62
8	AZD-5104	3.80	5.03	62.48
8	アファチニブ	0.82	528.09	28.73
8	PF-06747775	7.10	27.84	656.62
8	EGF 816	67.26	77.92	2852.04
8	21	4.49	2.90	312.15
8	41	7.52	9.23	294.67
8	52	17.21	4.06	324.57
8	60	11.19	8.10	544.51

【表２－３】

実施番号	実施例番号	SM（PC9）IC_{50} nM	DM （H1975）IC_{50} nM	WT （A431）IC_{50} nM
8	59	19.72	8.45	715.79
9	AZD-9291	8.90	8.11	441.98
9	AZD-5104	3.65	3.27	48.68
9	アファチニブ	0.75	207.11	332.71
9	50	14.41	7.62	118.05
9	46	21.22	115.68	253.31
9	65	6.46	4.21	120.75
9	55	9.09	3.93	2800.56
9	44	474.62	173.65	9071.58
10	AZD-9291	3.68	7.82	602.00
10	AZD-5104	0.85	1.77	34.88
10	アファチニブ	0.33	354.82	140.50
10	74	5.74	27.99	396.04
10	75	27.92	89.45	438.89
10	61	29.54	93.98	1074.70
10	54	0.81	1.96	439.68
10	56	1.66	2.77	511.04
10	70	2.27	9.11	811.84
11	AZD-9291	5.16	8.64	516.32
11	AZD-5104	2.44	3.76	42.00
11	アファチニブ	0.32	169.36	35.12
11	ASP8273	15.86	12.05	674.94
11	71	2.45	3.29	480.38
11	72	5.88	8.55	911.51
11	76	3.33	2.27	152.31

表２．細胞増殖アッセイ。別途記載のない限り、増殖を、方法Ｂで測定した。＊方法Ａで試験した。

【１６４７】

細胞性ＥＧＦＲ自己リン酸化アッセイ。

Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ二重変異体Ｈ１９７５自己リン酸化阻害アッセイ（ＥＬＩＳＡ）

Ｈ１９７５細胞を液体窒素中で凍結保存した。細胞を解凍する前に、１５ｍＬの細胞培地（１０％ウシ胎児血清及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したＲＰＭＩ１６４０培地）を、Ｔ７５フラスコに入れ、フラスコを、加湿した３７℃／５％のCO_2のインキュベーター中で１５分間プレインキュベートして、培地を適切なｐＨ及び温度に平衡化させる。液体窒素からバイアルを取り出し、１～２分間穏やかに撹拌しながら水浴中に３７℃で配置することにより、急速に解凍し、次に、クラスＩＩ生物学的安全キャビネット中で開ける前に、７０％エタノールで拭いて汚染除去する。バイアルの内容物を、滅菌した１５ｍＬのコニカルチューブ中の細胞培地１０ｍＬに、滴下して移す。次に、チューブを２００×ｇで５分間遠心分離し、上清を吸引する。細胞ペレットを、１ｍＬの新鮮細胞培地で再懸濁し、それを、細胞培地を含有するＴ７５フラスコに移す。

【１６４８】

Ｈ１９７５細胞を継代するために、まず、付着細胞を、トリプシン／ＥＤＴＡでリンス

した。次に、トリプシン／ＥＤＴＡ（Ｔ７５フラスコの場合、３ｍＬ）を、フラスコに添加し、細胞がトリプシンで均一にコーティングされるようにかき回す。次に、細胞が分離するまで、３７℃でフラスコをインキュベートする。同量の細胞培地を添加して、反応を停止させる。分離した細胞を収集し、２００×ｇで５分間遠心分離した、続いて、新鮮培地に再懸濁する。次に、細胞を、細胞培地を含有する新しいＴ７５フラスコに移した。細胞を、培地中で１：４の比率で週に３回継代培養した。

【１６４９】

細胞をフラスコから細胞培地に採取し、自動細胞カウンター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃｏｕｎｔｅｓｓ（商標））を使用して、細胞数を計数した。細胞を、培地を用いて２５０，０００細胞／ｍＬに希釈し、３８４ウェル細胞培養プレートの各ウェルに４０μＬの細胞懸濁液を指定通りに添加する。終濃度は、１０，０００細胞／ウェルであった。プレートを蓋で覆い、細胞結合のために、３７℃、５％のCO_2のインキュベーターに一晩入れた。

【１６５０】

２日目に、試験化合物を１０ｍＭのＤＭＳＯに溶解させた。４５ｕＬの化合物を、３８４ウェル化合物ソースプレート（ＬＡＢＣＹＴＥ　カタログ番号Ｐ－０５５２５）に移し、１：３の比率で連続希釈して、１３点希釈を作成した。同じ量のＤＭＳＯを、高対照として採用した。これらの化合物のＤＭＳＯ希釈液（１．１１ｍＭ～０．０１９ｕＭの１１点）４０ｎＬを、Ｅｃｈｏ　５５０でＨ１９７５細胞プレートに分注した。

【１６５１】

プレートを、３７℃、５％のCO_2のインキュベーターに２時間戻す。各ウェルの培地を、氷冷ＨＢＳＳと置き換える。次に、ＨＢＳＳを除去し、３０μＬの細胞溶解緩衝液を各ウェルに添加し、プレートをプレートシェーカーで３０分間振盪する。１，０００ｒｐｍで５分間遠心分離して、気泡を除去し、市販のＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ、ＤＹＣ１０９５Ｂ－５）を使用することによるｐ－ＥＧＦＲアッセイのために、溶解物の上清２５ｕＬを移す。

【１６５２】

IC_{50}の推定のために、次の式：

【数３】

$$\text{阻害\%} = \frac{Abs_{HC} - Abs_{cpd}}{Abs_{HC}}$$

を適用することにより、吸収示度を相対活性％に変換する。次に、ＸＬＦｉｔ（ＩＤＢＳ、Ｇｕｉｌｄｆｏｒｄ、Ｓｕｒｒｅｙ）において、４つのパラメータロジスティック曲線にフィッティングすることにより、IC_{50}を計算した。

【１６５３】

野生型ＥＧＦＲ　Ａ４３１自己リン酸化阻害アッセイ（ＥＬＩＳＡ）。

Ａ４３１細胞の培地は、１０％のウシ胎児血清及び１％のペニシリン／ストレプトマイシンを補充したダルベッコ改変イーグル培地であった。Ａ４３１アッセイで使用したＤＭＳＯ希釈液は、１０ｎＭ～０．１７ｕＭまでの１１点であった。試験化合物で２時間処理した後、４．５μＬのＥＧＦ（１μｇ／ｍＬ）を各ウェルに添加し、１０分間刺激する。残りの手順は、Ｈ１９７５細胞について上に記載したのと同じ仕方で処理した。

【１６５４】

エクソン１９欠失ＥＧＦＲ（単一変異体を活性化する）ＰＣ－９細胞性自己リン酸化アッセイ。

ヒト肺細胞株ＰＣ９（Ｅｘｏｎ１９欠失ＥＧＦＲ）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから得る。ＰＣ９細胞を、１０％のウシ胎児血清及び２ｍＭのグルタミンを含有するＲＰＭＩ　１６４０中で維持する。細胞を、加湿したインキュベーター中、３７℃、５％のCO_2で成長させる。細胞溶解液中の内因性ｐ－ＥＧＦＲの細胞リン酸化を測定するためのアッセイは、Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　ＤｕｏＳ

ｅｔ ＩＣ Ｈｕｍａｎ Ｐｈｏｓｐｈｏ－ＥＧＦ Ｒ ＥＬＩＳＡ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ カタログ番号ＤＹＣＩ０９５）に記載のプロトコールに従って実施した。４０μＬの細胞を、Ｃｏｒｎｉｎｇ黒色透明底３８４ウェルプレート中の成長培地に播種（１０００００の細胞／ウェル）し、３７℃、５％のCO_2で一晩インキュベートする。Ｅｃｈｏ５５５を使用して、細胞を音響的に投与し、化合物を１００％のＤＭＳＯで連続希釈する。プレートをさらに２時間インキュベートし、次に、培地の吸引後、４０μＬの溶解緩衝液を各ウェルに添加する。Ｇｒｅｉｎｅｒ黒色高結合３８４ウェルプレートを捕捉抗体でコーティングし、次に、３％のＢＳＡでブロックする。ブロックの除去後、１５μＬの溶解物をＧｒｅｉｎｅｒ黒色高結合３８４ウェルプレートに移し、２時間インキュベートした。吸引してプレートをＰＢＳで洗浄した後、２０μＬの検出抗体を添加、２時間インキュベートする。吸引してプレートをＰＢＳで洗浄した後、２０μＬのＱｕａｎｔａＢｌｕ蛍光発光ペルオキシダーゼ基質（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ カタログ番号１５１６９）を添加し、１時間インキュベートする。２０μＬのＱｕａｎｔａＢｌｕ停止溶液をプレートに添加し、励起３５２ｎｍ波長及び発光４６０ｎｍ波長を使用して、ＥｎＶｉｓｉｏｎプレートリーダーで、蛍光を読み取る。各化合物で得られたデータを、好適なソフトウェアパッケージ（例えば、Ｏｒｉｇｉｎ）にエクスポートし、カーブフィッティング解析を実行する。このデータから、５０％の効果を得るために必要とされる化合物の濃度を計算することにより、IC_{50}値を決定する。

【表３－１】

表３

実施番号	実施例番号	H1975 IC_{50} (nM)	PC-9 IC_{50} (nM)	A431 IC_{50} (nM)
1	AZD-9291	11.56	7.31	1145.47
1	AZD-5104	3.58	2.40	77.36
1	23	1.15	1.37	26.07
1	34	2.19	7.14	399.77
1	21	0.93	1.63	208.45
2	AZD-9291	22.74	12.09	196.31
2	AZD-5104	1.84	2.91	21.50
2	PF-06747775	8.00	7.49	78.17
2	EGF 816	43.70	25.39	276.32
2	ASP8273	7.80	37.29	218.34
2	21	2.85	7.33	66.16
2	27	6.78	17.80	200.27
2	31	7.64	13.69	161.44

【表３－２】

実施番号	実施例番号	H1975 IC_{50}（nM）	PC-9 IC_{50}（nM）	A431 IC_{50}（nM）
2	41	11.90	6.26	136.83
2	42	4.19	3.69	66.30
2	43	10.22	10.34	73.39
2	45	3.83	10.61	76.16
2	54	3.05	1.69	27.23
2	55	4.07	15.53	106.32
2	56	6.28	4.04	79.94
2	57	8.50	14.00	134.20
2	67	1.06	4.76	109.66

表３．細胞性ＥＧＦＲ自己リン酸化アッセイ。

【１６５５】

ＩＧＦ－１Ｒ阻害アッセイ

試験化合物を３０ｍＭのＤＭＳＯに溶解させた。４５ｕＬの化合物を、３８４ウェル化合物ソースプレート（ＬＡＢＣＹＴＥ　カタログ番号Ｐ－０５５２５）に移し、１：３の比率で連続希釈して、１２点希釈を作成した。同じ量のＤＭＳＯを、高対照として採用した。これらの化合物ＤＭＳＯ希釈液２０ｎＬを、Ｅｃｈｏ　５５０で新しい３８４ウェルアッセイプレートに分注した。ＩＧＦ－１Ｒタンパク質（０．８７ｎＭ、ＣＡＲＮＡ　ＢＩＯＳＣＩＥＮＣＥ、カタログ番号０８－１４１）、蛍光標識基質ＦＬＰｅｐｔｉｄｅ１３（２μＭ、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、カタログ番号７６０３５７）を、キナーゼアッセイ緩衝液（１００ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭの$MgCl_2$、０．０５％のＢｒｉｊ－３５、０．５ｍＭのＤＴＴ、及び０．１ｍｇ／ｍｌのＢＳＡ）中で調製した。ＩＧＦ－１Ｒタンパク質及び基質を含有するキナーゼアッセイ緩衝液１５ｕＬを、アッセイプレートに移し、室温で３０分間インキュベートした。基質ペプチドを補充したキナーゼアッセイ緩衝液を、低対照として採用して、バックグラウンドを監視した。４０μＭのＡＴＰを、含有するキナーゼアッセイ緩衝液中で調製し、５μＬのＡＴＰ溶液を各ウェルに添加して、反応を開始させた。アッセイプレートを、２５℃で１８０分間インキュベートし、反応物を、０．５ＭのＥＤＴＡ４０μＬを添加することにより停止させた。

【１６５６】

Ｃａｌｉｐｅｒ　ＥＺ　Ｒｅａｄｅｒ　ＩＩを使用して分離することにより、リン酸化蛍光タグ化ペプチドを、非リン酸化ペプチドと区別し、検出を、変換率に直接変換した。

【１６５７】

IC_{50}の推定のために、次の式：

【数４】

$$\text{相対活性\%} = \frac{Ratio_{cpd} - Ratio_{LC}}{Ratio_{HC} - Ratio_{LC}}$$

を適用することにより、基質変換％値を、相対活性％に変換する。次に、ＸＬＦｉｔ（ＩＤＢＳ、Ｇｕｉｌｄｆｏｒｄ、Ｓｕｒｒｅｙ）において、４つのパラメータロジスティック曲線にフィッティングすることにより、IC_{50}を計算した。

【１６５８】

ＩＮＳＲ阻害アッセイ

試験化合物を３０ｍＭのＤＭＳＯに溶解させた。４５ｕＬの化合物を、３８４ウェル化合物ソースプレート（ＬＡＢＣＹＴＥ　カタログ番号Ｐ－０５５２５）に移動し、１：３の比率で連続希釈して、１２点希釈を作成した。同じ量のＤＭＳＯを、高対照として採用

した。これらの化合物ＤＭＳＯ希釈液２０ｎＬを、Ｅｃｈｏ　５５０で新しい３８４ウェルアッセイプレートに分注した。ＩＮＳＲタンパク質（０．７３ｎＭ、ＣＡＲＮＡ　ＢＩＯＳＣＩＥＮＣＥ、カタログ番号０８－１４２）、蛍光標識基質ＦＬＰｅｐｔｉｄｅ１３（２μＭ、ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、カタログ番号７６０３５７）を、キナーゼアッセイ緩衝液（１００ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭの$MgCl_2$、０．０５％のＢｒｉｊ－３５、０．５ｍＭのＤＴＴ、及び０．１ｍｇ／ｍｌのＢＳＡ）中で調製した。ＩＮＳＲタンパク質及び基質を含有するキナーゼアッセイ緩衝液１５ｕＬを、アッセイプレートに移し、室温で３０分間インキュベートした。基質ペプチドを補充したキナーゼアッセイ緩衝液を、低対照として採用して、バックグラウンドを監視した。４０μＭのＡＴＰを、含有するキナーゼアッセイ緩衝液中で調製し、５μＬのＡＴＰ溶液を各ウェルに添加して、反応を開始させた。アッセイプレートを、２５℃で１８０分間インキュベートし、反応物を、０．５ＭのＥＤＴＡ４０μＬを添加することにより停止させた。

【１６５９】

結果を、ＩＮＳＲと同じ仕方で分析する。

【表４－１】

表４

実施番号	実施例番号	IC_{50} (nM) IGF-1R	IC_{50} (nM) INSR
1	AZD-9291	320.68	253.20
1	AZD-5104	75.68	72.20
1	16	3.94	4.76
1	17	71.21	67.57
1	18	2.15	2.28
1	20	23.51	19.26
1	21	180.05	134.44
1	23	270.60	325.13
1	27	4824	13199
1	30	210.31	206.28
1	31	764.54	814.24
1	34	470.21	513.68
2	AZD-9291	248.90	267.12
2	AZD-5104	35.81	49.49
2	41	1417.79	1271.89
2	42	336.62	366.25
2	45	1272.55	1021.11
2	54	868.62	851.02
2	55	1301.33	1197.81
2	56	636.65	432.85
2	57	206.88	289.74

【表４－２】

実施番号	実施例番号	IC_{50} (nM) IGF-1R	IC_{50} (nM) INSR
2	67	243.18	402.53

表４．ＩＧＦ－１Ｒ及びＩＮＳＲ酵素アッセイデータ。

【１６６０】
種々の他のキナーゼ。
限定されないが、Ｌｃｋ、Ｌｙｎ、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｓｙｋ、Ｚａｐ－７０、Ｉｔｋ、Ｔｅｃ、Ｂｔｋ、ＥＧＦＲ、ＥｒｂＢ２、Ｋｄｒ、Ｆｌｔ－１、Ｆｌｔ－３、Ｔｅｋ、ｃ－Ｍｅｔ、ＩｎｓＲ、及びＡｔｋを含む種々の他のキナーゼの阻害を、米国特許第６，８８１，７３７号に記載されるように決定し、この全内容は、参照により組み込まれる。
【１６６１】
マウスインビボＰＫ試験
雄ＣＤ１マウスにおける静脈内及び経口投与後のＮＪＢ－３４２、ＮＪＢ－３４８、及びＮＪＢ－４６３の血漿中の薬物濃度を決定するために、薬物動態プロファイル及びＰＫパラメータを得る。
【１６６２】
実験プロトコール：
試験動物：Ｓｉｂｅｉｆｕ　ｌａｂｏｒａｔｏｒｙにより提供される健康な雄ＣＤ１マウス（体重２０～３０ｇ、１８匹のマウス、食物及び水を自由に摂取できる）。
【１６６３】
投与レベル及び投与経路：それぞれ、ＩＶ群の場合、尾静脈から静脈内注射を介して動物に投与し（１ｍｇ／ｋｇ、５ｍＬ／ｋｇ、１０％のＤＭＳＯ／４０％のＰＥＧ４００／５０％の水）、ＰＯ群の場合、強制経口投与を介して動物に投与する（１０ｍｇ／ｋｇ、１０ｍＬ／ｋｇ、１０％のＤＭＳＯ／４０％のＰＥＧ４００／５０％の水）。
【１６６４】
試料の採取：健康な動物を使用し、体重を計量し、投与前に、尾及びケージカードに印をつけた。血液試料（０．０３ｍＬ／時点）を、ＩＶ群の場合、投与の０．０８３、０．２５、０．５、１、２、４、８、２４時間後に、ＰＯ群の場合、投与の０．２５、０．５、１、２、４、８、２４時間後に、中足背側静脈から採取し、終末時点では、心臓から採取した（約０．３ｍＬ）。血液試料は、ヘパリンナトリウムがコーティングされたチューブに入れ、次に、保冷容器に入れ、全試料を時点ごとに採取した直後５分で、４℃、４０００ｇで遠心分離して、血漿を得た。血漿試料を、分析前に－７５±１５℃の冷凍庫に保存した。
【１６６５】
ＬＣ／ＭＳ／ＭＳ法により、薬物濃度を決定し、パラメータを以下の表に列挙した。
【表５－１】
表５

PKパラメータ	単位	実施例34	実施例21	実施例42
Cl	mL/分/kg	110	162.7	97
$T_{1/2}$ (IV)	h	1.11	0.73	1.32

【表５－２】

C_{max} (PO)	ng/mL	58	86	176
AUC (PO)	h*ng/mL	165	282	677
F	%	10.3	27.2	42.1

表５．選択された実施例における経口ＰＫ。

【１６６６】
動物異種移植腫瘍モデル
一般的なプロトコール。
目的のがん遺伝子を保有することが知られているＡＴＣＣ細胞株、または計画的なトランスフェクションのいずれかから、適切に形質転換された細胞を、適切な培地に懸濁し、５×１０^{6}または１×１０^{7}の細胞を、ｎｕ／ｎｕマウスの脇腹に注入する。あるいは、インビボで継代した腫瘍の断片、通常約１ｍｍ^{3}のトロカール配置を使用して、腫瘍を引き起こすことができる。腫瘍が実験のために適切なサイズ、通常１００～３００ｍｇの範囲内に達した場合、６～１０マウス及び腫瘍サイズならびに１日１回または２回、口周囲強制投与による所与のビヒクルまたは試験物品の適合した群に動物を無作為化する。腫瘍体積を、キャリパーを使用して決定する。０日目（試験化合物の投与が開始した日）に対するｎ日目の異種移植腫瘍の体積の増加割合を、（ｎ日目の腫瘍体積－０日目の腫瘍体積／０日目の腫瘍体積）×１００として計算する。ビヒクル処置群と比較した各薬物処置群における腫瘍成長阻害の平均百分率を、（１－薬物処置群における腫瘍体積の平均パーセント増加／ビヒクル処置群における腫瘍体積の平均パーセント増加）×１００として計算する。片側ｔ検定を使用して、統計的有意性を評価する。

【１６６７】
野生型ＥＧＦＲ異種移植アッセイ。
ｗｔ　ＥＧＦＲを過剰発現する腫瘍に対する有効性の決定のために、Ａ４３１類表皮癌細胞またはＬｏＶｏ結腸癌細胞のいずれかから成長させた異種移植片を使用してもよい。

【１６６８】
ＥＧＦＲ　ｄｅｌ７４６－７５０異種移植モデル。
ＥＧＦＲ－ｄｅｌ７４６－７５０を過剰発現する腫瘍に対する有効性の決定のために、ＰＣ９　ＮＳＣＬＣ細胞から成長させた異種移植片を使用してもよい。

【１６６９】
ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ異種移植モデル。
ＥＧＦＲ－Ｌ８５８Ｒを過剰発現する腫瘍に対する有効性の決定のために、Ｈ３２５５　ＮＳＣＬＣ細胞から成長させた異種移植片を使用してもよい。

【１６７０】
ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ二重変異体異種移植モデル。
ＥＧＦＲ－Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ二重変異体を過剰発現する腫瘍に対する有効性の決定のために、Ｈ１９７５　ＮＳＣＬＣ細胞から成長させた異種移植片を使用してもよい。

【１６７１】
薬力学的アッセイ。
好ましくは、２００～３００ｍｇの大きさを有する、上記腫瘍のいずれか有するマウスを、薬物の経口投与後、適切な間隔で安楽死させることができる。腫瘍を、切除し、急速凍結し、プロテアーゼ及びホスファターゼ阻害薬を含有する非変性溶解緩衝液中のＱｉａｇｅｎ　Ｔｉｓｓｕｅ－Ｌｙｓｅｒを使用して分散する。ホモジネートを４℃で１時間溶解させ、遠心分離で清澄化し、次に、蛍光体ＥＧＦＲ／ｅｒｂＢ－２／３／４及び総受容体について定量的ウェスタンブロッティングにより分析する。各ＲＴＫバンドのホスホ－ＲＴＫシグナルを、その総ＲＴＫシグナルで正規化する。あるいは、適切なｅＥＲＫ及び蛍光体－ＥＲＫ抗体を使用して、類似の技術により、腫瘍中の総ＥＲＫ対蛍光体－ＥＲＫの比を測定することができる。

【１６７２】
種々の酵素についてのＩＣ$_{50}$決定のための酵素アッセイを、本明細書に開示の手順に従って実施した。表１は、実施例１～１５の化合物についてのＩＣ$_{50}$酵素アッセイの結果を示す。

【１６７３】
本明細書に記載の特許及び刊行物は、当該技術分野における一般的な技能を説明し、全目的のために、かつそれぞれが具体的かつ個別に参照により組み込まれるように示される

ような同じ程度で全体として本明細書で参照により組み込まれる。引用された参考文献及び本明細書の間に任意の矛盾がある場合、本明細書が支配するものとする。本出願の実施形態を説明する際には、明確にするために、具体的な用語が用いられる。しかし、本発明は、そのように選択された具体的な用語に限定されることを意図するものではない。本明細書中のいかなるものも、本発明の範囲を限定するものと考えるべきではない。提示された全ての実施例は、代表的かつ非限定的である。上記の実施形態は、上記の教示に照らして、当業者らによって理解されるように、本発明から逸脱することなく、修飾または変形され得る。従って、特許請求の範囲及びその等価物の範囲内で、本発明は、具体的に記載されたものとは別の方法で実施され得ることが理解されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/012466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/136; A61K 31/167; A61K 31/404; C07D 209/04; C07D 471/04; C08F 20/56 (2017.01)
CPC - A61K 31/136; A61K 31/167; A61K 31/404; C07D 209/04; C07D 471/04; C08F 20/56 (2017.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

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)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/050989 A2 (CS THERAPEUTICS INC) 09 April 2015 (09.04.2015) entire document	1
A	US 2004/0048868 A1 (EDWARDS et al) 11 March 2004 (11.03.2004) entire document	1
A	US 2014/0243336 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP) 28 August 2014 (28.08.2014) entire document	1

☐ 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	Date of mailing of the international search report
31 March 2017	04 MAY 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/012466

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 25-27, 31, 41, 42, 64-67, 90, 112-116, 143-153
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See Extra Sheet

Claim 1 has been analyzed subject to the restriction that the claim reads on a compound of the formula (I) or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein A is A1, wherein A1 has the structure of A1a, wherein each X2 and X6 is independently CR4; each of R4 is independently H; E1 and E2 are independently C-R1; E3 is CH; Z is CH; Y is Y1; R1 is hydrogen; R2 is R10, R3 is C2 alkenyl-R7; R5a is H; R6e is H; R6z is R10; R7 is OH; each R10 is independently H.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/012466

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-24, 28-30, 32-40, 43-63, 68-89, 91-111, and 117-142 are drawn to compounds of the formula (I) or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof.

The first invention of Group I+ is restricted based on the proviso that E1 and E2 are not both N; and is restricted to a compound of the formula (I) or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein A is A1, wherein A1 has the structure of A1a, wherein each X2 and X6 is independently CR4; each of R4 is independently H; E1 and E2 are independently C-R1; E3 is CH; Z is CH; Y is Y1; R1 is hydrogen; R2 is R10, R3 is C2 alkenyl-R7; R5a is H; R6e is H; R6z is R10; R7 is OH; each R10 is independently H. It is believed that claim 1 reads on this first named invention and thus this claim will be searched without fee to the extent that it reads on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a compound of the formula (I) or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof, wherein A is A1, wherein A1 has the structure of A1a, wherein each X2 and X6 is independently CR4; each of R4 is independently H; E1 and E2 are independently C-R1; E3 is CH; Z is CH; Y is Y1; R1 is fluoro; R2 is R10, R3 is C3 alkenyl-R7; R5a is F; R6e is F; R6z is F; R7 is OH; each R10 is independently H. Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables A, E1, E2, E3, R2, R3, R10, Z, and Y.

The Groups I+ share the technical features of a compound having the core structure of formula (I) or a stereoisomer or a pharmaceutically acceptable salt, solvate, ester, or prodrug thereof. However, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art.

Specifically, US 2014/0243336 A1 to Merck Sharp & Dohme Corp. teaches a compound having the core structure of formula (I) (Para. [0658], 5-{[(1R,2S)-2-aminocyclohexyl]amino}-3-({5-[3-(2,2-difluoro-1-hydroxyethyl)phenyl]-6-methylpyridin-2-yl}amino) pyridine-2-carboxamide;...see shown structure...).

The Inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

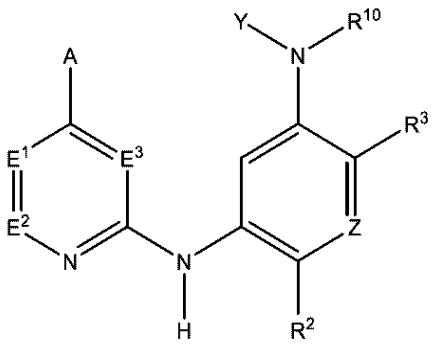
(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D 471/04	104Z	
A61K 31/506	*(2006.01)*	C07D 471/04	106Z	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61K 31/506		
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P 35/00		
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P 11/00		
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P 1/04		
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P 1/18		
A61P 1/16	*(2006.01)*	A61P 15/00		
A61P 1/00	*(2006.01)*	A61P 1/16		
		A61P 1/00		

(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,DJ,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,KH,KN,KP,KR,KW,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

(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 ソン, ユンタオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ウェルズベリー ウェイ 620, シーエス ファーマサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ブリッジス, アレクサンダー ジェイムズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94306, パロ アルト, ウェルズベリー ウェイ 620, シーエス ファーマサイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 BB02 BB09 CC29 CC42 CC73 DD06 DD12 DD22 DD26 EE01
4C065 AA04 AA05 BB04 BB05 CC01 DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01 JJ03 JJ04 JJ07 KK05 KK08 KK09 LL01 LL07 PP09 PP11
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 CB05 GA02 GA07 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75 ZA81 ZB26

【要約の続き】



（Ｉ）

【選択図】なし