(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7633989号
(P7633989)

(45)発行日　令和7年2月20日(2025.2.20)

(24)登録日　令和7年2月12日(2025.2.12)

(51)国際特許分類

C07D 401/12 (2006.01)	C07D	401/12	
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111
A61P 35/00 (2006.01)	A61P	35/00	
A61P 1/18 (2006.01)	A61P	1/18	
A61P 15/00 (2006.01)	A61P	15/00	

FI

請求項の数　20　（全300頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-500151(P2022-500151)
(86)(22)出願日　令和2年7月3日(2020.7.3)
(65)公表番号　特表2022-538923(P2022-538923A)
(43)公表日　令和4年9月6日(2022.9.6)
(86)国際出願番号　PCT/CN2020/100134
(87)国際公開番号　WO2021/000935
(87)国際公開日　令和3年1月7日(2021.1.7)
審査請求日　令和5年7月3日(2023.7.3)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2019/094634
(32)優先日　令和1年7月4日(2019.7.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者　523453053
レゴー・ファーマシューティカルズ，インコーポレーテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２１４２，ケンブリッジ，メイン・ストリート ２４５，セカンド・フロア
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(72)発明者　チョン，ウェンジ
アメリカ合衆国カリフォルニア州９１３６２，サウザンド・オークス，ベネジア
最終頁に続く

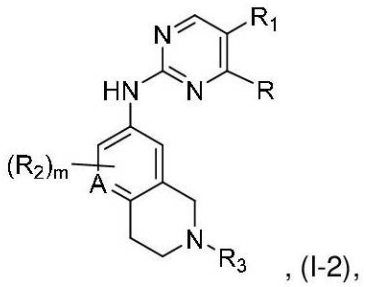
(54)【発明の名称】　ＨＰＫ１阻害剤およびその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

構造式（Ｉ－２）：

【化１】



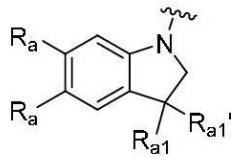
, (I-2),

により表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体［式中、

Ａは、ＣＲ$_2$またはＮであり、

（ｉ）Ｒが、

【化２】



であり、ここで、

【化３】

結合がピリミジン環に接続しており、

それぞれのＲａが、独立してＨ、Ｆ、またはＣｌであり、

Ｒａ１が、独立して、Ｈ、Ｃ１～４アルキル、またはＣ１～４ヒドロキシアルキルであり、

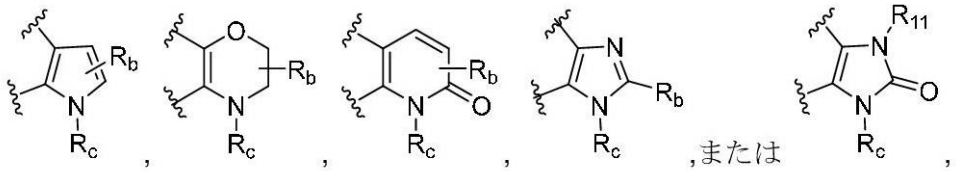
Ｒａ１’が、独立して－（ＣＨＲａａ）ｋＯＨ、－（ＣＨＲａａ）ｋＣＮ、－（ＣＨＲａａ）ｋＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－（ＣＨＲａａ）ｋＣ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、－（ＣＨＲａａ）ｋＣ（Ｏ）ＮＲ１１ＯＲ１２、－（ＣＨＲａａ）ｋＣ（Ｏ）ＮＲ１１Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１２、－（ＣＨＲａａ）ｋＳ（＝Ｏ）２Ｒ１１、－（ＣＨＲａａ）ｋＳ（＝Ｏ）２ＮＲ１１Ｒ１２、－（ＣＨＲａａ）ｋＮＲ１１Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１２、－（ＣＨＲａａ）ｋ－５～６員ヘテロアリール、または－（ＣＨＲａａ）ｋＰ（＝Ｏ）Ｒ１１Ｒ１２であり、

Ｒａａが、独立してＨ、またはハロゲンにより場合に応じて置換されているＣ１～３アルキルであり、

Ｒ１は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３～６シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ１により表される、またはＲ１により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

（ｉｉ）　ＲおよびＲ１は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、下記：

【化４】



により表される環を形成し、

ここで、

【化５】

結合は、ピリミジン環内の他の原子に接続しており、

それぞれの場合にＲｂは、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＯ２、ＣＯＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アル

コキシ、$NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}OR_{12}$、$C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$C(O)C_{1\sim6}$アルキル、$C(O)OR_{11}$、$NR_{11}C(O)R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、R_bにより表される、またはR_bにより表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}OR_{12}$、$C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$C(O)OR_{11}$、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_cは、独立して、フェニル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロシクリル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリールであり、R_cにより表されるフェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、およびＰ（Ｏ）ジ－$C_{1\sim6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_2は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)C_{1\sim6}$アルキル、$C(O)OC_{1\sim6}$アルキル、$NR_{11}C(O)C_{1\sim6}$アルキル、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、または$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$であり、R_2により表される、またはR_2により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

R_3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C(O)C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_3により表される、またはR_3により表される基における、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立してＨまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、

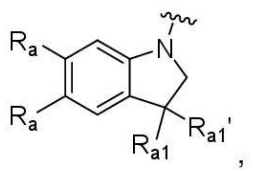
ｍは、０、１、２、または３であり、好ましくは０または１であり、

ｋは０または１である］。

【請求項２】

Ｒが、

【化６】

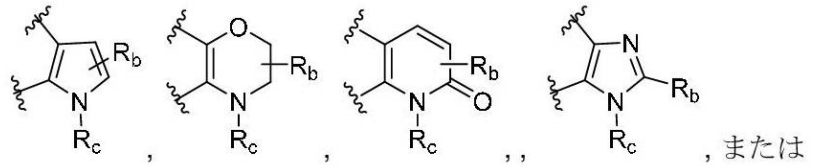


であり、ここで、

【化７】

結合がピリミジン環に接続しており、
　R_{a1}が、独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキルであり、
　R_{a1}’が、独立して－（CHR_{aa}）$_k$ＯＨ、－（CHR_{aa}）$_k$ＣＮ、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）OR_{11}、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$$S(=O)_2R_{11}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$－５～６員ヘテロアリール、または－（$CHR_{aa}$）$_k$Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$であり、
　R_{aa}が、独立してＨ、またはハロゲンにより場合に応じて置換されている$C_{1\sim3}$アルキルであり、
　R_aが、独立してＨ、Ｆ、またはＣｌであり、
　R_{11}およびR_{12}が、独立して、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、
　ｋが、０または１である、
　好ましくは、R_{a1}が、独立して、Ｈ、CH_3、またはCH_2OHであり、
　R_{a1}’が、独立して－（CHR_{aa}）$_k$ＯＨ、－（CHR_{aa}）$_k$ＣＮ、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）OR_{11}、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$$S(=O)_2R_{11}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$－テトロラゾール、または－（$CHR_{aa}$）$_k$Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$であり、
　R_{aa}が、独立して、Ｈ、CH_3、またはCF_3であり、
　R_{11}およびR_{12}が、独立して、Ｈまたは$C_{1\sim2}$アルキルであり、
　ｋが、０または１であり、
　そして、任意に、それぞれの場合にR_aが、独立してＨまたはＦである、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項３】
（ｉ）R_1が、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキル、NR_{11}Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキルであり、R_1により表される、またはR_1により表される基における、アルキル、アルケニル、またはアルコキシが、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、または、
（ii）R_1が、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシである、
請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項４】
R_1が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、またはCF_3である、または、
R_1がＣｌである、
　請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項５】
　それぞれの場合にR_2が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim4}$アルキル、NR_{11}Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim4}$アルキル、Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、または$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$であり、R_2に

より表される、またはＲ２により表される基における、アルキルまたはアルコキシが、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、
および／または、
Ｒ３が、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、またはＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキルであり、Ｒ３により表される、またはＲ３により表される基におけるアルキルが、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、
請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項６】
ＲおよびＲ１が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、
（ｉ）
【化８】



により表される環を形成し、ここで、
【化９】

結合はピリミジン環内の他の原子に接続している、
場合により、それぞれの場合にＲｂが、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＣＯＯＨ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、Ｃ１～４ヒドロキシアルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～４アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～４アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１ＯＲ１２、Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１１、Ｓ（＝Ｏ）２ＮＲ１１Ｒ１２、ＮＲ１１（Ｓ＝Ｏ）２Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１２、Ｐ（＝Ｏ）Ｒ１１Ｒ１２、５～６員ヘテロアリール、またはＮＲ１１Ｃ（Ｏ）Ｃ１～４アルキルであり、
それぞれの場合にＲｃが、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれが、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、およびＰ（＝Ｏ）ジ－Ｃ１～６アルキルからなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されている、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項７】
ＲおよびＲ１が、下の環を形成し、

【化１０】

、ここで、

【化１１】

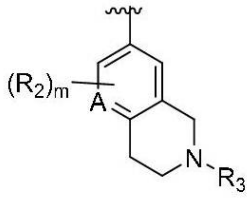
結合はピリミジン環内の他の原子に接続している、
場合により、それぞれの場合にR_bが、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、ＣＯＯＨ、$C_{1～2}$アルキル、または$C_{1～2}$ハロアルキルであり、
それぞれの場合にR_cが、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれが、ハロゲン、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、およびＰ（＝Ｏ）ジ－$C_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されており、
それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}が、独立してＨまたは$C_{1～6}$アルキルである、
請求項６に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項８】

それぞれの場合にR_bが、独立して、Ｈ、ＣＮ、またはＣＯＯＨであり、
それぞれの場合にR_cが、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれが、$C_{1～4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、およびＰ（＝Ｏ）（CH_3）$_2$からなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されている、
請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

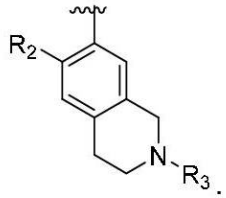
【請求項９】

【化１２】



が、

【化１３】



である、請求項１から８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。

【請求項１０】

それぞれの場合にR_2が、独立して、Ｈ、ハロゲン、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、または$C_{1～4}$ハロアルコキシであり、R_3が、Ｈ、$C_{1～6}$

アルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、または$COCH_2NR_{11}R_{12}$である、
請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項１１】
それぞれの場合にR_2が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、またはOCH_3であり、R_3が、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルである、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体。
【請求項１２】
治療有効量の請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。
【請求項１３】
治療有効量の請求項１から１１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体と、１つ以上の治療活性共作用剤とを含む、組合せ物。
【請求項１４】
がんを有する対象を処置するための、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
がんが、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、および膵がんから選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
がんが、急性リンパ性白血病（ALL）、胃がん、泌尿生殖器がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、頭頸部扁平上皮細胞がんから選択される、請求項１４に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
ＨＰＫ１活性の阻害を必要とする対象においてＨＰＫ１活性を阻害するための、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
対象はがんを有し、がんが処置される、請求項１７記載の医薬組成物。
【請求項１９】
がんが、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、および膵がんから選択される、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
がんが、急性リンパ性白血病（ALL）、胃がん、泌尿生殖器がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、頭頸部扁平上皮細胞がんから選択される、請求項１８に記載の医薬組成物。
【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、２０１９年７月４日に出された国際特許出願第ＰＣＴ／ＣＮ／２０１９／０９４６３４号の優先権の利益を主張する。前述の出願の全ての内容は、参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
造血前駆体キナーゼ１（ＨＰＫ１）は、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼキナーゼ１（ＭＡＰ４Ｋ１）としても知られており、ＭＡＰ２Ｋ（ＭＡＰキナーゼキナーゼ）を活性化し、その次に二重ＴｈｒおよびＴｙｒ　ＭＡＰＫファミリーメンバーＪＮＫ（ｃ－Ｊｕｎ　Ｎ末端キナーゼ）を活性化するＭＡＰ３Ｋ（ＭＡＰキナーゼキナーゼキナーゼ）を含む古典的３段ＭＡＰＫ経路の上流で作用する、プロテインキナーゼである。造血前駆細胞において最初にクローンされたＨＰＫ１／ＭＡＰ４Ｋ１は、骨髄、胎生期肝臓、リンパ節、胎盤、脾臓、および胸腺が含まれるリンパ系器官／組織に主に発現する（Ｈｕら、Ｇｅｎｅ　＆　Ｄｅｖ．１０（１８）：２２５１～２２６４、１９９６；Ｋｉｅｆｅｒら、Ｔｈｅ　ＥＭＢＯ　Ｊ．１５（２４）：７０１３～７０２５、１９９６）

。細胞レベルでは、ＨＰＫ１は、造血前駆細胞、Ｔ細胞、Ｂ細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球、およびマスト細胞が含まれる造血区画中の全ての細胞タイプにおいて発現する（Ｈｕ、上記；Ｋｉｅｆｅｒ、上記）。

【０００３】

ＨＰＫ１／ＭＡＰ４Ｋ１は、ＨＰＫ１（ＭＡＰ４Ｋ１）、ＧＣＫ（ＭＡＰ４Ｋ２）、ＧＬＫ（ＭＡＰ４Ｋ３）、ＨＧＫ／ＮＩＫ（ＭＡＰ４Ｋ４）、ＫＨＳ／ＧＣＫＲ（ＭＡＰ４Ｋ５）、およびＭＩＮＫ（ＭＡＰ４Ｋ６）を含む６個のＭＡＰ４Ｋのうちの１つである。これらのＭＡＰ４Ｋは、まとめて、現在まで確認されている約２６個の哺乳類Ｓｔｅ２０様セリン／トレオニンキナーゼのメンバーであり、酵母フェロモンシグナル伝達経路においてＭＡＰ３Ｋを活性化する推定ＭＡＰ４Ｋである酵母ステライル２０プロテイン（Ｓｔｅ２０ｐ）の相同体である。これらの哺乳類Ｓｔｅ２０様キナーゼは、ドメイン構造に基づいて２つのサブファミリーに分けられ、ｐ２１活性化キナーゼ（ＰＡＫ）および胚中心キナーゼ（ＧＣＫ）である。ＧＣＫサブファミリーのなかで、これらのうちのいくつかは、ＭＡＰ３Ｋキナーゼカスケードを活性化して、ＪＮＫ活性化をもたらすことができる。

【０００４】

ＭＡＰ４Ｋは、構造的に極めて類似しており、Ｎ末端キナーゼドメイン（ＫＤ）の後ろに、２～４個のプロリンリッチモチーフおよびＣ末端シトロン相同ドメイン（ＣＮＨ）が続いている。

【０００５】

ＨＰＫ１のキナーゼドメインのＡＴＰ結合部位は、Ｌｙｓ－４６を含む。この残基からＭｅｔへの突然変異（ＨＰＫ１－Ｍ４６）は、ＨＰＫ１の触媒活性化を消失させる（Ｈｕ、上記）。

【０００６】

ＨＰＫ１のキナーゼドメイン内に複数の保存Ｓｅｒ／Ｔｈｒリン酸化部位、および最初の２個のプロリンリッチモチーフの間に保存Ｔｙｒリン酸化部位が存在する。ＬＣＫ／ＺＡＰ７０によるＴｙｒ３７９（マウス、またはヒトのＴｙｒ３８１）のリン酸化は、ＨＰＫ１活性化にとって必要であると思われ、それは、ＬＣＫまたはＺＡＰ７０の欠乏が、抗ＣＤ３刺激によるジャーカットＴ細胞におけるＨＰＫ１のＴｙｒ－３７９リン酸化およびキナーゼ活性を消失させるからである（Ｌｉｎｇら、ＪＢＣ　２７６（２２）：１８９０８～１８９１４、２００１；Ｌｉｏｕら、Ｉｍｍｕｎｉｔｙ　１２（４）：３９９～４０８、２０００；Ｓａｕｅｒら、ＪＢＣ　２７６（４８）：４５２０７，４５２１６、２００１）。一方、Ｔｈｒ－３５５自己リン酸化は、ＨＰＫ１のユビキチン化および分解を制御する。Ｔｈｒ－３５５は、ＰＰ４標的脱リン酸化部位であり、この脱リン酸化は、活性化ＨＰＫ１のＣＵＬ７／Ｆｂｘｗ８媒介ユビキチン化およびプロテアソーム分解を防止し（Ｗａｎｇら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．６９（３）：１０６３～１０７０、２００９）、したがってＨＰＫ１は、また、プロテインホスファターゼ４（ＰＰ４）によって安定化および活性化される（Ｚｈｏｕら、ＪＢＣ　２７９（４７）：４９５５１～４９５６１、２００４）。

【０００７】

Ｔｙｒリン酸化部位は、また、カスパーゼ切断部位（ＤＤＶＤ）に隣接している。完全長ＨＰＫ１は、アポトーシス細胞中のこの部位においてカスパーゼ－３により切断され、Ｎ末端ＨＰＫ１断片の高められた触媒活性を生じうることが示されている（Ｃｈｅｎら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　１８：７３７０～７３７７、１９９９）。

【０００８】

ＨＰＫ１の４個のプロリッチモチーフは、ＨＰＫ１と多くのＳＨ３ドメイン含有タンパク質との相互作用を媒介する（Ｂｏｏｍｅｒ　＆　Ｔａｎ、ＪＣＢ　９５（１）：３４～４４、２００５）。

【０００９】

ＨＰＫ１のＣＮＨドメインは、ＨＰＫ１媒介リンパ球接着に関与することがあり、それは、別のＳｔｅ２０様キナーゼＴＮＩＫにおけるシトロン相同性ドメインがＲａｐ２に結

合し、アクチン細胞骨格を制御するからである（Ｔａｉｒａら、ＪＢＣ　２７９（４７）：４９４８８～４９４９６、２００４）。

【００１０】

ＭＡＰ４Ｋは、細胞シグナル伝達、免疫細胞活性化、細胞形質転換、および細胞遊走を制御することによって、免疫系において、特にリンパ球において重要な役割を果たす。ＨＰＫ１ノックアウト（ＫＯ）マウスは、ＫＬＨ免疫化の後に高められたＴ細胞活性化、増加したサイトカイン酸性、および増加した抗体産生を示す。ＨＰＫ１　ＫＯマウスは、また、ＥＡＥ誘導により多くの感受性がある。ＨＰＫ１　ＫＯのＴ細胞およびＢ細胞は、高められた細胞活性化および抗原受容体シグナル伝達を示す。ＨＰＫ１　ＫＯの樹状細胞は、より高いレベルの共刺激性分子および炎症促進性サイトカインを示す（Ａｌｚａｂｉｎら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８２（１０）：６１８７～６１９４、２００９；Ｓｈｕｉら、Ｎａｔ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．８（１）：８４～９１、２００７）。

【００１１】

細胞系（例えば、ＨＥＫ２９３およびＣＯＳ－１細胞、ならびに造血ジャーカットＴ細胞および白血病ＨＬ－６０細胞）における過剰発現は、ＨＰＫ１が、全てＭＡＰ２ＫのＭＫＫ４およびＭＫＫ７を活性化し、その次にＪＮＫを活性化する複数のＭＡＰ３Ｋ（ＴＡＫ１、ＭＥＫＫ１、およびＭＬＫ３を含む）を介してＭＡＰＫ　ＪＮＫを活性しうる（しかし、ｐ３８またはＥＲＫ　ＭＡＰキナーゼを活性化しない）ことを実証した。

【００１２】

興味深いことに、免疫細胞におけるＭＡＰ４Ｋの制御機能は、ほとんどがＪＮＫ非依存的機構によって媒介されると思われる。ＨＰＫ１キナーゼ活性化がＩＫＫ－ＮＦ－κＢ活性化に必要であることが実証されており、ＨＰＫ１はＣＡＲＭＡ１の制御を介して行っていると思われる。ＣＡＲＭＡ１は、抗ＣＤ３刺激によりジャーカットＴ細胞においてＩＫＫβ活性化を促進する、いわゆるＣＢＭ（ＣＡＲＭＡ１/ＢＣＬ１０/ＭＡＬＴ１）複合体中のアダプタータンパク質である。活性化されたＩＫＫは、ＩκＢを切断し、関連ＮＦ－κＢ核転写因子を放出する。特に、ＨＰＫ１は、ＣＡＲＭＡ１と誘導的に会合し、ＮＦ－κＢ活性化に必要であるＳｅｒ－５５１においてＣＡＲＭＡ１を直接リン酸化する（Ｂｒｅｎｎｅｒら、ＰＮＡＳ　ＵＳＡ，１９６（３４）：１４５０８～１４５１３、２００９）。

【００１３】

Ｔ細胞では、ＴＣＲ刺激により、リンパ球タンパク質チロシンキナーゼ（Ｌｃｋ）がＴＣＲ／ＣＤ３複合体の細胞基質側の免疫受容体チロシンに基づく活性化モチーフ（ＩＴＡＭ）をリン酸化する。次いでＺａｐ－７０がＴＣＲ／ＣＤ３複合体に動員され、そこでリン酸化および活性化される。活性化されたＺＡＰ－７０は、ＳＬＰ－７６と呼ばれるアダプタータンパク質をリン酸化し、これを細胞膜に転位置させ、ＨＰＫ１を含む多数のタンパク質に結合させることによって、多タンパク質シグナルソーム複合体の形成を促進する。これらのタンパク質は、まとまってＴＣＲシグナル伝達を異なるエフェクター分子に伝達し、Ｔリンパ球の活性化、生存、および増殖をもたらす。

【００１４】

このプロセスの際に、ＨＰＫ１はＳＬＰ－７６のＳＨ２ドメインに直接結合し、ＴＣＲシグナル伝達の負の制御因子として主に機能する。例えば、ＴＣＲシグナル伝達は、ＨＰＫ１　ＫＯ初代Ｔ細胞において高められ、すなわち、Ｉｎ　ｖｉｔｒｏでのＴＣＲライゲーションにより過剰増殖およびＩＬ－２産生を示す（Ｓｈｕｉ、上記）。ＨＰＫ１は、Ｓｅｒ－３７６でＳＬＰ－７６アダプタータンパク質をリン酸化することによって、負のフィードバックを介してＴＣＲシグナル伝達を下降制御することができると考えられる。ＨＰＫ１によるＳｅｒ－３７６リン酸化によって、ＳＬＰ－７６は、リン酸化されたＳｅｒ－３７６残基を介して１４－３－３に結合し、後にプロテアソーム分解の標的になるＳＬＰ－７６のＬｙｓ－３０（Ｋ３０）残基におけるユビキチン化をもたらす。ＨＰＫ１は、また、ＧＡＤを含む他のアダプタータンパク質において同様の機構により（例えば、ＧＡＤＳのＴｈｒ－２５４をリン酸化し、１４－３－３相互作用を促進することにより）、ＴＣ

Ｒシグナル伝達を下方制御する。

【００１５】

したがって、ＨＰＫ１は、ＪＮＫ活性化およびＴＣＲシグナル伝達において二重および逆の役割を果たす。ＨＰＫ１は、ＭＡＰ３Ｋ－ＭＡＰ２Ｋ－ＭＡＰＫ経路を介して異なる過剰発現系におけるＪＮＫ経路を直接活性化することが実証されているが、ＳＬＰ－７６活性化のＨＰＫ１媒介阻害は、また、ＴＣＲシグナル伝達におけるＪＮＫ活性の阻害をもたらす。このことは、ＨＰＫ１ノックアウト初代Ｔ細胞が、影響されないＪＮＫ活性を示すという観察と一致している（Ｓｈｕｉ、上記）。同様に、ＨＰＫ１は、一方では、ＨＰＫ１が、ＣＡＲＭＡ１を直接リン酸化してＩＫＫを活性化する、他方では、またＨＰＫ１が、ＳＬＰ－７６活性化を阻害してＩＫＫ活性化を負に制御するという２つの異なる対照的な機構により、ＩＫＫ活性化を制御すると思われる。このＨＰＫ１が果たしている一見して対照的な二重の役割は、ＨＰＫ１が、ＴＣＲシグナル伝達の初期段階ではＪＮＫおよびＩＫＫの活性化を促進するが、後期段階ではＴＣＲシグナル伝達を減衰する重要な役割を果たすというように理解することが最も適している。

【００１６】

ＨＰＫ１は、また、細胞におけるＢＣＲ誘導性細胞活性化およびＢ細胞増殖における同様の負の制御にも役割を果たす。Ｂ細胞は、ＪＮＫおよびＩＫＫの活性化を含むＢＣＲシグナル伝達を形質導入するために、ＢＬＮＫと呼ばれるＳＬＰ－７６様アダプタータンパク質を使用する。Ｂ細胞では、ＴｙｒキナーゼのＳｙｋおよびＬｙｎは、ＨＰＫ１のＴｙｒリン酸化および活性化を促進し、ＨＰＫ１の得られたｐＹ３７９は、ＨＰＫ１－ＢＬＮＫ結合を媒介する。ＢＬＮＫのＨＰＫ１による負のフィードバックは、ＢＬＮＫのＴｈｒ－１５２を介するものである。１４－３－３によるｐＴ１５２結合は、複数のＬｙｓ残基にＢＬＮＫユビキチン化をもたらし、続いてＢＬＮＫのプロテアソーム分解（したがって、ＢＣＲシグナル伝達の減衰）をもたらす。

【００１７】

興味深いことに、ＨＰＫ１は、制御性Ｔ細胞（Ｔｒｅｇ）の抑制機能の正の制御因子であると思われる（Ｓａｗａｓｄｉｋｏｓｏｌら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８８（付録１）：１６３、２０１２）。ＨＰＫ１欠乏マウスＦｏｘｐ３$^{+}$のＴｒｅｇは、ＴＣＲ誘導性エフェクターＴ細胞増殖の抑制に欠陥があり、逆説的に、ＴＣＲ会合の後にＩＬ－２を産生する能力を得た（Ｓａｗａｓｄｉｋｏｓｏｌ、上記）。したがって、ＨＰＫ１は、Ｔｒｅｇ機能および末梢性自己寛容にとって重要な制御因子である。

【００１８】

ＨＰＫ１は、また、ＣＤ４$^{+}$のＴ細胞活性化のＰＧＥ２媒介阻害にも関与する（Ｉｋｅｇａｍｉら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６６（７）：４６８９～４６９６、２００１）。ＵＳ２００７／００８７９８は、ＨＰＫ１キナーゼ活性が、ＰＧＥ２誘導性ＰＫＡ活性化を介して、ＣＤ４$^{+}$のＴ細胞中の生理学的濃度のＰＧＥ２に暴露されると増加したことを示す。ＨＰＫ１欠乏Ｔ細胞の増殖は、ＰＧＥ２の抑制効果に対して抵抗力を示した（ＵＳ２００７／００８７９８８）。したがって、ＨＰＫ１のＰＧＥ２媒介活性化は、免疫応答を調節する新規の制御経路を表すことができる。

【００１９】

ＴＣＲおよびＢＣＲの他に、ＨＰＫ１は、また、ＴＧＦ－Ｒ（形質転換増殖因子受容体）（Ｗａｎｇら、ＪＢＣ　２７２（３６）：２２７７１～２２７７５、１９９７）またはＧ共役ＰＧＥ２受容体（ＥＰ２およびＥＰ４）（Ｉｋｅｇａｍｉら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１６６（７）：４６８９～４６９６、２００１）の下流にシグナルを伝達する。

【００２０】

ＨＰＫ１は、免疫細胞接着を負に制御する。Ｔ細胞では、ＴＣＲ活性化は、また、インテグリン活性化も誘導し、Ｔ細胞接着および免疫シナプス形成を生じる。このことは、ＴＣＲ誘導性インテグリン活性化に必要である脱顆粒化促進アダプタータンパク質（ＡＤＡＰ）のＳＬＰ－７６結合によって達成されるが（Ｗａｎｇら、Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．２００（８）：１０６３～１０７４、２００４）、活性化小ＧＴＰアーゼＲａｐ１を細胞膜に

向けて標的化する構成的に会合されたＳＫＡＰ５５タンパク質は、インテグリン活性をもたらす（Ｋｌｉｃｈｅら、ＭＣＢ　２６（１９）：７１３０～７１４４、２００６）。換言すると、ＳＬＰ－７６／ＡＤＡＰ／ＳＫＡＰ５５三元複合体は、ＴＣＲシグナル伝達をインテグリンファミリーの接着分子に中継し、それによってＴ細胞接着を促進する。ＨＰＫ１はこの経路を、ＳＬＰ－７６の下方制御（上記）のみならず、ＳＬＰ－７６の同じＳＨ２結合部位をＡＤＡＰと競合し、次にＡＤＡＰ下流エフェクターＲａｐ１の活性を減衰させることによっても負に制御する（Ｐａｔｚａｋら、Ｅｕｒ．Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．４０（１１）：３２２０～３２２５、２０１０）。

【００２１】

ＨＰＫ１は、同様にＢ細胞においてインテグリン活性化および細胞接着を負に制御する。そこでは、ＨＰＫ１は、ＳＫＡＰ－ＨＯＭと呼ばれるＳＫＡＰ５５相同体と会合し（Ｋｏｎｉｇｓｂｅｒｇｅｒら、ＰｌｏＳ　Ｏｎｅ　５（９）．ｐｉｉ：ｅ１２４６８、２０１０）、このことは、Ｂ細胞接着にとって必要である（Ｔｏｇｎｉら、ＭＣＢ　２５（１８）：８０５２～８０６３、２００５）。ＨＰＫ１は、ＳＫＡＰ－ＨＯＭにネガティブリン酸化部位を誘導し、次にＲａｐ１活性化を抑制すると考えられる。

【００２２】

しかし好中球では、ＨＰＫ１は接着を正に制御する。遅い転がり、密接な結合、細胞の伸展、および血管外遊出を含む好中球輸送は、β２インテグリン活性化のアウトサイドイン（ｏｕｔｓｉｄｅ－ｉｎ）シグナル伝達により制御され、このことは、アクチンとＨＩＰ－５５（５５ｋＤａのＨＰＫ１相互作用タンパク質）との相互作用を誘導する。このことは、β２インテグリンの高親和性立体配座を補強し、好中球接着に寄与する（Ｈｅｐｐｅｒら、Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８８（９）：４５９０～４６０１、２０１２；Ｓｃｈｙｍｅｉｎｓｋｙら、Ｂｌｏｏｄ　１１４（１９）：４２０９～４２２０、２００９）。ＨＰＫ１は、β２インテグリン媒介接着により好中球のラメリポディウムにＨＩＰ－５５およびアクチンと共局在化する（Ｊａｋｏｂら、Ｂｌｏｏｄ　１２１（２０）：４１８４～４１９４、２０１３）。ＣＸＣＬ１媒介好中球接着は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏにおけるＨＰＫ１の欠乏またはＨＩＰ－５５の欠乏のいずれかによって消失する（Ｊａｋｏｂ、上記；Ｓｃｈｙｍｅｉｎｓｋｙ、上記）。

【００２３】

ＴＣＲおよびＢＣＲ機能の下方制御における役割と一致して、ＨＰＫ１は、適応免疫応答を負に制御し、Ｔ細胞活性化および免疫応答のＨＰＫ１媒介制御の損失は、自己免疫性病理発生にとって重要な機構でありうる。ＨＰＫ１　ＫＯマウスでは、ＴおよびＢ細胞の発生は影響されないように思われるが（Ｓｈｕｉ、上記）、これらの動物のＴ細胞は、ＴＣＲ近位シグナル伝達および下流ＥＲＫの劇的に増加された活性化を示し、抗ＣＤ３刺激によるｉｎ　ｖｉｔｒｏにおけるこれらの細胞の過剰増殖をもたらした（Ｓｈｕｉ、上記）。免疫化されたＨＰＫ１欠乏マウスのＴ細胞は、抗原特異的刺激によって応答性亢進であり、有意に高いレベルの炎症性サイトカイン、例えば、ＩＬ－２、ＩＦＮ－γ、およびＩＬ－４を産生する。そのようなマウスは、また、はるかに高いレベルのＩｇＭおよびＩｇＧアイソフォームも産生し、ＨＰＫ１ノックアウトＢ細胞の高められた機能を示唆している（Ｓｈｕｉ、上記）。

【００２４】

ＨＰＫ１は、また、マウスの自己免疫を負に制御し、それは、ＨＰＫ１　ＫＯマウスが実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）の誘導への感受性がより高い（Ｓｈｕｉ、上記）からである。ＨＰＫ１の減弱は、また、ヒト患者における異常なＴおよびＢ細胞活性化、ならびに自己免疫にも寄与する。ＨＰＫ１は、乾癬性関節炎患者の末梢血単核球または全身性エリテマトーデス（ＳＬＥ）患者のＴ細胞を下方制御する。

【００２５】

ＨＰＫ１の生理学的機能はリンパ球に限定されず、ＨＰＫ１では、不明の機構を介して樹状細胞（ＤＣ）の成熟および活性化も負に制御する（Ａｌｚａｂｉｎ、上記）。ＨＰＫ１　ＫＯマウスでは、骨髄誘導性樹状細胞（ＢＭＤＣ）が、共刺激性分子ＣＤ８０／ＣＤ

８６の高められたレベル、および炎症促進性サイトカインの増加された産生を示す（Ａｌｚａｂｉｎ、上記）。したがって、樹状細胞の抗原提示活性は、ＨＰＫ１　ＫＯマウスにおいてより効率的である（Ａｌｚａｂｉｎ、上記）。より重要なことに、ＨＰＫ１　ＫＯＢＭＤＣ媒介ＣＴＬ応答による腫瘍消滅は、野生型ＢＭＤＣより有効である（Ａｌｚａｂｉｎ、上記）。更に、ＨＰＫ１は、また、ＴおよびＢリンパ球依存性機構によって抗腫瘍免疫も制御する。ＨＰＫ１欠乏Ｔ細胞の養子移入は、野生型Ｔ細胞より腫瘍増殖および転移を有効に制御することが示されている（Ａｌｚａｂｉｎら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ　Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ　５９（３）：４１９～４２９、２０１０）。同様に、ＨＰＫ１ノックアウトマウスのＢＭＤＣは、野生型ＢＭＤＣと比較して、ルイス肺癌を消滅させるＴ細胞応答を開始するのにより効率的であった（Ａｌｚａｂｉｎら、Ｊ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．１８２（１０）：６１８７～６１９４、２００９）。

【００２６】

したがって、ＨＰＫ１活性の調節を介して疾患または障害を処置するための、ＨＰＫ１阻害化合物の必要性が存在する。

【発明の概要】

【００２７】

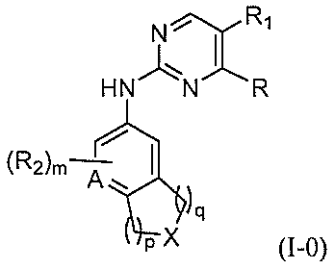
本明細書に記載されるものは、ＨＰＫ１の活性を阻害する、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、（Ｉ－２）、（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、または（ＩＩ－２’）の化合物、および実施例の化合物（まとめて「本発明の化合物」と称される）、ならびにそれらの薬学的に許容される塩である。

【００２８】

一態様において、本発明は、構造式（Ｉ－０）：

【００２９】

【化１】



(I-0)

【００３０】

により表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を提供し、式中、

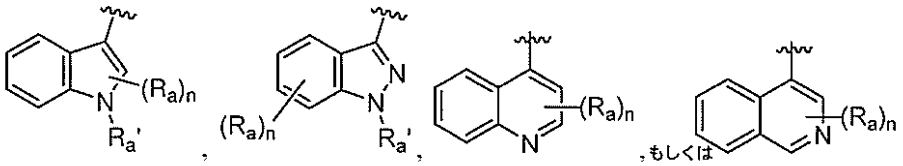
Ｘは、CR_2R_3またはNR_3であり、

Ａは、CR_2またはＮであり、

Ｒは、８～１０員二環式窒素含有ヘテロアリール、またはオキソにより必要に応じて置換されている８～１０員二環式窒素含有ヘテロシクリルであり、Ｒにより表される窒素含有ヘテロアリールまたは窒素含有ヘテロシクリルは、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～３個のヘテロ原子を有し、１～４つのR_aにより必要に応じて置換されており、Ｒは、窒素環原子を介してピリミジン環に接続しているか、またはＲは下記の構造：

【００３１】

【化２】



【００３２】

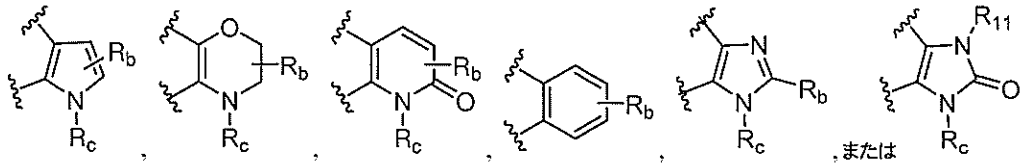
により表され、

Ｒ１は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３～６シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ１により表される、またはＲ１により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

ＲおよびＲ１は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

【００３３】

【化３】



【００３４】

により表される環を形成し、ここで、

【００３５】

【化４】

【００３６】

結合は、ピリミジン環に接続しており、

それぞれの場合にＲ２は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｐ（＝Ｏ）Ｒ１１Ｒ１２、Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１１、またはＳ（＝Ｏ）２ＮＲ１１Ｒ１２であり、Ｒ２により表される、またはＲ２により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、

または３～７員ヘテロシクリルであり、R_3により表される、またはR_3により表される基における、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立してＨまたは$C_{1～6}$アルキルであり、R_{11}またはR_{12}により表されるアルキルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキル、および３～７員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

R_{11}およびR_{12}は、それらが結合している窒素原子またはリン原子と一緒になって、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

それぞれの場合にR_aは、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、ＣＯＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）OR_{11}、$NR_{11}C(O)R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$、$C_{3～6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、R_aにより表される、またはR_aにより表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｃ（Ｏ）OR_{11}、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

２つのR_aは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、$C_{3～6}$シクロアルキルまたは３～７員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_bは、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、ＣＯＯＨ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）OR_{11}、$NR_{11}C(O)R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$、$C_{3～6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、R_bにより表される、またはR_bにより表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｃ（Ｏ）OR_{11}、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_cは、独立して、フェニル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロシクリル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリールであり、R_cにより表されるフェニ

ル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、およびＰ（Ｏ）ジ－Ｃ$_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

Ｒ$_a$’は、ＯＨ、ＣＮ、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$ＯＲ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{11}$、ＮＲ$_{11}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）Ｒ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{11}$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$により必要に応じて置換されているＣ$_{1～6}$アルキルであり、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｎは、０、１、２、３、または４であり、

ｐは、１、２，または３であり、

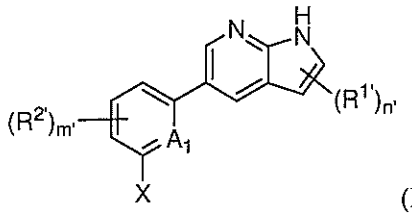
ｑは、１、２、または３であり、ｐ＋ｑは≦４である。

【００３７】

別の態様において、本発明は、構造式（ＩＩ）：

【００３８】

【化５】



(II)

【００３９】

により表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を提供し、式中、

Ａ$_1$は、ＣＲ’またはＮであり、

Ｘは、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ$_3$’Ｒ$_4$’であり、

Ｒ’は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、ＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＮＲ$_{11}$’Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルであり、Ｒ’により表される、またはＲ’により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ$_1$は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、ＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＮＲ$_{11}$’Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{3～7}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ$_1$により表される、またはＲ$_1$により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ$_2$は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、ＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$’Ｒ$_{12}$’、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、ＮＲ$_{11}$’Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3～7}$シ

クロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_2により表される、または$R_{2'}$により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

R_3およびR_4は、それぞれ独立して、Ｈ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニルであり、R_3またはR_4により表されるアルキル、アルケニル、またはアルキニルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立してＨまたは$C_{1～6}$アルキルであり、R_{11}またはR_{12}により表されるアルキルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{3～6}$シクロアルキル、および３～７員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

R_{11}およびR_{12}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、または$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

ｍ’は、０、１、または２であり、

ｎ’は、０、１、または２である。

【００４０】

本明細書に提供されるものは、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と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物である。

また提供されるものは、治療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と、１つ以上の治療活性共作用剤（ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｔｉｖｅ　ｃｏ－ａｇｅｎｔ）とを含む組み合わせである。

【００４１】

本発明は、ＨＰＫ１活性の阻害を必要とする対象においてＨＰＫ１活性を阻害する方法であって、対象に治療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投与することを含む方法を更に提供する。

【００４２】

本発明は、本明細書に記載される疾患または状態、例えば、がん（例えば、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、および膵がん）を有する対象を処置する方法であって、対象に治療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投与することを含む方法を更に提供する。

【００４３】

ある特定の実施形態は、医薬として、例えばＨＰＫ１阻害剤として作用する医薬として使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を開示する。

本開示は、また、上記に記載された本発明の方法にいずれかにおける、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはこれらを含む医薬組成物の使用も提供する。一実施形態において、提供されるものは、本明細書に記載される本発明の方法にいずれかに使用するための、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはこれらを含む医薬組成物である。別の実施形態において、提供されるものは、記載される本発明の方法にいずれかにおける医薬の製造のための、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、またはこれらを含む医薬組成物の使用である。

【発明を実施するための形態】

【００４４】

１．概観

本明細書に記載される発明は、ＨＰＫ１／ＭＡＰ４Ｋ１阻害剤、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物、およびこれらを使用してＨＰＫ１／ＭＡＰ４Ｋ１活性を調節（例えば、阻害）する方法を提供し、前記方法は、本発明のＨＰＫ１／ＭＡＰ４Ｋ１阻害化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者／対象に投与することを含む。ある特定の実施形態において、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩は、がんの処置において免疫を高める、刺激する、および／または増加するための治療的投与に有用である。

【００４５】

例えば、ＨＰＫ１相互作用の阻害に関連する疾患または障害の処置方法は、治療有効量の本明細書に提供される化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含むことができる。本開示の化合物を、がんを含む疾患または障害の処置のために、単独で、他の薬剤もしくは療法と組み合わせて、またはアジュバントもしくはネオアジュバント（ｎｅｏａｄｊｕｖａｎｔ）として、使用することができる。

２．定義

本明細書で使用される場合、本発明の文脈において（とりわけ特許請求の範囲の文脈において）使用される用語「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」および類似の用語は、本明細書において別途示されるか、または文脈と明らかに矛盾するのでない限り、単数および複数の両方を含むと解釈される。

【００４６】

本明細書で使用される場合、「ハロ」は、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードを含む。

単独で、またはより大きな部分、例えば「アルコキシ」または「ハロアルキル」などの一部分として使用される用語「アルキル」は、飽和脂肪族直鎖または分枝状一価炭化水素ラジカルを意味する。別途指定されない限り、アルキル基は、典型的には、１～４個または１～６個の炭素原子を有する、すなわち、（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキルまたは（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$）アルキルである。ここで、「（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{4}$）アルキル」基は、直鎖状または分枝状の配置で１～４個の炭素原子を有するラジカルを意味する。例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシルなどが挙げられる。

【００４７】

用語「Ｃ$_{1～6}$アルキレン」とは、１～６個の炭素原子を有する二価完全飽和分枝状または直鎖一価炭化水素ラジカルをいう。同様に、用語「Ｃ$_{1～4}$アルキレン」、「Ｃ$_{1～3}$アルキレン」および「Ｃ$_{1～2}$アルキレン」は、これに従って解釈される。Ｃ$_{1～6}$アルキレンの代表例としては、これらに限定されないが、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、イソプロピレン、ｎ－ブチレン、ｓｅｃ－ブチレン、イソブチレン、ｔｅｒｔ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、イソペンチレン、ネオペンチレンおよびｎ－ヘキシレンが挙げられる。

【００４８】

用語「ヒドロキシルにより必要に応じて置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル」とは、１つまたは複数のヒドロキシにより置換されていてもよい、上で定義される通りのＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルをいう。例としては、これらに限定されないが、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、１，２－ジヒドロキシエチル、２，３－ジヒドロキシ－プロピルなどが挙げられる。

【００４９】

本明細書で使用される場合、用語「ジＣ$_{1～6}$アルキルアミノ」とは、式－Ｎ（Ｒ$_{a}$）－Ｒ$_{a}$（式中、各Ｒ$_{a}$は、上で定義される通りのＣ$_{1～6}$アルキルであり、これは、同じであっても異なっていてもよい）の部分をいい、これと同様に、用語「モノＣ$_{1～6}$アルキルアミノ」は、式－Ｎ（Ｈ）－Ｒ$_{a}$（式中、Ｒ$_{a}$は、上で定義される通りのＣ$_{1～6}$アルキルである）の部分をいう。

【００５０】

用語「アルケニル」は、少なくとも１つの二重結合を含有する分枝状または直鎖一価炭

化水素ラジカルを意味する。アルケニルは、一不飽和であっても、または多価不飽和であってもよく、ＥまたはＺ配置で存在していてもよい。別途指定されない限り、アルケニル基は、典型的には、２～６個の炭素原子を有する、すなわち、（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニルである。例えば、「（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルケニル」は、直鎖状または分枝状の配置で２～６個の炭素原子を有するラジカルを意味する。

【００５１】

用語「アルキニル」は、少なくとも１つの三重結合を含有する分枝状または直鎖一価炭化水素ラジカルを意味する。別途指定されない限り、アルキニル基は、典型的には、２～６個の炭素原子を有する、すなわち、（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニルである。例えば、「（Ｃ$_2$～Ｃ$_6$）アルキニル」は、直鎖状または分枝状の配置で２～６個の炭素原子を有するラジカルを意味する。

【００５２】

用語「アルコキシ」は、－Ｏ－アルキルにより表される酸素結合元素を通して結合したアルキルラジカルを意味する。例えば、「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシ」とは、－Ｏ－Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（式中、アルキルは、本明細書の上で定義されている）をいい、「（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシおよびブトキシなどを含む。アルコキシの代表例としては、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、２－プロポキシ、ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ－、シクロヘキシルオキシ－などが挙げられる。典型的には、アルコキシ基は、１～６個の炭素原子、１～４個の炭素原子、または１～２個の炭素原子を有する。

【００５３】

用語「ハロアルキル」および「ハロアルコキシ」は、場合によって、１個または複数のハロゲン原子により置換されている、アルキルまたはアルコキシを意味する。ハロアルキルの例としては、これらに限定されないが、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチルなどが挙げられる。

【００５４】

したがって、用語「ハロゲンにより必要に応じて置換されているＣ$_{1～6}$アルキル」とは、１つまたは複数のハロゲンにより置換されていてもよい、上で定義される通りのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルをいう。例としては、これらに限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピルおよび１－ブロモメチル－２－ブロモエチルが挙げられる。

【００５５】

本明細書において用いられる用語「シクロアルキル」は、３～１４個の炭素を有する、示された数の環および炭素原子を含有する飽和環式、二環式、三環式または多環式炭化水素基（例えば、Ｃ$_3$～Ｃ$_{14}$単環式、Ｃ$_4$～Ｃ$_{14}$二環式、Ｃ$_5$～Ｃ$_{14}$三環式またはＣ$_6$～Ｃ$_{14}$多環式シクロアルキル）を含む。一部の実施形態では、「シクロアルキル」は、単環式シクロアルキルである。単環式シクロアルキル基の例としては、シクロペンチル（Ｃ$_5$）、シクロヘキシル（Ｃ$_6$）、シクロプロピル（Ｃ$_3$）、シクロブチル（Ｃ$_4$）、シクロヘプチル（Ｃ$_7$）およびシクロオクチル（Ｃ$_8$）が挙げられる。一部の実施形態では、「シクロアルキル」は、二環式シクロアルキルである。二環式シクロアルキルの例としては、ビシクロ［１．１．０］ブタン（Ｃ$_4$）、ビシクロ［１．１．１］ペンタン（Ｃ$_5$）、スピロ［２．２］ペンタン（Ｃ$_5$）、ビシクロ［２．１．０］ペンタン（Ｃ$_5$）、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン（Ｃ$_6$）、ビシクロ［３．３．３］ウンデカン（Ｃ$_{11}$）、デカヒドロナフタレン（Ｃ$_{10}$）、ビシクロ［４．３．２］ウンデカン（Ｃ$_{11}$）、スピロ［５．５］ウンデカン（Ｃ$_{11}$）およびビシクロ［４．３．３］ドデカン（Ｃ$_{12}$）が挙げられる。一部の実施形態では、「シクロアルキル」は、三環式シクロアルキルである。三環式シクロアルキルの例としては、アダマンタイン（Ｃ$_{12}$）が挙げられる。別途記載されない限り、「シクロアルキル」は、３～６個の炭素原子を有し、単環式である。

【００５６】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」におけるようにより大きな部分の一部分として使用される用語「アリール基」は、炭素環式芳香族環を意味する。用語「アリール」は、用語「アリール環」、「炭素環式芳香族環」、「アリール基」および「炭素環式芳香族基」と交換可能に使用され得る。典型的には、アリールは、６～２０個の炭素原子、典型的には６～１４個の環炭素原子を有する、単環式、二環式または三環式アリールである。さらに、本明細書で使用される場合、用語「アリール」とは、単一芳香族環、または一緒に縮合した複数の芳香族環であり得る芳香族置換基をいう。例としては、フェニル、ナフチル、アントラセニル、１，２－ジヒドロナフチル、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル、フルオロエニル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。

【００５７】

「置換アリール基」は、水素に結合した環炭素原子である、任意の１個または複数の置換可能な環原子において置換されている。置換アリールは、典型的には、ヒドロキシル、チオール、シアノ、ニトロ、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルケニル、C_1～C_4アルキニル、C_1～C_4アルコキシ、C_1～C_4チオアルキル、C_1～C_4アルケニルオキシ、C_1～C_4アルキニルオキシ、ハロゲン、C_1～C_4アルキルカルボニル、カルボキシ、C_1～C_4アルコキシカルボニル、アミノ、C_1～C_4アルキルアミノ、ジ－C_1～C_4アルキルアミノ、C_1～C_4アルキルアミノカルボニル、ジ－C_1～C_4アルキルアミノカルボニル、C_1～C_4アルキルカルボニルアミノ、C_1～C_4アルキルカルボニル、C_1～C_4アルキルアミノ、スルホニル、スルファモイル、アルキルスルファモイルおよびC_1～C_4アルキルアミノスルホニルからなる群から独立して選択される１～５つ（例えば１つ、または２つ、または３つ）の置換基により置換されており、上述の炭化水素基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ残基）の各々は、各出現において、ハロゲン、ヒドロキシルまたはC_1～C_4アルコキシ基から独立して選択される１つまたは複数の残基によりさらに置換されていてもよい。

【００５８】

用語「ヘテロシクリル基」または「複素環式基」は、好ましくは１～４個の環ヘテロ原子を含有する、好ましくは３～１０員の単環式非芳香族（部分飽和を含む）環、または好ましくは７～２０員の、好ましくは１～４個の環ヘテロ原子を有する環を有する多環式環であって、１つまたは複数の芳香族または複素芳香族環と縮合した１つまたは複数の単環式非芳香族複素環式環を有する多環式環を意味する。ヘテロシクリル基は、典型的には、３～７個、３～２４個、４～１６個、５～１０個、または５もしくは６個の環原子を有し、必要に応じて、１～４個、とりわけ１または２個の環原子は、ヘテロ原子である（したがって、残りの環原子は炭素である）。各ヘテロ原子は、窒素、４価窒素、酸化窒素（例えばＮＯ）；酸素、ならびにスルホキシドおよびスルホンを含む硫黄から独立して選択される。複素環式基は、ヘテロ原子または炭素原子において結合し得る。複素環の例としては、テトラヒドロフラン（ＴＨＦ）、ジヒドロフラン、１，４－ジオキサン、モルホリン、１，４－ジチアン、ピペラジン、ピペリジン、１，３－ジオキソラン、イミダゾリジン（ｉｍｉｄａｚｏｉｓｄｉｎｅ）、イミダゾリン、ピロリン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、ジヒドロピラン、オキサチオラン、ジチオラン、１，３－ジオキサン、１，３－ジチアン、オキサチアン、チオモルホリンなどが挙げられる。

【００５９】

ヘテロシクリル基は、縮合または架橋環、およびスピロ環式環を含み得る。一実施形態では、ヘテロシクリル基は、フェニル基と縮合した単環式非芳香族複素環を有する二環式環である。例示的な多環式複素環式基としては、テトラヒドロイソキノリニル（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルおよび２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）、イソインドリニル（例えば、２－エチルイソインドリン－５－イル、２－メチルイソインドリン－５－イル）、インドリニル、テトラヒドロベンゾ［ｆ］オキサゼピニル（例えば、

２，３，４，５－テトラヒドロベンゾ［ｆ］［１，４］オキサゼピン－７－イル）が挙げられる。

【００６０】

用語「複素環」、「ヘテロシクリル」または「複素環式」はまた、飽和であるか、または部分不飽和であるかに関わらず、必要に応じて置換されている環もいう。置換ヘテロシクリルは、１～４つ、例えば、１つ、または２つ、または３つ、または４つの置換基により独立して置換されているヘテロシクリル基であり得る。

【００６１】

一部の実施形態では、ヘテロシクリル基は、環炭素原子および１～４個の環ヘテロ原子を有する３～１４員非芳香族環系であって、各ヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される、３～１４員非芳香族環系（「３～１４員ヘテロシクリル」）である。

【００６２】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるようにより大きな部分の一部分として使用される、用語「ヘテロアリール」、「複素芳香族」、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」、「複素芳香族環」および「複素芳香族基」とは、炭素および少なくとも１個（典型的には１～４個、より典型的には１または２個）のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素または硫黄）から選択される５～１４個の環原子を有する芳香族環基をいう。「ヘテロアリール」は、単環式環、および単環式複素芳香族環が１つまたは複数の他の炭素環式芳香族または複素芳香族環に縮合した多環式（例えば、二または三環式）環を含む。そのため、「５～１４員ヘテロアリール」は、単環式、二環式または三環式環系を含む。

【００６３】

単環式５～６員ヘテロアリール基の例としては、フラニル（例えば、２－フラニル、３－フラニル）、イミダゾリル（例えば、Ｎ－イミダゾリル、２－イミダゾリル、４－イミダゾリル、５－イミダゾリル）、イソオキサゾリル（例えば、３－イソオキサゾリル、４－イソオキサゾリル、５－イソオキサゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、２－オキサジアゾリル、５－オキサジアゾリル）、オキサゾリル（例えば、２－オキサゾリル、４－オキサゾリル、５－オキサゾリル）、ピラゾリル（例えば、３－ピラゾリル、４－ピラゾリル）、ピロリル（例えば、１－ピロリル、２－ピロリル、３－ピロリル）、ピリジル（例えば、２－ピリジル、３－ピリジル、４－ピリジル）、ピリミジニル（例えば、２－ピリミジニル、４－ピリミジニル、５－ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、３－ピリダジニル）、チアゾリル（例えば、２－チアゾリル、４－チアゾリル、５－チアゾリル）、トリアゾリル（例えば、２－トリアゾリル、５－トリアゾリル）、テトラゾリル（例えば、テトラゾリル）、チエニル（例えば、２－チエニル、３－チエニル）、ピリミジニル、ピリジニルおよびピリダジニルが挙げられる。

【００６４】

典型的には、ヘテロアリールは、５～１０員環系（例えば、５～６員単環または８～１０員二環）、または５～６員環系である。典型的なヘテロアリール基としては、２－または３－チエニル、２－または３－フリル、２－または３－ピロリル、２－、４－または５－イミダゾリル、３－、４－または５－ピラゾリル、２－、４－または５－チアゾリル、３－、４－または５－イソチアゾリル、２－、４－または５－オキサゾリル、３－、４－または５－イソオキサゾリル、３－または５－１，２，４－トリアゾリル、４－または５－１，２，３－トリアゾリル、テトラゾリル、２－、３－または４－ピリジル、３－または４－ピリダジニル、３－、４－または５－ピラジニル、２－ピラジニル、および２－、４－または５－ピリミジニルが挙げられる。

【００６５】

多環式芳香族ヘテロアリール基の例としては、カルバゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、インドリル、キノリニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、イソキノリニル、インドリル、イソインドリル、アクリジニルまたはベンゾイソオキサゾリルが挙げられる。

【００６６】
したがって、用語「ヘテロアリール」とはまた、複素芳香族環が１つまたは複数のアリール、脂環式またはヘテロシクリル環に縮合しており、ラジカルまたは結合点が複素芳香族環にある基をいう。非限定例としては、１－、２－、３－、５－、６－、７－または８－インドリジニル、１－、３－、４－、５－、６－または７－イソインドリル、２－、３－、４－、５－、６－または７－インドリル、２－、３－、４－、５－、６－または７－インダゾリル、２－、４－、５－、６－、７－または８－プリニル、１－、２－、３－、４－、６－、７－、８－または９－キノリジニル、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－キノリニル（ｑｕｉｎｏｌｉｙｌ）、１－、３－、４－、５－、６－、７－または８－イソキノリニル（ｉｓｏｑｕｉｎｏｌｉｙｌ）、１－、４－、５－、６－、７－または８－フタラジニル、２－、３－、４－、５－または６－ナフチリジニル、２－、３－、５－、６－、７－または８－キナゾリニル、３－、４－、５－、６－、７－または８－シンノリニル、２－、４－、６－または７－プテリジニル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－４ａＨカルバゾリル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－カルバゾリル（ｃａｒｂｚａｏｌｙｌ）、１－、３－、４－、５－、６－、７－、８－または９－カルボリニル、１－、２－、３－、４－、６－、７－、８－、９－または１０－フェナントリジニル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－、８－または９－アクリジニル、１－、２－、４－、５－、６－、７－、８－または９－ペリミジニル、２－、３－、４－、５－、６－、８－、９－または１０－フェナトロリニル、１－、２－、３－、４－、６－、７－、８－または９－フェナジニル、１－、２－、３－、４－、６－、７－、８－、９－または１０－フェノチアジニル、１－、２－、３－、４－、６－、７－、８－、９－または１０－フェノキサジニル、２－、３－、４－、５－、６－または１－、３－、４－、５－、６－、７－、８－、９－または１０－ベンゾイソキノリニル、２－、３－、４－またはチエノ［２，３－ｂ］フラニル、２－、３－、５－、６－、７－、８－、９－、１０－または１１－７Ｈ－ピラジノ［２，３－ｃ］カルバゾリル、２－、３－、５－、６－または７－２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］－ピラニル、２－、３－、４－、５－、７－または８－５Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］－ｏ－オキサジニル、１－、３－または５－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｄ］－オキサゾリル、２－、４－または５－４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］－チアゾリル、３－、５－または８－ピラジノ［２，３－ｄ］ピリダジニル、２－、３－、５－または６－イミダゾ［２，１－ｂ］－チアゾリル、１－、３－、６－、７－、８－または９－フロ［３，４－ｃ］シンノリニル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、８－、９－、１０－または１１－４Ｈ－ピリド［２，３－ｃ］カルバゾリル、２－、３－、８－または７－イミダゾ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアジニル（ｔｒｉａｚｉｎｙｉ）、７－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－、４－、５－、６－または７－ベンゾオキサゾリル、２－、４－、５－、６－または７－ベンゾイミダゾリル、２－、４－、４－、５－、６－または７－ベンゾチアゾリル、１－、２－、４－、５－、６－、７－、８－または９－ベンゾオキサピニル、２－、４－、５－、６－、７－または８－ベンゾオキサジニル、１－、２－、３－、５－、６－、７－、８－、９－、１０－または１１－１Ｈ－ピロロ［１，２－ｂ］［２］ベンゾアザピニルが挙げられる。

【００６７】
典型的な縮合ヘテロアリール基としては、これらに限定されないが、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－キノリニル、１－、３－、４－、５－、６－、７－または８－イソキノリニル、２－、３－、４－、５－、６－または７－インドリル、２－、３－、４－、５－、６－または７－ベンゾ［ｂ］チエニル、２－、４－、５－、６－または７－ベンゾオキサゾリル、２－、４－、５－、６－または７－ベンゾイミダゾリル、および２－、４－、５－、６－または７－ベンゾチアゾリルが挙げられる。

【００６８】
本明細書で使用される場合、ヒドロキシにより必要に応じて置換されているピリジンまたはピリジルという用語、例えば、２－ピリジル、３－ピリジルまたは４－ピリジルとは、それぞれヒドロキシ－ピリジンまたはヒドロキシ－ピリジルをいい、それぞれピリドン

またはピリドニルなどのその互変異性形態を含み得る。

【００６９】

本明細書で使用される場合、オキソにより必要に応じて置換されているピリジンまたはピリジニルという用語、例えば、２－ピリジル、３－ピリジルまたは４－ピリジルとは、それぞれピリドンまたはピリドニルをいい、互変異性形成を得ることができる場合、それぞれヒドロキシ－ピリジンまたはヒドロキシ－ピリジルなどのその互変異性形態を含み得る。オキソにより必要に応じて置換されているピリジンまたはピリジルは、それぞれピリジン－Ｎ－オキシドまたはピリジル－Ｎ－オキシドをさらにいうことがある。

【００７０】

「置換ヘテロアリール基」は、水素に結合した環炭素または環窒素原子である、任意の１個または複数の置換可能な環原子において置換されている。

用語「架橋二環式基」とは、少なくとも３個の隣接する環原子を共有する２つの環を含む環系をいう。

【００７１】

本明細書で使用される場合、多くの部分（例えば、アルキル、アルキレン、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル）は、「置換されている」または「必要に応じて置換されている」のいずれかであるといわれる。部分が、これらの用語の１つにより修飾されている場合、別途記述されない限り、これは、１つまたは複数の置換基を含む、置換に利用可能であると当業者に公知の部分の任意の一部分が置換されていてもよいことを示す。２つ以上の置換基が存在する場合、各置換基は、独立して選択されてもよい。置換のためのそのような手段は、当技術分野で周知であり、および／または本発明により教示される。必要に応じた置換基は、部分に結合するのに好適な任意の置換基であってもよい。

【００７２】

好適な置換基が特に列挙されていない場合、例示的な置換基としては、これらに限定されないが、（C_1～C_5）アルキル、（C_1～C_5）ヒドロキシアルキル、（C_1～C_5）ハロアルキル、（C_1～C_5）アルコキシ、（C_1～C_5）ハロアルコキシ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、－ＣＮ、－NO_2、－OR^{c1}、－$NR^{a1}R^{b1}$、－Ｓ（Ｏ）¡R^{a1}、－NR^{a1}Ｓ（Ｏ）¡R^{b1}、－Ｓ（Ｏ）¡$NR^{a1}R^{b1}$、－Ｃ（＝Ｏ）OR^{a1}、－ＯＣ（＝Ｏ）OR^{a1}、－Ｃ（＝Ｓ）OR^{a1}、－Ｏ（Ｃ＝Ｓ）R^{a1}、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{a1}R^{b1}$、－NR^{a1}Ｃ（＝Ｏ）R^{b1}、－Ｃ（＝Ｓ）$NR^{a1}R^{b1}$、－Ｃ（＝Ｏ）R^{a1}、－Ｃ（＝Ｓ）R^{a1}、NR^{a1}Ｃ（＝Ｓ）R^{b1}、－Ｏ（Ｃ＝Ｏ）$NR^{a1}R^{b1}$、－NR^{a1}（Ｃ＝Ｓ）OR^{b1}、－Ｏ（Ｃ＝Ｓ）$NR^{a1}R^{b1}$、－NR^{a1}（Ｃ＝Ｏ）$NR^{a1}R^{b1}$、－NR^{a1}（Ｃ＝Ｓ）$NR^{a1}R^{b1}$、フェニルまたは５～６員ヘテロアリールが挙げられる。それぞれのR^{a1}およびそれぞれのR^{b1}は、－Ｈ、およびヒドロキシルまたは（C_1～C_3）アルコキシにより必要に応じて置換されている（C_1～C_5）アルキルから独立して選択され、R^{c1}は、－Ｈ、（C_1～C_5）ハロアルキルまたは（C_1～C_5）アルキルであり、ここで、（C_1～C_5）アルキルは、ヒドロキシルまたは（C_1～C_3）アルコキシにより必要に応じて置換されている。

【００７３】

本明細書に記載の化合物は、種々の互変異性形態で存在していてもよい。用語「互変異性体」または「互変異性」とは、水素原子の少なくとも１つの形式移動および結合価の少なくとも１つの変化（例えば、単結合から二重結合、三重結合から単結合、またはその逆）から生じる２種以上の相互変換可能な化合物／置換基をいう。例示的な互変異性化としては、ケトからエノール、アミドからイミド、ラクタムからラクチム、エナミンからイミン、およびエナミンから（異なるエナミン）の互変異性化が挙げられる。本教示は、互変異性体の形態の化合物を包含し、これらには、構造が図示されていない形態が含まれる。そのような化合物のすべてのそのような異性体形態が、明示的に含まれる。化合物の互変異性体が芳香族である場合、この化合物は芳香族である。

【００７４】

上記式のいずれか１つの化合物は、１種または複数の異性（例えば、光学、幾何、または互変異の異性）を示し得る。上記式のいずれか１つの化合物はまた、同位体標識されていてもよい。そのような変異形態は、その構造特徴を参照して、そうであると定義される上記式のいずれか１つの化合物に暗に含まれ、したがって、本開示の範囲内に暗に含まれる。

【００７５】

１個または複数の不斉炭素原子を含有する上記式のいずれか１つの化合物は、２種以上の立体異性体として存在し得る。上記式のいずれか１つの化合物が、アルケニルまたはアルケニレン基を含有する場合、幾何シス／トランス（またはＺ／Ｅ）異性体が可能である。構造異性体が、低エネルギー障壁で相互変換可能である場合、互変異の異性（「互変異性」）が生じ得る。これは、例えば、イミノ、ケトもしくはオキシム基を含有する上記式のいずれか１つの化合物においてプロトン互変異性、または芳香族部分を含有する化合物において、いわゆる結合価互変異性の形態をとり得る。つまり、単一化合物が、２種類以上の異性を示し得るということにある。

【００７６】

１つまたは複数のキラル中心を有する化合物は、種々の立体異性形態を示し得る。立体異性体は、その空間配置のみが異なる化合物である。立体異性体は、すべてのジアステレオマー、鏡像異性およびエピマー形態のほか、そのラセミ体および混合物を含む。用語「幾何異性体」とは、少なくとも１つの二重結合を有する化合物をいい、ここで、二重結合は、シス（一緒（ｓｙｎ）またはエントゲーゲン（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）（Ｅ）とも呼ばれる）またはトランス（逆（ａｎｔｉ）またはツザメン（ｚｕｓａｍｍｅｎ）（Ｚ）とも呼ばれる）形態のほか、その混合物で存在し得る。開示される化合物が、立体化学を示さずに命名、または構造を図示される場合、その名称または構造は、１種または複数の可能な立体異性体もしくは幾何異性体、または包含される立体異性体もしくは幾何異性体の混合物を包含することが理解される。

【００７７】

幾何異性体が名称または構造により示される場合、命名または図示された異性体は、別の異性体よりも大きな度合いで存在し、つまり、命名または図示された幾何異性体の幾何異性純度は、５０重量％超、例えば、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％または９９．９重量％純粋であることが理解される。幾何異性純度は、混合物中の命名または図示された幾何異性体の重量を、混合物中のすべての幾何異性体の総重量で除算することによって決定される。

【００７８】

ラセミ混合物は、５０％の１種の鏡像異性体および５０％の対応する鏡像異性体を意味する。１つのキラル中心を有する化合物が、キラル中心の立体化学を示さずに命名または図示される場合、その名称または構造は、化合物の可能な鏡像異性形態の両方を（例えば、鏡像異性体として純粋、鏡像異性体が濃縮された、またはラセミのいずれも）包含することが理解される。２つ以上のキラル中心を有する化合物が、キラル中心の立体化学を示さずに命名または図示される場合、その名称または構造は、化合物のすべての可能なジアステレオマー形態（例えば、ジアステレオマーとして純粋、ジアステレオマーが濃縮された、および１種または複数のジアステレオマーの等モル量混合物（例えば、ラセミ混合物））を包含することが理解される。

【００７９】

鏡像異性およびジアステレオマー混合物は、キラル相ガスクロマトグラフィー、キラル相高速液体クロマトグラフィー、キラル塩錯体としての化合物の結晶化、またはキラル溶媒中での化合物の結晶化などの周知の方法によって、その成分鏡像異性体または立体異性体に分解できる。鏡像異性体およびジアステレオマーはまた、周知の不斉合成法によって、ジアステレオマーとしてまたは鏡像異性体として純粋な中間体、試薬および触媒から得ることもできる。

【００８０】

化合物が、単一鏡像異性を示す名称または構造によって示される場合、別途示されない限り、化合物は、少なくとも６０％、７０％、８０％、９０％、９９％または９９．９％光学的に純粋（「鏡像異性体として純粋」ともいわれる）である。光学純度は、混合物中の命名または図示された鏡像異性体の重量を、混合物中の両方の鏡像異性体の総重量で除算したものである。

【００８１】

開示される化合物の立体化学が、命名または構造を図示され、その命名または図示された構造が、２種以上の立体異性体（例えば、ジアステレオマー対におけるように）を包含する場合、包含される立体異性のうちの１種または包含される立体異性の任意の混合物が含まれることが理解される。命名または図示された立体異性体の立体異性純度は、少なくとも６０重量％、７０重量％、８０重量％、９０重量％、９９重量％または９９．９重量％であることがさらに理解される。この場合、立体異性純度は、混合物中のその名称または構造に包含される立体異性体の総重量を、混合物中のすべての立体異性体の総重量で除算することによって決定される。

【００８２】

上記式のいずれか１つの化合物の薬学的に許容される塩はまた、光学活性（例えば、ｄ－ラクテートもしくはｌ－リシン）またはラセミ（例えば、ｄｌ－タートレートもしくはｄｌ－アラギニン）である対イオンを含有し得る。

【００８３】

シス／トランス異性体は、当業者に周知の従来技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化によって分離できる。

個々の鏡像異性体の調製／単離のための従来の技術としては、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）を使用する、ラセミ体（またはラセミ体の塩もしくは誘導体）の分割が挙げられる。あるいは、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、または上記式のいずれか１つの化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合には、１－フェニルエチルアミンもしくは酒石酸などの塩基もしくは酸と反応させてもよい。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および／または分別結晶化によって分離でき、一方または両方のジアステレオ異性体は、当業者に周知の方法によって、対応する純粋な鏡像異性に変換される。上記式のいずれか１つのキラル化合物（およびそのキラル前駆体）は、０～５０体積％、典型的には２体積％～２０体積％のイソプロパノール、および０～５体積％のアルキルアミン、典型的には、０．１％のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンでからなる移動相により非対称樹脂においてクロマトグラフィー、典型的にはＨＰＬＣを使用して、鏡像異性体が濃縮された形態で得ることができる。溶離液の濃度により、濃縮混合物が得られる。亜臨界流体および超臨界流体を使用するキラルクロマトグラフィーを用いてもよい。本開示の一部の実施形態で有用なキラルクロマトグラフィーの方法は、当技術分野で公知である（例えば、Ｓｍｉｔｈ、Ｒｏｇｅｒ Ｍ.、Ｌｏｕｇｈｂｏｒｏｕｇｈ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ、Ｌｏｕｇｈｂｏｒｏｕｇｈ、ＵＫ；Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｉｃ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｓｅｒｉｅｓ（１９９８）、７５（Ｓｕｐｅｒｃｒｉｔｉｃａｌ Ｆｌｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ ｗｉｔｈ Ｐａｃｋｅｄ Ｃｏｌｕｍｎｓ）、２２３～２４９頁およびそこで引用される参考文献を参照されたい）。カラムは、Ｄａｉｃｅｌ（登録商標）Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ，Ｌｔｄ.、Ｔｏｋｙｏ、Ｊａｐａｎの子会社であるＣｈｉｒａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ、Ｗｅｓｔ Ｃｈｅｓｔｅｒ、Ｐａ.、ＵＳＡから得ることができる。

【００８４】

上記式のいずれか１つの化合物は、本明細書において単一の互変異性形態で描かれているが、すべての可能な互変異性形態が本開示の範囲内に含まれることは強調されなくてはならない。

【００８５】

本開示はまた、１個または複数の原子が、同じ原子番号を有するが、天然で優勢である原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられている、すべての薬学的に許容される同位体標識された上記式のいずれか１つの化合物を含む。

【００８６】

本開示の化合物に含まれるのに好適な同位体の例としては、^{2}Ｈおよび^{3}Ｈなどの水素、^{11}Ｃ、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃなどの炭素、^{36}Ｃｌなどの塩素、^{18}Ｆなどのフッ素、^{123}Ｉおよび^{125}Ｉなどのヨウ素、^{13}Ｎおよび^{15}Ｎなどの窒素、^{15}Ｏ、^{17}Ｏおよび^{18}Ｏなどの酸素、^{32}Ｐなどのリン、ならびに^{35}Ｓなどの硫黄の同位体が挙げられる。

【００８７】

特定の同位体標識された上記式のいずれか１つの化合物、例えば、放射性同位体を組み込んでいるものは、薬物および／または基剤組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち^{3}Ｈ、および炭素－１４、すなわち^{14}Ｃは、組込みが容易であり、検出準備済みある点で、この目的に特に有用である。

【００８８】

重水素、すなわち^{2}Ｈなどのより重い同位体による置換により、より高い代謝安定性から生じる特定の治療利益、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の増加または必要投薬量の減少が達成され得る。

【００８９】

^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{15}Ｏおよび^{13}Ｎなどのポジトロン放出同位体による置換は、基剤の受容体占有度を試験するポジトロン断層撮影（Ｐｏｓｉｔｒｏｎ　Ｅｍｉｓｓｉｏｎ　Ｔｏｐｏｇｒａｐｈｙ）（ＰＥＴ）研究において有用であり得る。

【００９０】

同位体標識された上記式のいずれか１つの化合物は、一般に、当業者に公知の従来の技術によって、またはこれまで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する、添付の実施例および調製例に記載される方法と同様の方法によって調製できる。

【００９１】

本開示による薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が、同位体置換され得るもの、例えば、D_2O、d_6－アセトン、d_6－ＤＭＳＯを含む。

本明細書の化合物が、本明細書において構造式によって表されるか、または化学名によって示される場合、その化合物に関して存在し得るすべての他の互変異性形態が、その構造式に包含されることが理解される。

【００９２】

本明細書で示される任意の式はまた、化合物の非標識形態、および２Ｈなどの同位体標識された形態を表すことが意図される。さらに、重水素がこの文脈において式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）または（Ｉ－２）の化合物の置換基とみなされることが理解される場合、重水素（すなわち、２ＨまたはＤ）による置換により、より高い代謝安定性から生じる特定の治療利益、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏ半減期の増加、または必要投薬量の減少、または治療指標の改善が達成され得る。そのようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮指数によって定義され得る。用語「同位体濃縮指数」は、本明細書で使用される場合、同位体存在度と特定の同位体の天然存在度との比を意味する。本発明の化合物の置換基が重水素と示される場合、そのような化合物は、示された重水素原子に関して少なくとも３５００（それぞれ示された重水素原子において５２．５％の重水素取込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素取込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素取込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素取込み）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素取込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素取込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素取込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素取込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素取込み）、または少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素取込み）の同位体濃縮指数を有する。

【００９３】

本発明の化合物は、処置用の遊離形態で、または適切な場合、薬学的に許容される塩形態として存在し得る。

本明細書で使用される場合、単数または複数の用語「塩」とは、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩をいう。「塩」は、特に、「薬学的に許容される塩」を含む。用語「薬学的に許容される塩」とは、生物学的効果、および典型的には、生物学的にまたは他に望ましくないものではない、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を保持する塩をいい、多くの場合、本発明の化合物は、アミノおよび／もしくはカルボキシル基、またはそれらに類似の基の存在によって酸および／または塩基を形成可能である。

【００９４】

薬学的に許容される酸付加塩、例えば、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩（ｂｉｓｕｉｆａｆｅ／ｓｕｉｆａｆｅ）、カンファースルホン酸塩、塩化物／塩酸塩、クロロテオフィリオネート（ｃｈｌｏｒｔｈｅｏｐｈｙｌｉｏｎａｔｅ）、クエン酸塩、エタンジスルホネート、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、馬尿酸塩、ヨウ化水素／ヨウ化物、イソチオン酸（ｉｓｏｔｈｉｏｎａｔｅ）塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩（ｌａｕｒｙｌｓｕｉｆａｔｅ）、リンゴ酸塩（ｍａｉａｔｅ）、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルサルフェート、ナフトエ酸塩、ナプシレート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、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（ｈｙｄｒｏｇｅｎ ｐｈｏｓｐｈａｆｅ）／リン酸二水素、ポリガラクツロ酸塩（ｐｏｉｙｇａｉａｃｔｕｒｏｎａｆｅ）、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、次サリチル酸塩、酒石酸塩、トシレート（ｔｏｓｙｉａｔｅ）およびトリフルオロ酢酸塩は、無機酸および有機酸により形成できる。

【００９５】

塩が誘導され得る無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。

塩が誘導され得る有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸などが挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機および有機塩基により形成できる。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩および周期表のＩ～ＸＩＩ列からの金属が挙げられ、ある特定の実施形態では、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛および銅から誘導される。ある特定の実施形態では、好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。

【００９６】

塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、１級、２級および３級アミン、天然に生じ得る置換アミンを含む置換アミン、環式アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。特定の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リシン、メグルミン、ピペラジンおよびトロメタミンが挙げられる。

【００９７】

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学法によって、塩基性または酸性部分から合成できる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を、化学量論量の適切な塩基（例えば、水酸化、炭酸、重炭酸Ｎａ、Ｃａ、ＭｇもしくはＫなど）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を、化学量論量の適切な酸と反応させることによって、調製できる。そのような反応は、典型的には、水中もしくは有機溶媒中、またはその２種の混合物中で実施される。一般に、実施可能な場合、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルのような非水性媒体の使用が望ましい。追加の好適な塩の一覧は、例えば、「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍ

ａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」、第２０版、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、Ｅａｓｔｏｎ、ＰＡ、（１９８５）；および「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ， Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ， ａｎｄ Ｕｓｅ」、ＳｔａｈｌおよびＷｅｒｍｕｔｈ（Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ、Ｗｅｉｎｈｅｉｍ、Ｇｅｒｍａｎｙ、２００２）に見出すことができる。

【００９８】

用語「組成物」および「製剤」は、交換可能に使用される。

「対象」は、哺乳動物、好ましくはヒトであるが、また、獣医学的処置の必要のある動物、例えば、伴侶動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ヒツジ、ブタ、ウマなど）、および実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）であってもよい。

【００９９】

本明細書で使用される場合、対象は、そのような対象がそのような処置から生物学、医学または生活の質の利益を受けると考えられる場合、処置を「必要とする」。

用語「投与する」、「投与すること」または「投与」とは、本発明の化合物またはその組成物を、対象中または対象上に導入する方法をいう。これらの方法としては、これらに限定されないが、関節腔内（関節内）、静脈内、筋肉内、腫瘍内、皮内、腹腔内、皮下、経口、局所、くも膜下腔内、吸入により、経皮、直腸などが挙げられる。本明細書に記載の作用剤および方法と共に用いることができる投与技術は、例えば、Ｇｏｏｄｍａｎ ａｎｄ Ｇｉｌｍａｎ， Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ、現行版；Ｐｅｒｇａｍｏｎ；およびＲｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ， Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（現行版）、Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａに見出される。

【０１００】

本明細書で使用される場合、用語「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」とは、所与の状態、徴候もしくは障害、もしく疾患の低減もしくは抑制、または生物活性またはプロセスのベースライン活性の大幅な低下をいう。

【０１０１】

用語「処置」、「処置する」および「処置すること」とは、本明細書に記載の疾患の進行を逆転、緩和または阻害することをいう。一部の実施形態では、処置は、疾患の１つまたは複数の兆しまたは徴候が発症または観察された後に投与され得る（すなわち、治療処置）。他の実施形態では、処置は、疾患の兆しまたは徴候の非存在下で投与され得る。例えば、処置は、徴候の開始前に疑いのある対象に投与されてもよい（すなわち、予防処置）（例えば、徴候の病歴に照らしておよび／または病原体への曝露に照らして）。処置はまた、徴候が消散した後も、例えば、再発を遅延または防止するために継続されてもよい。

【０１０２】

用語「状態」、「疾患」および「障害」は、交換可能に使用される。

一般に、本明細書で教示される化合物の有効量は、様々な要因、例えば、所与の薬物または化合物、医薬製剤、投与経路、疾患または障害の種類、処置されている対象または宿主の正体などに依存して様々であるが、いずれにしても、当業者であれば日常的な手段で決定することができる。本教示の化合物の有効量は、当技術分野で公知の日常的な方法によって、当業者によって容易に決定され得る。

【０１０３】

用語「有効量」は、対象に投与された場合に、臨床結果を含む有益なまたは所望の結果をもたらす、例えば、対照と比較して、対象において処置されている状態の徴候を阻害、抑制または低減する量を意味する。例えば、有効量は、単位剤形（例えば、１日当たり１ｍｇ～約５０ｇ、例えば、１日当たり１ｍｇ～約５グラム）で与えられてもよい。

【０１０４】

本発明の化合物の用語「治療有効量」とは、対象の生物学または医学応答、例えば、酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害、または徴候の改善、状態の緩和、疾患進

行の鈍化もしくは遅延、または疾患の防止などを誘発する本発明の化合物の量をいう。非限定的な一実施形態では、用語「治療有効量」とは、対象に投与された場合、（１）（ｉ）ＨＰＫ１によって媒介される、もしくは（ｉｉ）ＨＰＫ１活性に関連する、もしくは（ｉｉｉ）ＨＰＫ１の活性（正常もしくは異常）によって特徴付けられる状態もしくは障害もしくは疾患を少なくとも部分的に緩和、阻害、防止および／もしくは改善する；または（２）ＨＰＫ１の活性を低減もしくは阻害する；または（３）ＨＰＫ１の発現を低減もしくは阻害する；または（４）ＨＰＫ１のタンパク質レベルを変更する、本発明の化合物の量をいう。別の非限定的な実施形態では、用語「治療有効量」とは、細胞、または組織、または非細胞性生物学材料、または媒体に投与された場合、ＨＰＫ１の活性を少なくとも部分的に低減もしくは阻害する；または部分的もしくは完全にＨＰＫ１の発現を低減もしくは阻害する、本発明の化合物の量をいう。

【０１０５】

本明細書に記載のすべての方法は、本明細書で別途示されるか、または他に文脈と明らかに矛盾するのでない限り、任意の好適な順序で実施されてもよい。本明細書における任意のおよび別の例、または例示語（例えば、「など」）の使用は、単に、本発明をより良好に明らかにすることを意図され、別途特許請求される本発明の範囲に限定を付するものではない。

【０１０６】

上記式において使用される一般化学用語は、その通常の意味を有する。

本明細書で使用される場合、「ｈ」または「ｈｒ」とは１時間または複数時間をいい、「ｍｉｎ」とは１分間または複数分間をいい、「ＭＣＬ」とはマントル細胞リンパ腫をいい、「ＡＭＬ」とは急性骨髄性白血病をいい、「ＣＭＬ」とは慢性骨髄性白血病をいい、「Ｂｏｃ」とはＮ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルをいい、「ＥＡ」とは酢酸エチルをいい、「ＤＣＭ」とはジクロロメタンをいい、「ＤＭＳＯ」とはジメチルスルホキシドをいい、「ＤＭＡ」とはジメチルアセトアミドをいい、「ＴＨＦ」とはテトラヒドロフランをいい、「ＭｔＢＥ」とはメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテルをいい、「ＴＥＡ」とはトリエチルアミンをいい、「ＦＢＳ」とはウシ胎仔血清をいい、「ＰＢＳ」とはリン酸緩衝食塩水をいい、「ＢＳＡ」とは、ウシ血清アルブミンをいい、「ＲＴ」とは室温をいい、「ｍｐｋ」は１キログラム当たりのミリグラムを意味し、「ｐｏ」とは経口によること（経口）をいい、「ｑｄ」は１日１回投薬を意味し、「ＨＰＬＣ」は高圧液体クロマトグラフィーを意味し、「ｑ２ｄ」は２日毎に１回の用量を意味し、「ｑ２ｄｘ１０」は２日毎に１回の用量×１０回を意味し、「ＶＳＭＣ」とは血管平滑筋細胞をいい、「ＸＲＤ」とはＸ線回折をいう。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容される担体」は、当業者に公知である通り、任意およびすべて（ａｉｌ）の溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、酸化防止剤、保存料（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存料、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素など、およびその組合せを含む（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１８版、Ｍａｃｋ Ｐｒｉｎｔｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ、１９９０、１２８９～１３２９頁を参照されたい）。任意の従来の担体が活性成分と非適合性である場合を除き、治療または医薬組成物におけるその使用が企図される。

【０１０８】

さらに、その塩を含む本発明の化合物はまた、その水和物の形態で得られてもよく、またはその結晶化のために使用される他の溶媒を含んでもよい。本発明の化合物は、本来的にまたは設計により、薬学的に許容される溶媒（水を含む）との溶媒和物を形成し、したがって、本発明は、溶媒和および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」とは、本発明の化合物（薬学的に許容されるその塩を含む）の１つまたは複数の溶媒分子との分子複合体をいう。そのような溶媒分子は、レシピエントに無害であることが公知の医薬分野で通常使用されるもの、例えば、水、エタノールなどである。用語

「水和物」とは、溶媒分子が水である複合体をいう。

【０１０９】

本発明の化合物は、その塩、水和物および溶媒和物を含め、本来的にまたは設計により、多形を形成し、別の態様では、本発明は、本発明の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば、経口投与、非経口投与および直腸投与などのために製剤化されてもよい。さらに、本発明の医薬組成物は、固体形態（限定なしに、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒、散剤もしくは坐剤を含む）、または液体形態（限定なしに、溶液、懸濁液もしくはエマルジョンを含む）で作製され得る。医薬組成物は、滅菌などの従来の薬学操作に供されてもよく、および／または不活性希釈剤、滑沢剤もしくは緩衝化剤、ならびに保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝剤などのアジュバントなどを含有していてもよい。

【０１１０】

典型的には、医薬組成物は、ａ）希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロールおよび／もしくはグリシン；ｂ）滑沢剤、例えば、シリカ、タルカン、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および／もしくはポリエチレングリコール；錠剤についてはまた、ｃ）結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロール、カルボキシメチルセルロールナトリウム（ｓｏｄｉｕｍ　ｃａｒｂｏｘｙｍｅｆｈｙｌｃｅｉｌｕｉｏｓｅ）および／もしくはポリビニルピロリドン；所望の場合、ｄ）崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、もしくは発泡性混合物；ならびに／またはｅ）吸収剤、着色料、香味料および甘味料と一緒に活性成分を含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。錠剤は、当技術分野で公知の方法によってフィルムコーティングされているか、または腸溶コーティングされていてもよい。

【０１１１】

経口投与に好適な組成物としては、錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁液、分散性（ｄｉｓｐｅｒｓｉｂｉｅ）粉末もしくは顆粒剤、エマルジョン、ハードもしくはソフトカプセル剤、またはシロップもしくはエリキシルの形態の、有効量の本発明の化合物が挙げられる。経口使用を目的とする組成物は、医薬組成物の製造のための当技術分野で公知の任意の方法により調製され、そのような組成物は、薬学的にエレガントで口当たりのよい調製物を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される１種または複数の作用剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に好適である、非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して、活性成分を含有してもよい。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプンまたはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチンまたはアカシア；ならびに潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または崩壊および胃腸管での吸収を遅延し、それによってより長時間にわたる持続作用を提供するために、公知の技術によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料が用いられてもよい。経口使用のための製剤は、活性成分が不活性個体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合されたハードゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油媒体、例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合されたソフトゼラチンカプセル剤として提示され得る。

【０１１２】

特定の注射用組成物は、等張水溶液または懸濁液であり、坐剤は、有利には、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から調製される。上記組成物は、滅菌されてもよく、ならびに／または保存剤、安定化剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調製する塩および／または緩衝剤などのアジュバントを含有してもよい。さらに、上記組成物はまた、他の治療のために価値のある物質を含有してもよい。上記組成物は、それぞれ従来の混合、造

粒またはコーティング法によって調製され、約０．１～７５％の活性成分を含有するか、または約１～５０％の活性成分を含有する。経皮適用に好適な組成物としては、好適な担体を有する有効量の本発明の化合物が挙げられる。経皮送達に好適な担体としては、宿主の皮膚を通した通過を補助する、吸収性の薬理学的に許容される溶媒が挙げられる。例えば、経皮デバイスは、裏当て材、必要に応じて担体を含有するリザーバー、必要に応じて長時間にわたって、制御された所定の速度で化合物を送達するための宿主の皮膚の速度制御バリアおよびデバイスを皮膚に固定する手段を備える包帯の形態である。

【０１１３】

例えば、皮膚および眼への局所的適用に好適な組成物としては、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲルまたは例えばエアロゾルによる送達のための噴霧可能製剤などが挙げられる。そのような局所送達システムは、経皮適用、例えば、皮膚がんの処置、例えば、サンクリーム、ローション、スプレーなどの予防的使用に、特に適切である。それらは、したがって、当技術分野で周知の、化粧用を含む局所製剤における使用に特に適している。そのようなものは、可溶化剤、安定剤、張度強化剤、緩衝剤および保存料を含有し得る。

【０１１４】

本明細書で使用される場合、局所的適用はまた、吸入または経鼻適用に関係し得る。それらは、粉末吸入器からの乾燥粉末（単独で、混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンドとして、もしくは例えば、リン脂質との混合成分粒子としてのいずれか）、または好適な高圧ガスを使用したまたは使用しない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーもしくはネブライザーからのエアロゾルスプレーの体裁の形態で、好都合に送達され得る。

【０１１５】

本発明は、水は、特定の化合物の分解を促進し得るため、本発明の化合物を活性成分として含む無水医薬組成物および剤形をさらに提供する。

本発明の無水医薬組成物および剤形は、無水または低含水成分および低水分または低湿度条件を使用して調製できる。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製および保存され得る。したがって、無水組成物は、それらが好適な処方キットに含まれ得るように、水への曝露を防ぐ公知の材料を使用して包装される。好適な包装の例としては、これらに限定されないが、密閉シールされた箔、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスターパックおよびストリップパックが挙げられる。

【０１１６】

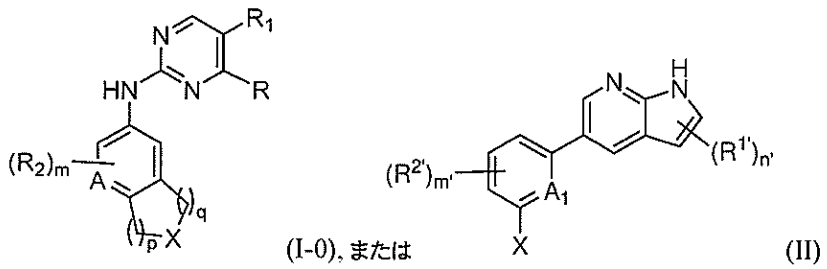
本発明は、活性成分としての本発明の化合物が分解する速度を低減する１種または複数の作用剤を含む医薬組成物および剤形をさらに提供する。そのような作用剤は本明細書において「安定剤」と呼ばれ、これらに限定されないが、アスコルビン酸などの酸化防止剤、ｐＨ緩衝剤または塩緩衝剤などが挙げられる。

３．化合物

本明細書に開示されるものは、式（Ｉ－０）または（ＩＩ）：

【０１１７】

【化６】



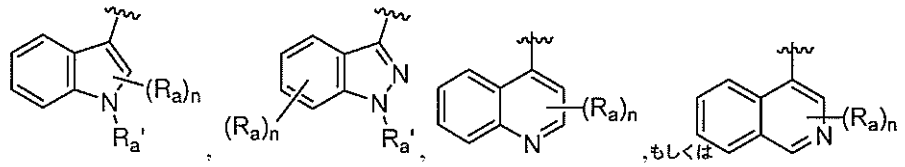
【０１１８】

の一般構造式を有する化合物の実施形態である。

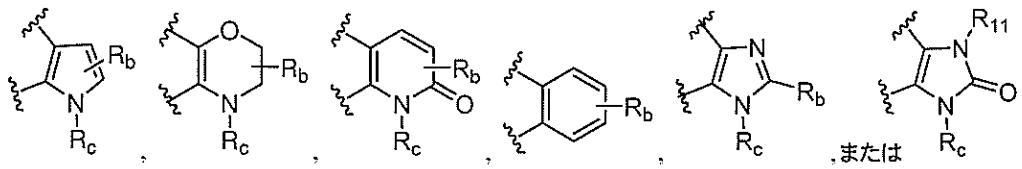
本発明の第１の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）により表される化

合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、
Xは、CR_2R_3またはNR_3であり、
Aは、CR_2またはNであり、
Rは、８～１０員二環式窒素含有ヘテロアリール、またはオキソにより必要に応じて置換されている８～１０員二環式窒素含有ヘテロシクリルであり、Rにより表される窒素含有ヘテロアリールまたは窒素含有ヘテロシクリルは、Ｎ、Ｏ、およびＳから選択される１～３個のヘテロ原子を有し、１～４つのR_aにより必要に応じて置換されており、Rは、窒素環原子を介してピリミジン環に接続しているか、またはRは下記の構造：

【０１１９】
【化７】



【０１２０】
により表され、
R_1は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{2～6}$アルキニル、$C_{1～6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、NR_{11}Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、$C_{3～6}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_1により表される、またはR_1により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは
RおよびR1は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、
【０１２１】
【化８】



【０１２２】
により表される環を形成し、ここで、
【０１２３】
【化９】

【０１２４】
結合は、ピリミジン環に接続しており、

それぞれの場合にR_2は、独立して、H、重水素、ハロゲン、OH、CN、NH_2、NO_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、C（O）$C_{1\sim6}$アルキル、C（O）$OC_{1\sim6}$アルキル、$NR_{11}C$（O）$C_{1\sim6}$アルキル、P（＝O）$R_{11}R_{12}$、S（＝O）$_2R_{11}$、またはS（＝O）$_2NR_{11}R_{12}$であり、R_2により表される、またはR_2により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

R_3は、H、$C_{1\sim6}$アルキル、C（O）$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_3により表される、またはR_3により表される基における、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立してHまたは$C_{1\sim6}$アルキルであり、R_{11}またはR_{12}により表されるアルキルは、ハロゲン、OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、および３～７員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

R_{11}およびR_{12}は、それらが結合している窒素原子またはリン原子と一緒になって、ハロゲン、OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

それぞれの場合にR_aは、独立して、H、重水素、ハロゲン、OH、CN、NH_2、NO_2、COOH、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}OR_{12}$、C（O）$NR_{11}S$（＝O）$_2R_{12}$、C（O）$C_{1\sim6}$アルキル、C（O）OR_{11}、$NR_{11}C$（O）R_{12}、S（＝O）$_2R_{11}$、S（＝O）$_2NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}S$（＝O）$_2R_{12}$、P（＝O）$R_{11}R_{12}$、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、R_aにより表される、またはR_aにより表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}OR_{12}$、C（O）$NR_{11}S$（＝O）$_2R_{12}$、C（O）OR_{11}、$NR_{11}S$（＝O）$_2R_{12}$、P（＝O）$R_{11}R_{12}$、S（＝O）$_2R_{11}$、S（＝O）$_2NR_{11}R_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

２つのR_aは、それらが結合している炭素原子と一緒になって、$C_{3\sim6}$シクロアルキルまたは３～７員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、ハロゲン、OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、および$C_{1\sim4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_bは、独立して、H、重水素、ハロゲン、OH、CN、NH_2、NO_2、COOH、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}OR_{12}$、C（O）$NR_{11}S$（＝O）$_2R_{12}$、C（O）$C_{1\sim6}$アルキル、C（O）OR_{11}、$NR_{11}C$（O）R_{12}、S（＝O）$_2R_{11}$、S（＝O）$_2NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}S$（＝O）$_2R_{12}$、P（＝O）$R_{11}R_{12}$、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、R_bにより表される、またはR_bにより表される基におけ

る、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$ＯＲ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{11}$、ＮＲ$_{11}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）Ｒ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{11}$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ$_c$は、独立して、フェニル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロシクリル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリールであり、Ｒ$_c$により表されるフェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、およびＰ（Ｏ）ジ－Ｃ$_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

Ｒ$_a$’は、ＯＨ、ＣＮ、５～６員ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$ＯＲ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{11}$、ＮＲ$_{11}$Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{12}$、Ｐ（＝Ｏ）Ｒ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{11}$、Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$により必要に応じて置換されているＣ$_{1～6}$アルキルであり、

ｍは、０、１、２、または３であり、

ｎは、０、１、２、３、または４であり、

ｐは、１、２，または３であり、

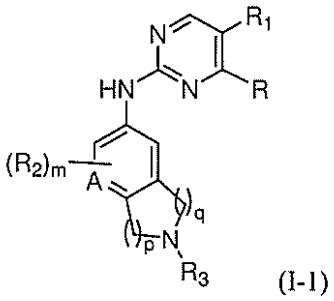
ｑは、１、２、または３であり、ｐ＋ｑは≦４である。

【０１２５】

本発明の第２の実施形態において、化合物は、構造式（Ｉ－１）：

【０１２６】

【化１０】



(I-1)

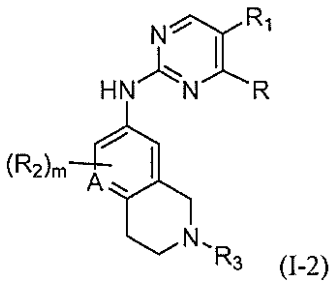
【０１２７】

により表されるものであるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、残りの変数は、第１の実施形態に定義されている通りである。

本発明の第３の実施形態において、化合物は、構造式（Ｉ－２）：

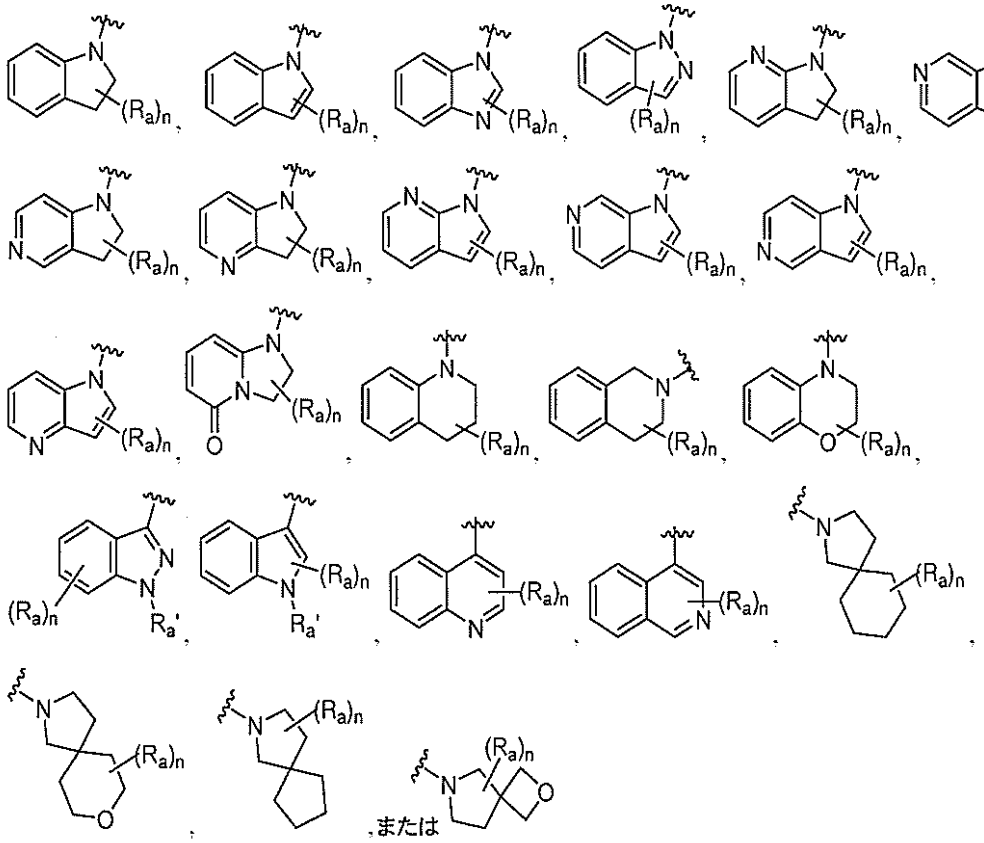
【０１２８】

【化１１】



(I-2)

【０１２９】
により表されるものであるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、残りの変数は、第１および／または第２の実施形態に定義されている通りである。
本発明の第４の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒは、
【０１３０】
【化１２】



【０１３１】
であり、ここで、
【０１３２】

【化１３】

【０１３３】
結合はピリミジン環に接続しており、残りの変数は、第１、第２、および／または第３の実施形態に定義されている通りである。
第５の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、それぞれの場合にR_aは、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）OR_{11}、$NR_{11}C(O)C_{1～4}$アルキル、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$C_{3～6}$シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、R_aにより表される、またはR_aにより表される基における、アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、Ｃ（Ｏ）OR_{11}、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、残りの変数は、第１、第２、第３、および／または第４の実施形態に定義されている通りである。
【０１３４】
第６の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_1は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、$C_{1～6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、$NR_{11}C(O)C_{1～6}$アルキルであり、R_1により表される、またはR_1により表される基における、アルキル、アルケニル、またはアルコキシは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、および／または第５の実施形態に定義されている通りである。
【０１３５】
第７の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、それぞれの場合にR_2は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1～4}$アルキル、$NR_{11}C(O)C_{1～4}$アルキル、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、または$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$であり、R_2により表される、またはR_2により表される基における、アルキルまたはアルコキシは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、および／または第６の実施形態に定義されている通りである。
【０１３６】
第８の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式

（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、または$C(O)C_{1\sim6}$アルキルであり、R_3により表される、またはR_3により表される基における、アルキルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、および／または第７の実施形態に定義されている通りである。

【０１３７】

第９の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、それぞれの場合にR_aは、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}OR_{12}$、$C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$C(O)OR_{11}$、$N(R_{11})S(=O)_2R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、$P(O)R_{11}R_{12}$、または５～６員ヘテロアリールであり、R_aにより表される、またはR_aにより表される基における、アルキルまたはシクロアルキルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}OR_{12}$、$C(O)NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$C(O)OR_{11}$、$NR_{11}S(=O)_2R_{12}$、$P(=O)R_{11}R_{12}$、$S(=O)_2R_{11}$、$S(=O)_2NR_{11}R_{12}$、および５～６員ヘテロアリールからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立してＨまたは$C_{1\sim6}$アルキルであり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、および／または第８の実施形態に定義されている通りである。

【０１３８】

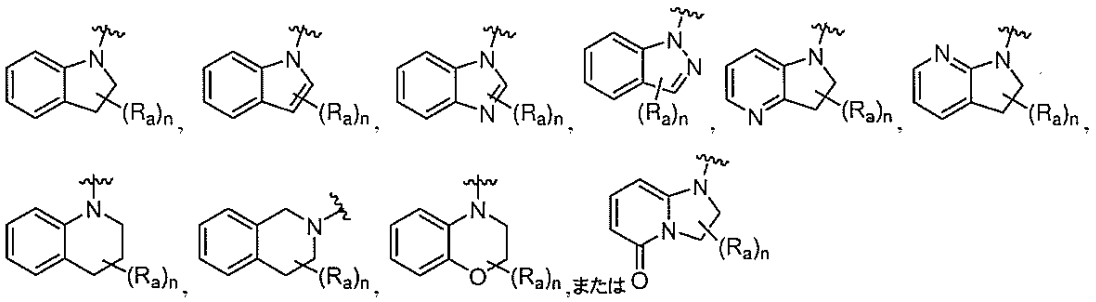
第１０の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_1は、Ｈ、ハロゲン、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{2\sim4}$アルケニル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、または$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、および／または第９の実施形態に定義されている通りである。

【０１３９】

第１１の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒは、

【０１４０】

【化１４】



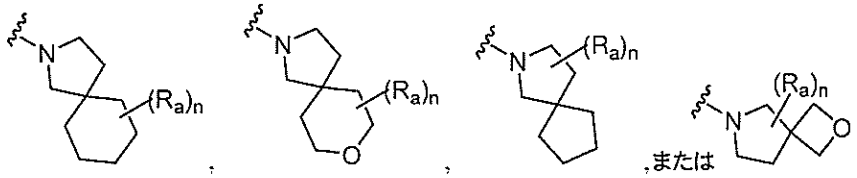
【０１４１】

であり、ここで、

【０１４２】

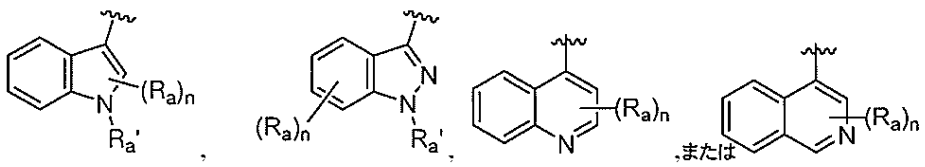
【化１５】

【０１４３】
結合はピリミジン環に接続しており、ｎは０～４であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、および／または第１０の実施形態に定義されている通りである。
【０１４４】
第１２の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒは、
【０１４５】
【化１６】



【０１４６】
であり、ここで、
【０１４７】
【化１７】

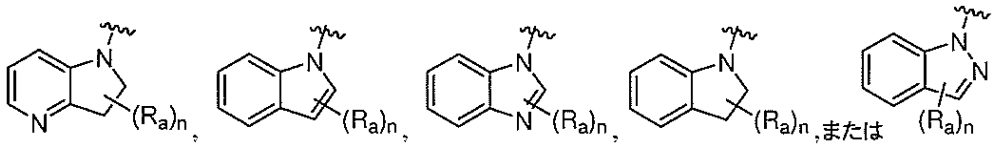
【０１４８】
結合はピリミジン環に接続しており、ｎは０～２であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、および／または第１０の実施形態に定義されている通りである。
【０１４９】
第１３の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒは、
【０１５０】
【化１８】



【０１５１】
であり、ここで、

【０１５２】
【化１９】

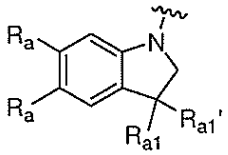
【０１５３】
結合はピリミジン環に接続しており、ｎは０～２であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、および／または第１０の実施形態に定義されている通りである。
【０１５４】
第１４の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、
それぞれの場合にR_aは、独立して、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキル、－（CHR_{aa}）$_k$ＯＨ、－（CHR_{aa}）$_k$ＣＮ、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）OR_{11}、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｓ（＝Ｏ）$_2R_{11}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S$（＝Ｏ）$_2R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$$NR_{11}S$（＝Ｏ）$_2R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$－５～６員ヘテロアリール、または－（$CHR_{aa}$）$_k$Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$であり、
R_{aa}は、独立してＨ、またはハロゲンにより場合に応じて置換されている$C_{1\sim3}$アルキルであり、
R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、
ｋは０または１であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、および／または第１３の実施形態に定義されている通りである。
【０１５５】
第１５の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_1は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、またはCF_3であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、および／または第１４の実施形態に定義されている通りである。
【０１５６】
第１６の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒは、
【０１５７】
【化２０】



【０１５８】
であり、ここで、
【０１５９】

【化２１】

【０１６０】
結合はピリミジン環に接続しており、ｎは０～４であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、および／または第１５の実施形態に定義されている通りである。
【０１６１】
第１７の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、
Ｒは、
【０１６２】
【化２２】



【０１６３】
であり、ここで、
【０１６４】
【化２３】

【０１６５】
結合はピリミジン環に接続しており、
R_{a1}は、独立して、Ｈ、$C_{1\sim4}$アルキル、または$C_{1\sim4}$ヒドロキシアルキルであり、
R_{a1}'は、独立して、－（CHR_{aa}）$_k$ＯＨ、－（CHR_{aa}）$_k$ＣＮ、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）OR_{11}、－（CHR_{aa}）$_k$Ｓ（＝Ｏ）$_2R_{11}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S$（＝Ｏ）$_2R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$$NR_{11}S$（＝Ｏ）$_2R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$－５～６員ヘテロアリール、または－（$CHR_{aa}$）$_k$Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$であり、
R_{aa}は、独立してＨ、またはハロゲンにより場合に応じて置換されている$C_{1\sim3}$アルキルであり、
R_aは、独立してＨ、Ｆ、またはＣｌであり、
R_{11}およびR_{12}は、独立して、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、
ｋは、０または１であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、および／または第１０の実施形態に定義されている通りである。
【０１６６】
第１８の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは

式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、

R_{a1}は、独立して、Ｈ、CH_3、またはCH_2OHであり、

R_{a1}’は、独立して、－（CHR_{aa}）$_k$ＯＨ、－（CHR_{aa}）$_k$ＣＮ、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）OR_{11}、－（CHR_{aa}）$_k$Ｓ（＝Ｏ）$_2R_{11}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}OR_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｃ（Ｏ）$NR_{11}S$（＝Ｏ）$_2R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_{11}R_{12}$、－（CHR_{aa}）$_k$$NR_{11}S$（＝Ｏ）$_2R_{12}$、－（$CHR_{aa}$）$_k$－テトラゾール、または－（$CHR_{aa}$）$_k$Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$であり、

R_{aa}は独立して、Ｈ、CH_3、またはCF_3であり、

R_{11}およびR_{12}は、独立して、ＨまたはＣ$_{1\sim2}$アルキルであり、

ｋは０または１であり、残りの変数は第１７の実施形態に定義されている通りである。

【０１６７】

本発明の第１９の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、それぞれの場合にR_aは、独立してＨまたはＦであり、残りの変数は第１８の実施形態に定義されている通りである。

【０１６８】

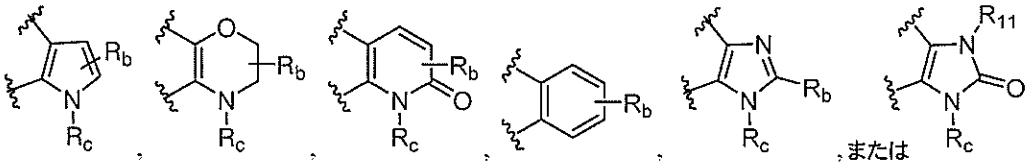
本発明の第２０の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_1はＣｌであり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、および／または第１９の実施形態に定義されている通りである。

【０１６９】

第２１の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、ＲおよびＲ^{1}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

【０１７０】

【化２４】



【０１７１】

により表される環を形成し、ここで、

【０１７２】

【化２５】

【０１７３】

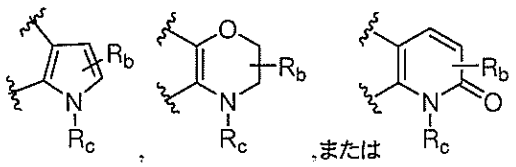
結合はピリミジン環に接続しており、残りの変数は、第１、第２、および／または第３の実施形態に定義されている通りである。

第２２の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式

中、
それぞれの場合にR_bは、独立して、H、ハロゲン、OH、CN、NH_2、COOH、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{1～4}$ヒドロキシアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、C（O）$C_{1～4}$アルキル、C（O）$OC_{1～4}$アルキル、C（O）$NR_{11}OR_{12}$、S（＝O）$_2R_{11}$、S（＝O）$_2NR_{11}R_{12}$、NR_{11}（S＝O）$_2R_{12}$、C（O）NR_{11}S（＝O）$_2R_{12}$、P（＝O）$R_{11}R_{12}$、5～6員ヘテロアリール、またはNR_{11}C（O）$C_{1～4}$アルキルであり、
それぞれの場合にR_cは、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれは、ハロゲン、OH、CN、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、およびP（＝O）ジ－$C_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されており、残りの変数は、第１、第２、第３、および／または第２１の実施形態に定義されている通りである。

【０１７４】
第２３の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、ＲおよびＲ^{1}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

【０１７５】
【化２６】



【０１７６】
により表される環を形成し、ここで、

【０１７７】
【化２７】

【０１７８】
結合はピリミジン環に接続しており、残りの変数は、第１、第２、第３、第２１、および／または第２２の実施形態に定義されている通りである。
第２４の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、
それぞれの場合にR_bは、独立して、H、ハロゲン、CN、COOH、$C_{1～2}$アルキル、または$C_{1～2}$ハロアルキルであり、
それぞれの場合にR_cは、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれは、ハロゲン、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、およびP（＝O）ジ－$C_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されており、
それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立して、Hまたは$C_{1～6}$アルキルであり、

残りの変数は、第１、第２、第３、第２１、第２２、および／または第２３の実施形態に定義されている通りである。

【０１７９】

第２５の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、

それぞれの場合にR_bは、独立して、Ｈ、ＣＮ、またはＣＯＯＨであり、

それぞれの場合にR_cは、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれは、$C_{1\sim4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、およびＰ（＝Ｏ）（CH_3）$_2$からなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されており、残りの変数は、第１、第２、第３、第２１、第２２、第２３、および／または第２４の実施形態に定義されている通りである。

【０１８０】

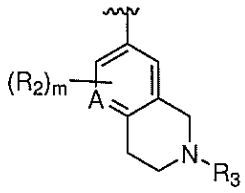
第２６の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、ｍは０または１であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、および／または第２５の実施形態に定義されている通りである。

【０１８１】

第２７の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、

【０１８２】

【化２８】

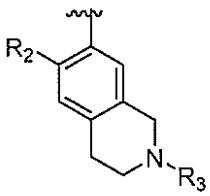


【０１８３】

は、

【０１８４】

【化２９】



【０１８５】

であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１

０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、および／または第２６の実施形態に定義されている通りである。

【０１８６】

第２８の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、それぞれの場合にR_2は、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシであり、R_3は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$ヒドロキシアルキル、または$COCH_2NR_{11}R_{12}$であり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、および／または第２７の実施形態に定義されている通りである。

【０１８７】

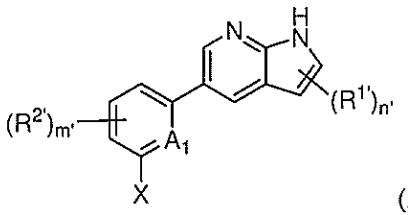
第２９の実施形態において、提供されるものは、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、もしくは式（Ｉ－２）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、それぞれの場合にR_2は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、またはOCH_3であり、R_3は、Ｈまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、残りの変数は、第１、第２、第３、第４、第５、第６、第７、第８、第９、第１０、第１１、第１２、第１３、第１４、第１５、第１６、第１７、第１８、第２０、第２１、第２２、第２３、第２４、第２５、第２６、第２７、および／または第２８の実施形態に定義されている通りである。

【０１８８】

本発明の第３０の実施形態において、提供されるものは、式（ＩＩ）により表される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、

【０１８９】

【化３０】



(II)

【０１９０】

式中、

A_1は、ＣＲ’またはＮであり、

Ｘは、－Ｐ（＝Ｏ）R_3’R_4’であり、

Ｒ’は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＣＮ、NO_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、NR_{11}’R_{12}’、Ｃ（Ｏ）NR_{11}’R_{12}’、Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキル、NR_{11}’Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキルであり、Ｒ’により表される、またはＲ’により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、およびNR_{11}’R_{12}’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にR_1は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、NR_{11}’R_{12}’、Ｃ（Ｏ）NR_{11}’R_{12}’、Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキル、NR_{11}’Ｃ（Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_1により表される、またはR_1により表される基における、アルキル

、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１’Ｒ１２’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ２は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１’Ｒ１２’、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１’Ｒ１２’、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１’Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３～７シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ２により表される、またはＲ２’により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１’Ｒ１２’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

Ｒ３およびＲ４は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニルであり、Ｒ３またはＲ４により表されるアルキル、アルケニル、またはアルキニルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１’Ｒ１２’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ１１およびＲ１２は、独立してＨまたはＣ１～６アルキルであり、Ｒ１１またはＲ１２により表されるアルキルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、および３～７員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

Ｒ１１およびＲ１２は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、またはＣ１～４ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

ｍ’は、０、１、または２であり、

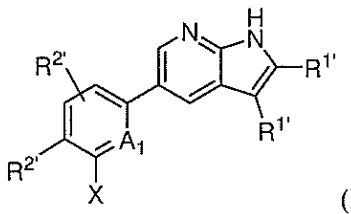
ｎ’は、０、１、または２である。

【０１９１】

本発明の第３１の実施形態において、式（ＩＩ）の化合物は、構造式（ＩＩ－１）：

【０１９２】

【化３１】

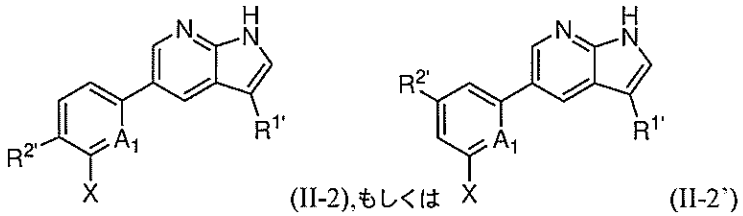


(II-1)

【０１９３】

により表されるもの、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒ’は、ハロゲン、ＮＲ１１’Ｒ１２’であるか、またはハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１’Ｒ１２’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されているＣ１～６アルキルであり、残りの変数は第３０の実施形態に定義されている通りである。

【０１９４】
第３２の実施形態において、式（ＩＩ）もしくは（ＩＩ－１）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_3 およびR_4 は、独立して、Ｈであるか、またはハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている$C_{1\sim6}$アルキルであり、残りの変数は、第３０および／または第３１の実施形態に定義されている通りである。
【０１９５】
第３３の実施形態において、式（ＩＩ）もしくは（ＩＩ－１）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、
それぞれの場合にR_1 は、独立して、Ｈ、ハロゲン、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{3\sim7}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_1 により表されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、
それぞれの場合にR_2 は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、NO_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$C(O)C_{1\sim6}$アルキル、$C(O)OC_{1\sim6}$アルキル、$NR_{11}C(O)C_{1\sim6}$アルキル、５～６員ヘテロアリール、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_2 により表される、またはR_2 により表される基における、アルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、残りの変数は、第３０、第３１、および／または第３２の実施形態に定義されている通りである。
【０１９６】
第３４の実施形態において、式（ＩＩ）または（ＩＩ－１）の化合物は、構造式（ＩＩ－２）もしくは（ＩＩ－２’）：
【０１９７】
【化３２】



(II-2),もしくは (II-2')

【０１９８】
により表されるものであるか、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Ｒ’は、Ｈ、ハロゲン、またはNH_2であり、残りの変数は、第３０、第３１、第３２、および／または第３３の実施形態に定義されている通りである。
【０１９９】
第３５の実施形態において、式（ＩＩ）、（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、もしくは（ＩＩ－２’）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、それぞれの場合にR_2 は、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲンもしくはＯＨもしくは$NR_{11}R_{12}$により場合に応じて置換されている$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C(O)OC_{1\sim6}$アルキル、$C(O)NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}C(O)C_{1\sim6}$アルキル、５～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、そ

れぞれの場合にR_1は、独立して、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、残りの変数は、第３０、第３１、第３２、第３３、および／または第３４の実施形態に定義されている通りである。

【０２００】

第３６の実施形態において、式（ＩＩ）、（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、もしくは（ＩＩ－２’）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、R_3およびR_4は、独立して$C_{1\sim6}$アルキルであり、それぞれの場合にR_2は、独立して、H、ハロゲン、OH、ハロゲンもしくはOHもしくは$NR_{11}R_{12}$により場合に応じて置換されている$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、C（O）$OC_{1\sim4}$アルキル、C（O）$NR_{11}R_{12}$、$NR_{11}R_{12}$、NHC（O）$C_{1\sim6}$アルキル、ピロリジニル、ピロリジン－２－オン、オキサゾールであり、それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}は、独立して、Hまたは$C_{1\sim4}$アルキルであり、残りの変数は、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、および／または第３５の実施形態に定義されている通りである。

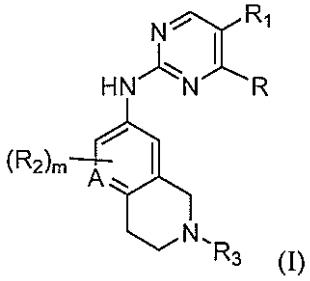
【０２０１】

第３７の実施形態において、式（ＩＩ）、（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）、もしくは（ＩＩ－２’）の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体であり、式中、Xは－P（O）$(CH_3)_2$であり、それぞれの場合にR_2は、独立して、H、F、Cl、OH、CH_3、NH_2、または$NHCOCH_3$であり、残りの変数は、第３０、第３１、第３２、第３３、第３４、第３５、および／または第３６の実施形態に定義されている通りである。

１．構造式（Ｉ）：

【０２０２】

【化３３】



(I)

【０２０３】

により表される化合物、またはその薬学的に許容される塩［式中、

Aは、CR_2または Nであり、

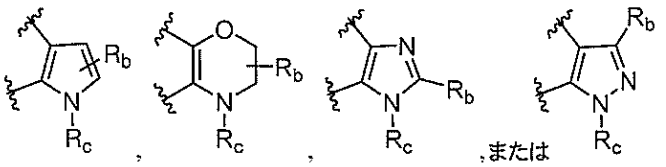
Rは、８～１０員二環式窒素含有ヘテロアリール、またはオキソにより必要に応じて置換されている８～１０員二環式窒素含有ヘテロシクリルであり、Rにより表される窒素含有ヘテロアリールまたは窒素含有ヘテロシクリルは、N、O、およびSから選択される１～３個のヘテロ原子を有し、１～４つのR_aにより必要に応じて置換されており、

R_1は、H、重水素、ハロゲン、OH、CN、NH_2、NO_2、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、$C_{2\sim6}$アルキニル、$C_{1\sim6}$アルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、C（O）$NR_{11}R_{12}$、C（O）$C_{1\sim6}$アルキル、C（O）$OC_{1\sim6}$アルキル、NR_{11}C（O）$C_{1\sim6}$アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、R_1により表される、またはR_1により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、－OH、CN、$C_{1\sim4}$アルキル、$C_{1\sim4}$ハロアルキル、$C_{1\sim4}$アルコキシ、$C_{1\sim4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

ＲおよびＲ１は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、

【０２０４】

【化３４】



【０２０５】

により表される環を形成し、ここで、

【０２０６】

【化３５】

【０２０７】

結合は、ピリミジン環に接続しており、

Ｒ２は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ１１Ｒ１２、－Ｓ（＝Ｏ）２Ｒ１１、または－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＲ１１Ｒ１２であり、Ｒ２により表される、またはＲ２により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

Ｒ３は、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～６シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ３により表される、またはＲ３により表される基における、アルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、３～７員ヘテロシクリル、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ１１およびＲ１２は、独立してＨまたはＣ１～６アルキルであり、Ｒ１１またはＲ１２により表されるアルキルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、および３～７員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

Ｒ１１およびＲ１２は、それらが結合している窒素原子またはリン原子と一緒になって、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、またはＣ１～４ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

それぞれの場合にＲａは、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ２、ＮＯ２、ＣＯＯＨ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ１１Ｒ１２、－Ｓ（

＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{11}$もしくは－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ$_a$により表される、またはＲ$_a$により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニルもしくはアルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、あるいは

２つのＲ$_a$は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、Ｃ$_{3～6}$シクロアルキルまたは３～７員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルまたはヘテロシクリルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、およびＣ$_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ$_b$は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ$_2$、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、Ｃ$_{2～6}$アルキニル、Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、またはＮＲ$_{11}$Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルであり、Ｒ$_b$により表される、またはＲ$_b$により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

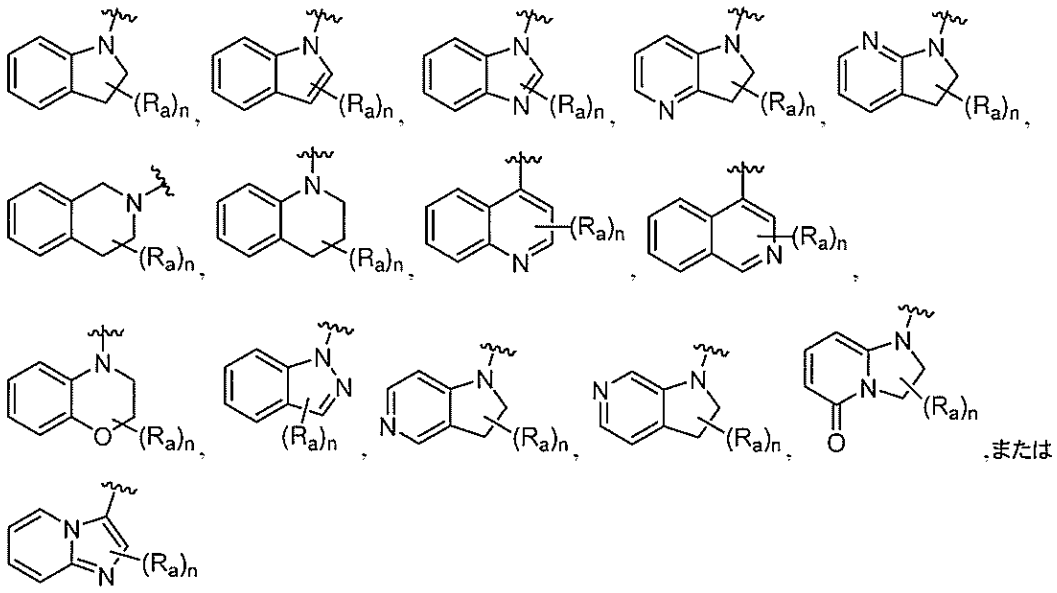
Ｒ$_c$は、フェニル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロシクリル、ＮおよびＯから選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員単環式ヘテロアリールであり、Ｒ$_c$により表されるフェニル、ヘテロシクリル、またはヘテロアリールは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、および－Ｐ（Ｏ）ジ－Ｃ$_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

ｍは、０、１、２、または３である］。

２．Ｒが、

【０２０８】

【化３６】



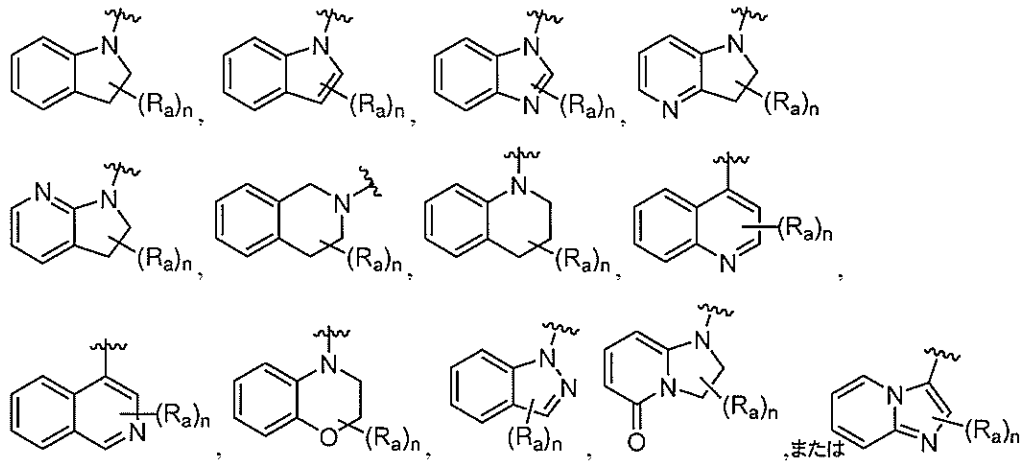
【０２０９】

であり、ここで、

【０２１０】
【化３７】

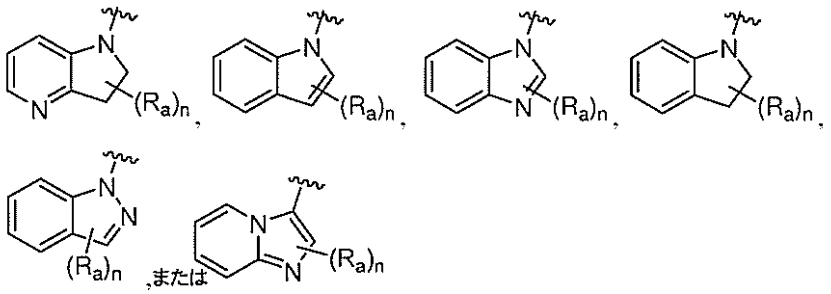
【０２１１】
結合がピリミジン環に接続しており、ｎが０～４である、段落１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
３．それぞれの場合にR_aが、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、NH_2、ＣＮ、ＣＯＯＨ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{1～4}$ヒドロキシアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1～4}$アルキル、NR_{11}Ｃ（Ｏ）$C_{1～4}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）$R_{11}R_{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R_{11}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR_{11}R_{12}$、$C_{3～6}$シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、あるいは
２つのR_aが、それらが結合している炭素原子と一緒になって、$C_{3～6}$シクロアルキルまたは３～７員ヘテロシクリルを形成し、シクロアルキルまたはヘテロシクリルが、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、および$C_{1～4}$ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、
段落１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
４．R_1が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1～6}$アルキル、$C_{1～6}$アルコキシ、$C_{2～6}$アルケニル、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、NR_{11}Ｃ（Ｏ）$C_{1～6}$アルキルであり、R_1により表される、またはR_1により表される基における、アルキル、アルケニル、またはアルコキシが、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、および$NR_{11}R_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、段落１から３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
５．それぞれの場合にR_aが、独立して、Ｈ、ハロ、ＯＨ、$C_{1～4}$アルキル、ＣＯＯＨ、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、または－Ｐ（Ｏ）$R_{11}R_{12}$であり、それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}が、独立して、Ｈまたは$C_{1～6}$アルキルである、段落１から４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
６．R_1が、Ｈ、ハロゲン、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{2～4}$アルケニル、$C_{1～4}$アルコキシ、または$C_{1～4}$ハロアルコキシである、段落１から５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
７．Ｒが、
【０２１２】

【化３８】



【０２１３】
であり、ここで、
【０２１４】
【化３９】

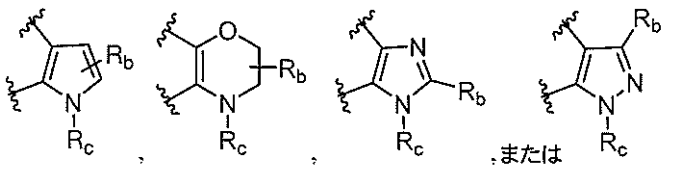
【０２１５】
結合がピリミジン環に接続しており、ｎが０～２である、段落１から６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
８．Ｒが、
【０２１６】
【化４０】



【０２１７】
であり、ここで、
【０２１８】
【化４１】

【０２１９】

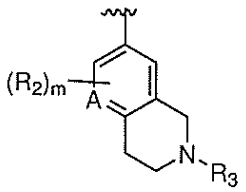
結合がピリミジン環に接続しており、ｎが０～２である、段落１から７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
９．それぞれの場合にR_aが、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、$C_{1～4}$アルキル、ＣＯＯＨ、ＣＯＮH_2、Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、または－Ｐ（Ｏ）（CH_3）$_2$である、段落１から８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１０．R_1が、Ｈ、Ｃｌ、またはCF_3である、請求項１から９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１１．ＲおよびＲ^{1}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、
【０２２０】
【化４２】



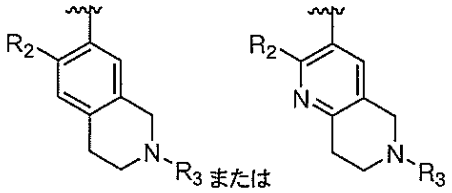
【０２２１】
により表される環を形成し、ここで、
【０２２２】
【化４３】

【０２２３】
結合がピリミジン環に接続している、段落１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１２．それぞれの場合にR_bが、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、NH_2、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$ヒドロキシアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$C_{1～4}$ヒドロキシアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、Ｃ（Ｏ）$C_{1～4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）$OC_{1～4}$アルキル、またはNR_{11}Ｃ（Ｏ）$C_{1～4}$アルキルであり、
それぞれの場合にR_cが、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれが、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、－Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、および－Ｐ（＝Ｏ）ジ－$C_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されている、
段落１または１１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１３．それぞれの場合にR_bが、独立して、Ｈ、ハロゲン、$C_{1～2}$アルキル、$C_{1～2}$ハロアルキルであり、
それぞれの場合にR_cが、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれが、ハロゲン、$C_{1～4}$アルキル、$C_{1～4}$ハロアルキル、$C_{1～4}$アルコキシ、$C_{1～4}$ハロアルコキシ、$NR_{11}R_{12}$、－Ｃ（Ｏ）$NR_{11}R_{12}$、および－Ｐ（＝Ｏ）ジ－$C_{1～6}$アルキルからなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されており、
それぞれの場合にR_{11}およびR_{12}が、独立してＨまたは$C_{1～6}$アルキルである、
段落１、１１、および１２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容され

る塩。
１４．それぞれの場合にＲ$_b$が、独立してＨであり、
それぞれの場合にＲ$_c$が、フェニルまたはピリジニルであり、それぞれが、Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、および－Ｐ（Ｏ）（ＣＨ$_3$）$_2$からなる群から独立して選択される１または２つの置換基により場合に応じて置換されている、
段落１、および１１から１３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１５．Ｒ$_2$が、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＨ$_2$、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～4}$アルキル、ＮＲ$_{11}$Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1～4}$アルキル、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ$_{11}$Ｒ$_{12}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$_{11}$、または－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$であり、Ｒ$_2$により表される、またはＲ$_2$により表される基における、アルキルまたはアルコキシが、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシ、およびＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、ｍが０または１である、段落１から１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１６．
【０２２４】
【化４４】



【０２２５】
が、
【０２２６】
【化４５】



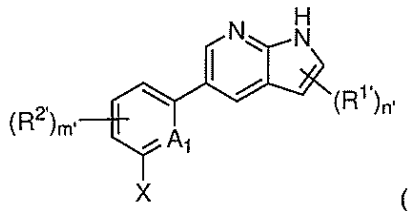
【０２２７】
である、段落１から１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１７．それぞれの場合にＲ$_2$が、Ｈ、ハロゲン、Ｃ$_{1～4}$アルキル、Ｃ$_{1～4}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～4}$アルコキシ、Ｃ$_{1～4}$ハロアルコキシであり、Ｒ$_3$が、Ｈ、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{1～6}$ヒドロキシアルキル、またはＣＯＣＨ$_2$ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$であり、それぞれの場合にＲ$_{11}$およびＲ$_{12}$が、独立して、ＨまたはＣ$_{1～6}$アルキルである、段落１から１６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
１８．それぞれの場合にＲ$_2$が、Ｈ、Ｃｌ、またはＯＣＨ$_3$であり、Ｒ$_3$が、Ｈ、Ｃ$_{1～4}$

アルキル、Ｃ１～４ヒドロキシアルキル、またはＣＯＣＨ２Ｎ（ＣＨ３）２である、段落１から１７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

１９．構造式（ＩＩ）：

【０２２８】

【化４６】



(II)

【０２２９】

により表される化合物、またはその薬学的に許容される塩［式中、

Ａ１は、ＣＲ’またはＮであり、

Ｘは、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ３，Ｒ４または－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５，Ｒ６であり、

Ｒ’は、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１，Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキルであり、Ｒ’により表される、またはＲ’により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１，Ｒ１２，からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ１は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１，Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ３～７シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ１により表される、またはＲ１により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１，Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されており、

それぞれの場合にＲ２は、独立して、Ｈ、重水素、ハロゲン、ＯＨ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１，Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、フェニル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３～７シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ２により表される、またはＲ２により表される基における、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、フェニル、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１，Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

Ｒ３およびＲ４は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニルであり、Ｒ３またはＲ４により表されるアルキル、アルケニル、またはアルキニルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１，Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、

Ｒ５およびＲ６は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ

２～６アルキニルであり、Ｒ５またはＲ６により表されるアルキル、アルケニル、またはアルキニルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１’Ｒ１２’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、あるいは

Ｒ５およびＲ６は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、またはＣ１～４ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

Ｒ１１およびＲ１２は、それぞれ独立して、ＨまたはＣ１～６アルキルであり、Ｒ１１’またはＲ１２により表されるアルキルは、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、Ｃ３～６シクロアルキル、および３～７員ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により場合に応じて置換されており、あるいは

Ｒ１１およびＲ１２は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、またはＣ１～４ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成し、

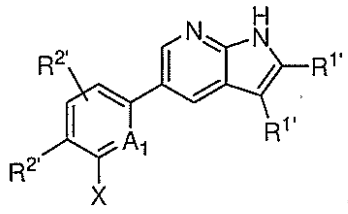
ｍ’は、０、１、または２であり、

ｎ’は、０、１、または２である］。

２０．構造式（ＩＩ－１）：

【０２３０】

【化４７】



(II-1)

【０２３１】

により表され、

Ａ１が、ＣＲ’またはＮであり、

Ｒ’が、Ｈ、ハロゲン、ＮＲ１１’Ｒ１２’であるか、またはハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１’Ｒ１２’からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されているＣ１～６アルキルである、

段落１９に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

２１．Ｘが、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ３’Ｒ４’または－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５’Ｒ６’であり、

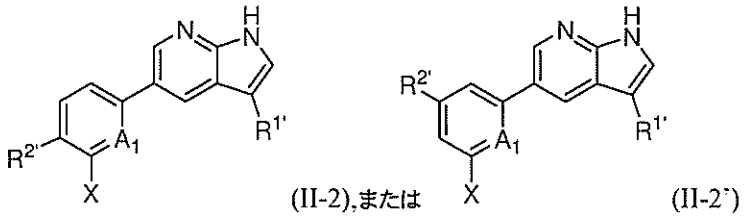
Ｒ３およびＲ４が、それぞれ独立して、Ｈであるか、またはハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されているＣ１～６アルキルであり、

Ｒ５およびＲ６が、それ独立して、ＨまたはＣ１～６アルキルであり、あるいは

Ｒ５およびＲ６が、それらが結合している窒素原子と一緒になって、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロアルキル、Ｃ１～４アルコキシ、またはＣ１～４ハロアルコキシからなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている３～７員ヘテロシクリルを形成する、

段落１９または２０に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

２２．それぞれの場合にＲ１が、独立して、Ｈ、ハロゲン、Ｃ１～６アルキル、Ｃ２～６アルケニル、Ｃ２～６アルキニル、Ｃ３～７シクロアルキル、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ１により表されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルが、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１，Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、段落１９から２１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２３．それぞれの場合にＲ２が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ＮＨ２、Ｃ１～６アルキル、Ｃ１～６アルコキシ、ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１，Ｒ１２、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、ＮＲ１１，Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、５～６員ヘテロアリール、または３～７員ヘテロシクリルであり、Ｒ２により表される、またはＲ２，により表される基における、アルキル、アルコキシ、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルが、ハロゲン、－ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１～４アルキル、Ｃ１～４ハロルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ１～４ハロアルコキシ、およびＮＲ１１，Ｒ１２からなる群から独立して選択される１～３つの置換基により必要に応じて置換されている、段落１９から２２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２４．構造式（ＩＩ－２）または（ＩＩ－２’）：
【０２３２】
【化４８】



【０２３３】
により表され、Ａ１が、ＣＲ’またはＮであり、Ｒ’が、Ｈ、ハロゲン、またはNH_2である、段落１９から２３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２５．それぞれの場合にＲ２が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲンもしくはＯＨもしくはＮＲ１１，Ｒ１２により場合に応じて置換されているＣ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１，Ｒ１２、ＮＲ１１，Ｒ１２、ＮＲ１１，Ｃ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、５～６員ヘテロシクリル（ピロリジニルもしくはピロリジン－２－オン）、またはヘテロアリール（オキサゾール）である、段落１９から２４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２６．Ｘが、－Ｐ（＝Ｏ）Ｒ３，Ｒ４または－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ５，Ｒ６であり、
　Ｒ３およびＲ４が、独立してＣ１～６アルキルであり、
　Ｒ５およびＲ６が、独立して、ＨまたはＣ１～６アルキルである、
段落１９から２５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２７．Ｒ１が、独立してＨまたはＣ１～４アルキルである、段落１９から２６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２８．それぞれの場合にＲ２が、独立して、Ｈ、ハロゲン、ＯＨ、ハロゲンもしくはＯＨもしくはＮＲ１１，Ｒ１２により場合に応じて置換されているＣ１～４アルキル、Ｃ１～４アルコキシ、Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～４アルキル、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１１，Ｒ１２、ＮＲ１１，Ｒ１２、ＮＨＣ（Ｏ）Ｃ１～６アルキル、ピロリジニル、ピロリジン－２－オン、オキサゾールであり、それぞれの場合にＲ１１およびＲ１２が、独立してＨまたはＣ１～４アルキルである、段落１９から２７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
２９．Ｘが、－Ｐ（Ｏ）（ＣＨ３）２または－Ｓ（Ｏ）２ＮＨＭｅである、段落１９から２

８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
３０．それぞれの場合にR_2が、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、ＯＨ、CH_3、NH_2、または－ＮＨＣＯＣＨ$_3$である、段落１９から２９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
３１．Ｘが－Ｐ（＝Ｏ）（CH_3）$_2$である、段落１９から３０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【０２３４】
一実施形態において、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、（Ｉ－２）、（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）もしくは（ＩＩ－２’）による、または実施例における化合物から選択される。
【０２３５】
ある特定の実施形態において、ＨＰＫ１阻害剤（本発明の化合物）は、Ｌｃｋ、ＺＡＰ７０、ＪＡＫ３、ＰＫＣシータ、ＴＢＫ１、およびＭＡＰ４Ｋ３から選択される１つ以上のキナーゼに対して選択的である。ある特定の実施形態において、本発明のＨＰＫ１阻害剤は、Ｌｃｋ、ＺＡＰ７０、およびＪＡＫ３から選択される１つ以上のキナーゼに対して選択的である。ある特定の実施形態において、本発明のＨＰＫ１阻害剤は、ＪＡＫ３に対して選択的である。
【０２３６】
例えば、主題のＨＰＫ１阻害剤は、Ｌｃｋに対するＩＣ５０が、ＨＰＫ１に対するＩＣ５０より、少なくとも２、３、５、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、６００、７５０、または１０００倍高いように、Ｌｃｋに対して選択的である。
【０２３７】
ある特定の実施形態において、ＨＰＫ１阻害剤は、ＺＡＰ７０対するＩＣ５０が、ＨＰＫ１に対するＩＣ５０より、少なくとも２、３、５、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、６００、７５０、または１０００倍高いように、ＺＡＰ７０に対して選択的である。
【０２３８】
ある特定の実施形態において、ＨＰＫ１阻害剤は、ＪＡＫ３に対するＩＣ５０が、ＨＰＫ１に対するＩＣ５０より、少なくとも２、３、５、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、６００、７５０、または１０００倍高いように、ＪＡＫ３に対して選択的である。
【０２３９】
ある特定の実施形態において、ＨＰＫ１阻害剤は、ＰＫＣシータに対するＩＣ５０が、ＨＰＫ１に対するＩＣ５０より、少なくとも２、３、５、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、６００、７５０、または１０００倍高いように、ＰＫＣシータに対して選択的である。
【０２４０】
ある特定の実施形態において、ＨＰＫ１阻害剤は、ＴＢＬ１に対するＩＣ５０が、ＨＰＫ１に対するＩＣ５０より、少なくとも２、３、５、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、６００、７５０、または１０００倍高いように、ＴＢＫ１に対して選択的である。
【０２４１】
ある特定の実施形態において、ＨＰＫ１阻害剤は、ＭＡＰ４Ｋ３に対するＩＣ５０が、ＨＰＫ１に対するＩＣ５０より、少なくとも２、３、５、１０、２０、４０、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、５００、６００、７５０、または１０００倍高いように、ＭＡＰ４Ｋ３に対して選択的である。
【０２４２】
ＨＰＫ１、Ｌｃｋ、ＺＡＰ７０、ＰＫＣシータ、ＪＡＫ３、ＴＢＫ１、およびＭＡＰ４Ｋ３に対する活性は、当該技術に認識されている任意の方法を使用して、例えば、生物例

に記載されている、例えば生物例１～７（全て参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている例示的プロトコールを使用して測定する（例えば、ＩＣ５０値により測定する）ことができる。

４．処置可能な疾患

ＨＰＫ１阻害剤、その薬学的に許容される塩、その医薬組成物は、ＨＰＫ１活性を調整（すなわち、阻害）する方法において使用でき、上記方法は、本明細書に記載される通り、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者／対象に投与するステップを含む。

【０２４３】

特に、本発明は、疾患、特にがん（特に、造血器および固形腫瘍）、または免疫応答調節不全の状態、またはＭＡＰ４Ｋ１シグナル伝達異常と関連する他の障害の処置または予防に使用するための本発明の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、Ｎ－オキシド、水和物、溶媒和物および塩、特に、その薬学的に許容される塩、またはその混合物の使用を提供する。本発明による化合物の薬学活性は、ＭＡＰ４Ｋ１阻害剤としてのその活性によって、少なくとも部分的に説明できる。

【０２４４】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、良性の過形成、アテローム硬化性障害、敗血症、自己免疫障害、血管障害、ウイルス感染、神経変性障害、炎症性障害および男性の生殖能制御障害を含む疾患または適応症を処置するための、それを必要とする対象への治療投与に有用である。

【０２４５】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、がんの処置において、免疫を強化、刺激および／または増大するための治療投与に有用である。

【０２４６】

本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、単独で、または他の作用剤もしくは治療と組み合わせて、またはがんを含む疾患もしくは障害の処置のためのアジュバントもしくはネオアジュバントとして使用できる。

【０２４７】

ある特定の実施形態では、本発明の方法は、これらに限定されないが、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭頸部のがん、皮膚または眼球内悪性黒色腫、子宮がん、卵巣がん、直腸がん、肛門部のがん、胃がん、精巣がん、子宮がん、卵管の癌、子宮内膜の癌、子宮内膜がん、子宮頸の癌、膣の癌、外陰部の癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道のがん、小腸のがん、内分泌系のがん、甲状腺のがん、副甲状腺のがん、副腎のがん、軟部組織の肉腫、尿道のがん、陰茎のがん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病を含む慢性または急性白血病、小児の固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱のがん、腎臓または尿道のがん、腎盂の癌、中枢神経系ＣＮＳ）の新生物（、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊椎軸腫瘍（ｓｐｉｎａｌ　ａｘｉｓ　ｔｕｍｏｒ）、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮がん、扁平上皮細胞がん、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されたものを含む環境により誘発されたがん、および上記がんの組合せを含むがんを処置するのに使用され得る。

【０２４８】

一部の実施形態では、本発明の化合物により処置可能ながんとして、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓がん（例えば、明細胞癌）、前立腺がん（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳がん、トリプルネガティブ乳がん、結腸がんおよび肺がん（例えば、非小細胞肺がんおよび小細胞肺がん）が挙げられる。さらに、本発明の化合物を使用してその成長が阻害され得る難治性または再発悪性腫瘍もまた、処置可能である。

【０２４９】

一部の実施形態では、本発明の化合物を使用して処置可能ながんとして、これらに限定されないが、固形腫瘍（例えば、前立腺がん、結腸がん、食道がん、子宮内膜がん、卵巣がん、子宮がん、腎臓がん、肝がん、膵臓がん、胃がん、乳がん、肺がん、呼吸器、脳が

ん、眼がん、甲状腺および副甲状腺がん、皮膚がん、頭頸部がん、生殖器のがん、消化管のがん、泌尿器のがん、神経膠芽腫、肉腫、膀胱がんなど）、血液がん（例えば、リンパ腫、白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、ＤＬＢＣＬ、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発または難治性ＮＨＬおよび再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫）、肉腫およびその遠隔転移が挙げられる。

【０２５０】

一部の実施形態では、本発明の化合物を使用して処置可能な疾患および適応症は、これらに限定されないが、血液がん、肉腫、肺がん、消化器がん、泌尿生殖器がん、肝臓がん、骨がん、神経系がん、婦人科系のがんおよび皮膚がんが挙げられる。

【０２５１】

例示的な血液がんとしては、リンパ腫および白血病、例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発または難治性ＮＨＬおよび再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（ＰＭＦ）、真性多血症（ＰＶ）、本態性血小板増加症（ＥＴ）、骨髄形成異常症候群（ＭＤＳ）、Ｔ細胞急性リンパ腫（Ｔ－ＡＬＬ）、多発性骨髄腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（Ｍａｃｒｏｇｌｕｂｕｌｉｎｅｍｉａ）、ヘアリー細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫およびバーキットリンパ腫が挙げられる。

【０２５２】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫（ｈａｒｍａｔｏｍａ）およびテラトーマが挙げられる。

【０２５３】

例示的な肺がんとしては、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺がん、気管支原性肺癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、軟骨様過誤腫および中皮腫が挙げられる。

【０２５４】

例示的な消化器がんとしては、食道のがん（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、および結腸直腸がんが挙げられる。

【０２５５】

例示的な泌尿生殖器がんとしては、腎臓のがん（腺癌、ウィルムス腫瘍［腎芽腫］）、膀胱および尿道（扁平上皮細胞癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、ならびに精巣（精上皮腫，、テラトーマ、胚性癌腫、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【０２５６】

例示的な肝臓がんとしては、肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管細胞癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫および血管腫が挙げられる。

例示的な骨がんとしては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍、脊索腫、骨軟骨腫（ｏｓｔｅｏｃｈｒｏｎｆｒｏｍａ）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨筋線維腫（ｃｈｏｎｄｒｏｍｙｘｏｆｉｂｒｏｍａ）、類骨骨腫および巨細胞腫瘍が挙げられる。

【０２５７】

例示的な神経系がんとしては、頭蓋骨のがん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫）、脳（星状細胞腫、髄芽腫（ｍｅｄｕｏｂ

ｌａｓｔｏｍａ）、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、神経膠芽腫、多形神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）および脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、ならびに神経芽細胞腫およびレルミット・デュクロ病が挙げられる。

【０２５８】

例示的な婦人科系のがんとしては、子宮のがん（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌腫）、顆粒膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性テラトーマ）、外陰（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状横紋筋肉腫（胚性横紋筋肉腫）およびファロピウス管（癌腫）が挙げられる。

【０２５９】

例示的な皮膚がんとしては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚がん、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫およびケロイドが挙げられる。一部の実施形態では、本発明の化合物を使用して処置可能な疾患および適応症として、これらに限定されないが、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳がん（ＴＮＢＣ）、骨髄異形成症候群、精巣がん、胆管がん、食道がんおよび尿路上皮癌が挙げられる。

【０２６０】

例示的な頭頚部がんとしては、神経膠芽腫、黒色腫、横紋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮細胞癌、腺癌、口腔がん、喉頭がん、上咽頭がん、鼻腔および副鼻腔がん、ならびに甲状腺および副甲状腺がんが挙げられる。

【０２６１】

一部の実施形態では、主題のＨＰＫ１阻害剤は、ＰＧＥ２（例えば、Ｃｏｘ－２過剰発現腫瘍）および／またはアデノシン（ＣＤ７３およびＣＤ３９過剰発現腫瘍）を産生する腫瘍を処置するために使用され得る。Ｃｏｘ－２の過剰発現は、結腸直腸、乳、膵臓および肺がんなどの多数の腫瘍で検出されており、これは、不良な予後と相関する。ＣＯＸ－２の過剰発現は、ＲＡＪＩ（バーキットリンパ腫）およびＵ９３７（急性前単球白血病）などの血液がんモデル、ならびに患者の芽細胞において報告されている。ＣＤ７３は、結腸、肺、膵臓および卵巣を含む種々のヒト癌において上方制御される。ＣＤ７３のより高い発現レベルは、腫瘍血管新生、浸潤性および転移、ならびに乳がんのより短い患者生存時間と関連している。

【０２６２】

処置可能な乳がんの例としては、これらに限定されないが、トリプルネガティブ乳がん、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、ｉｎ　ｓｉｔｕの乳管癌およびｉｎ　ｓｉｔｕの小葉癌が挙げられる。

【０２６３】

呼吸器のがんの例としては、これらに限定されないが、小細胞および非小細胞肺癌、ならびに気管支腺腫および胸膜肺芽腫が挙げられる。

処置可能な脳がんの例としては、これらに限定されないが、脳幹および視床下部（ｈｙｐｏｐｈｔａｌｍｉｃ）神経膠腫、小脳および大脳星状細胞腫、神経膠芽腫、髄芽腫、上衣腫、ならびに神経外胚葉および松果体腫瘍が挙げられる。

【０２６４】

男性生殖器の処置可能な腫瘍としては、これらに限定されないが、前立腺および精巣がんが挙げられる。

女性生殖器の処置可能な腫瘍としては、これらに限定されないが、子宮内膜、子宮頸、卵巣、膣および外陰がん、ならびに子宮の肉腫が挙げられる。

【０２６５】

処置可能な卵巣がんとしては、これらに限定されないが、漿液性腫瘍、子宮内膜性腫瘍、粘液性嚢胞腺癌、顆粒膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫および男性胚細胞腫が

挙げられる。
【０２６６】
処置可能な子宮頸がんとしては、これらに限定されないが、扁平上皮細胞癌、腺癌、腺扁平上皮癌、小細胞癌、神経内分泌腫瘍、ガラス状細胞癌および絨毛腺腫癌が挙げられる。
【０２６７】
消化管の処置可能な腫瘍としては、これらに限定されないが、肛門、結腸、結腸直腸、食道、胆嚢、胃、膵臓、直腸、小腸および唾液腺がんが挙げられる。
処置可能な食道がんとしては、これらに限定されないが、食道細胞癌および腺癌、ならびに扁平上皮細胞癌、平滑筋肉腫、悪性黒色腫、横紋筋肉腫およびリンパ腫が挙げられる。
【０２６８】
処置可能な胃がんとしては、これらに限定されないが、腸型およびびまん型胃腺癌が挙げられる。
処置可能な膵臓がんとしては、これらに限定されないが、管状腺癌、腺扁平上皮癌および膵内分泌腫瘍が挙げられる。
【０２６９】
泌尿器の処置可能な腫瘍としては、これらに限定されないが、膀胱、陰茎、腎臓、腎盂、尿管、尿道およびヒト乳頭状腎がんが挙げられる。
処置可能な腎臓がんとしては、これらに限定されないが、腎細胞癌、尿路上皮細胞癌、傍糸球体細胞腫（腎腫）、血管筋脂肪腫、腎膨大細胞腫、ベリーニ管癌、腎臓の明細胞肉腫、中胚葉腎腫およびウィルムス腫瘍が挙げられる。
【０２７０】
処置可能な膀胱がんとしては、これらに限定されないが、移行上皮癌、扁平上皮細胞癌、腺癌、肉腫および小細胞癌が挙げられる。
処置可能な眼がんとしては、これらに限定されないが、眼球内黒色腫および網膜芽細胞腫が挙げられる。
【０２７１】
処置可能な肝臓がんとしては、これらに限定されないが、肝細胞癌（線維層状変異体ありまたはなしの肝臓細胞癌腫）、胆管細胞癌（肝内胆管癌）および混合型肝細胞胆管癌が挙げられる。
【０２７２】
処置可能な皮膚がんとしては、これらに限定されないが、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、悪性黒色腫、メルケル細胞がんおよび非黒色腫皮膚がんが挙げられる。
処置可能な頭頚部がんとしては、これらに限定されないが、頭頚部の扁平上皮細胞がん、喉頭、下咽頭、鼻咽頭、中咽頭がん、唾液腺がん、口唇および口腔がん、ならびに扁平上皮細胞が挙げられる。
【０２７３】
処置可能なリンパ腫としては、これらに限定されないが、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、ホジキン病および中枢神経系のリンパ腫が挙げられる。
【０２７４】
処置可能な肉腫としては、これらに限定されないが、軟部組織の肉腫、骨肉腫、悪性線維性組織球腫、リンパ肉腫および横紋筋肉腫が挙げられる。
処置可能な白血病としては、これらに限定されないが、急性骨髄性白血病、急性リンパ性（ｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ）白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病およびヘアリー細胞白血病が挙げられる。
【０２７５】
ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、ＭＡＰ４Ｋ１が関与する様々な他の障害、例えば、心血管および肺疾患を処置するために使用され得る。
ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、心血管、炎症性および線維性障害、腎障害、特に急性および慢性腎機能不全（ｒｅｎａｌ　ｉｎｓｕｆｆｉｃｉｅｎｃｙ）、なら

びにまた急性および慢性腎不全（ｒｅｎａｌ　ｆａｉｌｕｒｅ）の処置および／または予防のための医薬として使用され得る。

【０２７６】

ここで、用語「腎機能不全」は、腎機能不全の急性および慢性症状の両方を含み、また基礎的なまたは関連する腎障害、例えば、糖尿病性および非糖尿病性腎症、高血圧性腎症、虚血性腎障害、腎低灌流、透析による低血圧、閉塞性尿路疾患、腎狭窄、糸球体症、糸球体腎炎（例えば、原発性糸球体腎炎；微小変化型糸球体腎炎（リポイドネフローゼ）；膜性糸球体腎炎；巣状分節性糸球体硬化症（ＦＳＧＳ）；膜性増殖性糸球体腎炎；半月体形成性糸球体腎炎；メサンギウム増殖性糸球体腎炎（ＩｇＡ腎炎、ベルジェ病）；感染後糸球体腎炎；続発性糸球体腎炎）、糖尿病、エリテマトーデス、アミロイドーシス、グッドパスチャー症候群、ウェゲナー肉芽腫症、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、顕微鏡的多発血管炎、急性糸球体腎炎、腎盂腎炎（例えば、尿路結石、良性の前立腺肥大、糖尿病、形成異常、鎮痛剤の乱用、クローン病の結果として生じたもの）、糸球体硬化症、腎臓の細動脈壊死、尿細管間質性疾患、腎障害、例えば、原発性および先天性または後天性腎障害、アルポート症候群、腎炎、免疫的腎障害、例えば、腎移植拒絶反応および免疫複合体により誘発された腎障害、有害物質によって誘発された腎症、造影剤によって誘発された腎症、糖尿病性および非糖尿病性腎症、腎嚢胞、腎硬化症、高血圧性腎硬化症およびネフローゼ症候群を含み、これは、診断により、例えば、クレアチニンおよび／もしくは水分排泄の異常な低下、尿素、窒素、カリウムおよび／もしくはクレアチニンの血中濃度の異常な上昇、腎臓酵素、例えばグルタミル合成酵素の活性の変化、尿浸透圧もしくは尿量の変化、高ミクロアルブミン尿、顕性アルブミン尿、糸球体および小動脈の病変、尿管拡張、高リン酸塩血症ならびに／または透析の必要性により特徴付けられ得る。

【０２７７】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、腎機能不全の後遺症、例えば、肺水腫、心不全、尿毒症、貧血症、電解質異常（例えば、高カリウム血症（ｈｙｐｅｒｃａｌｅｍｉａ）、低ナトリウム血症）、ならびに骨および糖代謝の乱れの処置および／または予防に使用され得る。

【０２７８】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、腎機能不全の後遺症、例えば、肺水腫、心不全、尿毒症、貧血症、電解質異常（例えば、高カリウム血症、低ナトリウム血症）、ならびに骨および糖代謝の乱れの処置および／または防止に使用され得る。

【０２７９】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、多発性嚢胞腎疾患（ＰＣＫＤ）および不適切ＡＤＨ分泌（ＳＩＡＤＨ）症候群の処置および／または防止にさらに好適である。

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、メタボリック症候群、高血圧、抵抗性高血圧、急性および慢性心不全、冠動脈性心疾患、安定および不安定狭心症、末梢および心血管障害、不整脈、心房性および心室性不整脈および伝達障害、例えば、房室ブロックｌ～ｌｌｌ度（ＡＢブロックｌ～ｌｌｌ）、上室性頻脈性不整脈、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動、心室性頻脈性不整脈、多形性心室頻拍、心房性および心室性期外収縮、ＡＶ接合部期外収縮、洞不全症候群、卒倒、ＡＶ結節リエントリー性頻拍、ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群、急性冠動脈症候群（ＡＣＳ）、自己免疫心臓障害（心膜炎、心内膜炎、弁膜炎（ｖａｌｖｏｌｉｔｉｓ）、大動脈炎、心筋症）、ショック、例えば、心原性ショック、敗血症性ショックおよびアナフィラキシーショック、動脈瘤、ボクサー心筋症（心室性期外収縮（ＰＶＣ））の処置および／または予防、血栓塞栓性障害および虚血、例えば、心筋虚血、心筋梗塞、卒中、心肥大、一過性の虚血発作、炎症性心血管障害、冠動脈および末梢動脈のけいれん、浮腫形成、例えば、肺水腫、脳浮腫、腎性浮腫または心不全によって引き起こされた浮腫、末梢循環障害、再灌流障害、動脈および静脈血栓、心筋不全、内皮機能障害の処置および／または予防、例えば、血栓溶解治療、経皮的血管形成術（ＰＴＡ）、経皮的冠動脈形成術（ＰＴＣＡ）、心臓移植およびバイパス術の後の再狭窄、ならびにまた、微小および大血管損傷（血管炎）、高レベルのフィ

ブリノーゲンおよび低密度リポタンパク質（ＬＤＬ）および高濃度のプラスミノーゲン活性化因子阻害因子１（ＰＡＩ－１）の防止、ならびにまた勃起不全および女性性機能不全の処置および／または予防に好適である。

【０２８０】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、喘息障害、肺動脈性肺高血圧症（ＰＡＨ）および左心疾患、ＨＩＶ、鎌状赤血球貧血、血栓塞栓症（ＣＴＥＰＨ）、サルコイドーシス、ＣＯＰＤまたは肺線維症関連肺高血圧を含む肺高血圧（ＰＨ）の他の形態、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、急性肺傷害（ＡＬＩ）、アルファ－１－アンチトリプシン欠乏（ＡＡＴＤ）、肺線維症、肺気腫（例えば、タバコの煙によって誘発された肺気腫）および嚢胞性繊維症（ＣＦ）の処置および／または予防に好適である。

【０２８１】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、ＮＯ／ｃＧＭＰ系の乱れによって特徴付けられる中枢神経系障害の制御に有効である。本発明の化合物は、特に、環境／疾患／症候群、例えば、軽度の認知障害、年齢に関連する学習および記憶障害、年齢に関連する記憶喪失、血管性認知症、頭蓋脳外傷、卒中、卒中後に生じる痴呆（卒中後痴呆症）、外傷後頭蓋脳外傷、全般的な集中力の欠失、学習および記憶の問題を伴う小児の集中力の欠失、アルツハイマー病、レビー小体病、ピック症候群、パーキンソン病を含む前頭葉の退化による痴呆、皮質基底核変性、筋萎縮性側索硬化症（ａｍｙｏｌａｔｅｒａｌ ｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）（ＡＬＳ）、ハンチントン病、髄鞘脱落、多発性硬化症、視床変性、クロイツフェルト・ヤコブ痴呆（Ｃｒｅｕｔｚｆｅｌｄ－ Ｊａｃｏｂ ｄｅｍｅｎｔｉａ）、ＨＩＶ痴呆、痴呆を伴う精神分裂病またはコルサコフ精神病による進行性痴呆に関連して生じるもののような認知障害後の知覚、集中力、学習または記憶を改善するのに特に好適である。

【０２８２】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、中枢神経系障害、例えば、不安、緊張および憂うつの状態、ＣＮＳ関連性機能不全および睡眠障害の処置および／または予防、ならびに食物、刺激物および習慣性物質の摂取の病的な乱れを制御するのに好適である。

【０２８３】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はさらにまた、脳血流を制御するのに好適であり、したがって、片頭痛を制御するのに効果的な作用剤を表す。

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、脳梗塞（脳卒中）の後遺症、例えば、卒中、脳虚血および頭蓋脳外傷の予防および制御に好適である。本発明による化合物は、同様に、疼痛および耳鳴の状態を制御するために使用され得る。

【０２８４】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、抗炎症作用を有し、したがって、敗血症（ＳＩＲＳ）、多臓器不全（ＭＯＤＳ、ＭＯＦ）、腎臓の炎症性障害、慢性腸炎症（ＩＢＤ、クローン病、ＵＣ）、膵炎、腹膜炎、リウマチ性障害、炎症性皮膚障害、および炎症性眼障害の処置および／または予防のための抗炎症剤として使用され得る。

【０２８５】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、自己免疫疾患の処置および／または予防のために使用され得る。

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、内臓、例えば、肺、心臓、腎臓、骨髄および特に肝臓の線維性障害、ならびにまた皮膚の線維症および線維性眼障害の処置および／または予防に好適である。

【０２８６】

本明細書で使用される場合、用語「線維性障害」は、特に、肝線維症、肝臓の硬変、肺線維症、心内膜心筋線維症、腎症、糸球体腎炎、間質性腎線維症、糖尿病、骨髄線維症および同様の線維性障害から生じる線維傷害、強皮症、斑状強皮症、ケロイド、肥厚性瘢痕（また外科手技後）、母斑、糖尿病性網膜症、増殖性硝子体網膜症（ｐｒｏｌｉｆｅｒａ

ｔｉｖｅ ｖｉｔｒｏｒｅｔｉｎｏｐａｔｈｙ）および結合組織の障害（例えば、サルコイドーシス）を含む。

【０２８７】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、例えば、緑内障手術の結果としての術後の傷の制御に好適である。

ある特定の実施形態では、本発明の化合物はまた、老化および角化した皮膚に化粧用として使用できる。

【０２８８】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、肝炎、新生物、骨粗しょう症、緑内障および胃不全麻痺の処置および／または予防に好適である。

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、ウイルス感染（例えば、ＨＩＶおよびカポジ肉腫）、炎症性自己免疫疾患（例えば、大腸炎、関節炎、アルツハイマー病、糸球体腎炎および創傷治癒）、細菌、真菌および／または寄生虫感染；皮膚疾患（例えば、乾癬）、細胞数の増加によって特徴付けられる過形成に基づく疾患（例えば、線維芽細胞、肝細胞、骨および骨髄細胞、軟骨もしくは平滑筋細胞、または上皮細胞（例えば、子宮内膜増殖症））；骨疾患、ならびに心血管疾患（例えば、再狭窄および肥大）の処置および／または予防に好適である。

【０２８９】

別の実施形態では、本発明の化合物はまた、女性における子宮類線維症（子宮平滑筋腫または子宮筋腫）を処置または防止するために使用され得る。子宮類線維症は、子宮の平滑筋層である子宮筋の良性の腫瘍である。子宮類線維症は、女性の一生にわたってゆっくりと成長し、その成長は、女性ホルモンであるエストラジオールおよびプロゲステロンに依存する。したがって、白人およびアフリカ系アメリカ人女性においてそれぞれおよそ７０％および＞８０％の子宮類線維症の最高有病率が、３５歳から、ホルモンレベルの低下に起因して退縮する閉経期までにおいて見られる。白人およびアフリカ系アメリカ人女性のそれぞれおよそ３０％および４５％は、線維症に起因する臨床的に関連する徴候として、月経周期に関連する重度の月経出血および疼痛を示す（Ｄａｖｉｄら、Ｅｕｒ Ｊ Ｏｂｓｔｅｔ Ｇｙｎｅｃｏｌ Ｒｅｐｒｏｄ Ｂｉｏｌ．１９９：１３７～１４０、２０１６）これに関して重度の月経周期は、月経出血期間における８０ｍＬ超の失血によって定義される。子宮類線維症の粘膜下の位置、例えば、子宮内膜の直下に位置するものは、子宮出血に対してさらにより重度の作用を有するようであり、これにより、罹患女性は貧血を生じ得る。さらに、子宮類線維症は、その徴候に関して、罹患女性の生活の質に深刻な影響を及ぼす。

【０２９０】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、慢性腎障害、急性および慢性腎機能不全、糖尿病、炎症性または高血圧性腎症（ｎｅｐｈｒｏｐａｔｉｅｓ）、線維性障害、心機能不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、血栓塞栓性障害、動脈硬化症、鎌状赤血球貧血、勃起不全、良性前立腺肥大症、良性前立腺肥大症に関連する排尿障害、ハンチントン、認知症、アルツハイマーおよびクロイツフェルト・ヤコブの処置および／または予防に有用である。

【０２９１】

本発明は、慢性腎障害、急性および慢性腎機能不全、糖尿病、炎症性または高血圧性腎症（ｎｅｐｈｒｏｐａｔｉｅｓ）、線維性障害、心機能不全、狭心症、高血圧、肺高血圧、虚血、血管障害、血栓塞栓性障害、動脈硬化症、鎌状赤血球貧血、勃起不全、良性前立腺肥大症、良性前立腺肥大症に関連する排尿障害、ハンチントン、認知症、アルツハイマーおよびクロイツフェルト・ヤコブの処置および／または予防のための方法を提供する。

【０２９２】

本発明は、障害、特に上で挙げた障害の処置および／または予防のための本発明による化合物の使用をさらに提供する。

本発明は、障害、特に上で挙げた障害の処置および／または予防のための方法であって

、有効量の、本発明による化合物のうちの少なくとも１種を使用する方法をさらに提供する。

【０２９３】

したがって、本発明の化合物は、腫瘍成長の低減および調節不全免疫応答の調整のための外因性および／または内因性リガンドを活性化させて、例えば、がんおよびがん免疫治療の文脈において、免疫抑制を遮断し、免疫細胞活性化および浸潤を増加させることによって、ＭＡＰ４Ｋ１活性を阻害、遮断、低減または低下するために利用できる。この方法は、ヒトを含むそれを必要とする哺乳動物に、障害を処置するのに有効である、ある量の本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、異性体、多形、代謝産物、水和物、溶媒和物もしくはエステルを投与するステップを含む。

【０２９４】

本発明はまた、ＭＡＰ４Ｋ１が関与する様々な他の障害、例えば、これらに限定されないが、調節不全免疫応答、炎症、感染症＆がんのワクチン接種、ウイルス感染、肥満および食事性肥満、代謝障害、脂肪肝ならびに子宮類線維症による障害を処置する方法を提供する。これらの障害は、ヒトにおいて十分特徴付けられているが、また、他の哺乳動物においても同様の病因で存在し、本発明の医薬組成物を投与することによって処置できる。

５．併用療法

本発明の化合物は、主題化合物により処置可能な疾患または適応症を処置するのに好適な１種または複数の追加の／２次治療剤との併用療法で使用され得る。

【０２９５】

したがって、ある特定の実施形態では、例えば、本発明の化合物を使用する本発明の方法は、それを必要とする対象にさらなる治療剤を投与するステップを含み得る。さらなる治療剤は、（ｉ）ＮＦ－κＢ経路の成分であってもなくてもよい免疫系チェックポイントを遮断もしくは阻害する免疫調節剤、および／または（ｉｉ）免疫エフェクター応答を直接刺激する作用剤、例えばサイトカイン、もしくは腫瘍特異的養子移入Ｔ細胞集団、もしくは腫瘍細胞が発現するタンパク質に特異的な抗体；および／または（ｉｉｉ）腫瘍抗原もしくはその免疫原性断片を含む組成物；および／または（ｉｖ）化学療法剤であり得る。

【０２９６】

ある特定の実施形態では、第２の治療剤は、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲ経路の阻害剤、Ｒａｆ－ＭＡＰＫ経路の阻害剤、ＪＡＫ－ＳＴＡＴ経路の阻害剤、ベータカテニン経路の阻害剤、ｎｏｔｃｈ経路の阻害剤、ヘッジホッグ経路の阻害剤、Ｐｉｍキナーゼの阻害剤、ならびに／またはタンパク質シャペロンおよび細胞周期進行の阻害剤を含む。ある特定の実施形態では、本発明の併用療法は、細胞集団において生じる薬物耐性の可能性を低減し、および／または処置の毒性を低減する。

【０２９７】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、がんの処置のための以下のキナーゼ、すなわち、Ａｋｔ１、Ａｋｔ２、Ａｋｔ３、ＴＧＦ－βＰｖ、ＰＫＡ、ＰＫＧ、ＰＫＣ、ＣａＭ－キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、ＭＥＫＫ、ＥＲＫ、ＭＡＰＫ、ｍＴＯＲ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＥＲ４、ＩＮＳ－Ｒ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＲ－Ｒ、ＰＤＧＦαＲ、ＰＤＧＦβＲ、ＣＳＦＩＲ、ＫＩＴ、ＦＬＫ－ＩＩ、ＫＤＲ／ＦＬＫ－１、ＦＬＫ－４、ｆｌｔ－１、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ｃ－Ｍｅｔ、Ｒｏｎ、Ｓｅａ、ＴＲＫＡ、ＴＲＫＢ、ＴＲＫＣ、ＦＬＴ３、ＶＥＧＦＲ／Ｆｌｔ２、Ｆｌｔ４、ＥｐｈＡｌ、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｐｈＢ２、ＥｐｈＢ４、Ｔｉｅ２、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｌｃｋ、Ｆｇｒ、Ｂｔｋ、Ｆａｋ、ＳＹＫ、ＦＲＫ、ＪＡＫ、ＡＢＬ、ＡＬＫおよびＢ－Ｒａｆのうちの１種または複数の阻害剤と併用され得る。

【０２９８】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ＦＧＦＲ阻害剤（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３またはＦＧＦＲ４、例えば、ＡＺＤ４５４７、ＢＡＹ１１８７９８２、ＡＲＱ０８７、ＢＧＪ３９８、ＢＩＢＦ１１２０、ＴＫＩ２５８、ルシタニブ、ドビチニブ、ＴＡＳ－１２０、Ｊ　Ｊ－４２７５６４９３、Ｄｅｂｉｏｌ３４７、Ｉ

ＮＣＢ５４８２８、ＩＮＣＢ６２０７９およびＩＮＣＢ６３９０４）、ＪＡＫ阻害剤（ＪＡＫ１および／またはＪＡＫ２、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブまたはイタシチニブ（ＩＮＣＢ３９１１０））、ＩＤＯ阻害剤（例えば、エパカドスタットおよびＮＬＧ９１９）、ＬＳＤ１阻害剤（例えば、ＧＳＫ２９７９５５２、ＩＮＣＢ５９８７２およびＩＮＣＢ６０００３）、ＴＤＯ阻害剤、ＰＩ３Ｋ－デルタ阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５０７９７およびＩＮＣＢ５０４６５）、ＰＩ３Ｋ－ガンマ阻害剤、例えば、ＰＩ３Ｋ－ガンマ選択的阻害剤、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤（例えば、ＰＬＸ３３９７およびＬＹ３０２２８５５）、ＴＡＭ受容体チロシンキナーゼ（Ｔｙｒｏ－３、ＡｘｌおよびＭｅｒ）、アリール炭化水素受容体（ＡｈＲ）調節剤（例えば、ラキニモド、アミノフラボン、ＣＢ７９９３１３、ＣＨ２２３１９１、６，２’，４’－トリメトキシフラボン（ＴＭＦ）、ＧＮＦ３５１（Ｎ－（２－（１Ｈ－インドール－３－イル）エチル）－９－イソプロピル－２－（５－メチルピリジン－３－イル）－９Ｈ－プリン－６－アミン）、アミノフラボン、ＮＫＩ１５０４６０、インドール－３－カルビノール、β－ナフトフラボンおよびその二量体、ジインドリルメタン（ＤＩＭ）、４－ヒドロキシタモキシフェン、レフルノミド、ラロキシフェン、トラニラスト、フルタミド、メキシレチン、ニモジピン（ｎｉｍｏｄｉｐｈｉｎｅ）、オメプラゾール、スリンダク、トラニラスト、ならびにＴＣＤＤ（２，３，７，８－テトラクロロジベンゾ－ｐ－ジオキシン））、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ブロモおよび特異的末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、ブロモドメイン阻害剤またはＢＥＴ阻害剤、例えば、ＯＴＸ０１５、ＣＰＩ－０６１０、ＩＮＣＢ５４３２９およびＩＮＣＢ５７６４３）、ならびにアデノシン受容体アンタゴニストまたはその組合せを含む、がんの処置のための阻害剤のうちの１種または複数と併用され得る。

【０２９９】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ＨＤＡＣの阻害剤、例えば、パノビノスタットおよびボリノスタットと併用され得る。

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ｃ－Ｍｅｔの阻害剤、例えば、オナルツズマブ（ｏｎａｒｔｕｍｚｕｍａｂ）、チバンチニブ（ｔｉｖａｎｔｎｉｂ）およびカプマチニブ（ＩＮＣ－２８０）と併用され得る。

【０３００】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ＢＴＫの阻害剤、例えば、イブルチニブと併用され得る。

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ｍＴＯＲの阻害剤、例えば、ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムスおよびエベロリムスと併用され得る。

【０３０１】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ＭＥＫの阻害剤、例えば、トラメチニブ、セルメチニブおよびＧＤＣ－０９７３と併用され得る。

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、Ｈｓｐ９０の阻害剤（例えば、タネスピマイシン）、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、パルボシクリブ）、ＰＡＲＰ（例えば、オラパリブ）、ならびにＰｉｍキナーゼ（ＬＧＨ４４７、ＩＮＣＢ０５３９１４およびＳＧＩ－１７７６）と併用され得る。

【０３０２】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、ＤＮＡセンサーのアゴニスト（ｃ－ＧＡＳ）および／またはその下流アダプタータンパク質ＳＴＩＮＧと併用され得る。

【０３０３】

ｃＧＡＳ（環式ＧＭＰ－ＡＭＰシンターゼ）－ＳＴＩＮＧ（Ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒ ｏｆ Ｉｎｔｅｒｆｅｒｏｎ Ｇｅｎｅｓ）経路は、サイトゾルＤＮＡの存在を検出し、応答時、炎症性遺伝子の発現を引き起こすように機能し、これにより老化または防御機構の活性化をもたらし得る、自然免疫系の成分である。通常の核局在化からサイトゾルへのＤＮＡの局在化は、腫瘍形成またはウイルス感染に関連する。ｃＧＡＳは、サイトゾルにおいて見出され、サイトゾルＤＮＡに直接結合すると、ｃＧＡＳは二量体を形成して、ＡＴＰお

よびＧＴＰからの２’３’－ｃＧＡＭＰの生成を触媒する。生じたｃＧＡＭＰは、次いで、ＳＴＩＮＧと結合し、転写因子ＩＲＦ３の活性化を引き起こす第２のメッセンジャーとして作用する。ＩＲＦ３の活性化により、１型ＩＦＮ－βが転写され、多数の下流の標的遺伝子が、多様な生物学的応答、例えば、ウイルス応答、腫瘍監視、自己免疫および細胞性老化を開始する。多くの腫瘍細胞では、構成的に活性なＤＮＡ損傷応答は、核外ＤＮＡの蓄積およびｃＧＡＳ／ＳＴＩＮＧ経路の活性化につながる。リンパ腫細胞において、ＮＫＧ２ＤリガンドであるＲａｅ１は、ＳＴＩＮＧ／ＩＲＦ３依存式に上方制御されて、ＮＫ－媒介腫瘍クリアランスを助けたことが示されている。樹状細胞などの抗原提示細胞におけるｃ－ＧＡＳ－ＳＴＩＮＧ経路の活性化は、その機能を強化し、抗腫瘍免疫をブーストすることが示されている。

【０３０４】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤化合物は、１種または複数の免疫チェックポイント阻害剤と併用され得る。

エフェクターＴ細胞の活性化は、通常、ＭＨＣ複合体により提示されるＴＣＲ認識抗原ペプチドによって引き起こされる。達成される活性化の種類およびレベルは、次いで、エフェクターＴ細胞応答を刺激するシグナルと、阻害するシグナルとの間のバランスにより決定される。「免疫系チェックポイント」は、本明細書において、エフェクターＴ細胞応答の阻害に利益となるようにバランスを変更する任意の分子相互作用をいうために使用される。つまり、生じると、エフェクターＴ細胞の活性化を負に調節する分子相互作用である。そのような相互作用は、阻害シグナルをエフェクターＴ細胞に伝達するリガンドと細胞表面受容体との間の相互作用などの直接的なものであり得る。または、相互作用は、そうでなければ活性シグナルをエフェクターＴ細胞に伝達するリガンドと細胞表面受容体との間の相互作用の遮断もしくは阻害、または阻害分子もしくは細胞の上方制御を促進する相互作用、またはエフェクターＴ細胞が必要とする代謝産物の酵素による枯渇、またはその任意の組合せなどの間接的なものであり得る。

【０３０５】

免疫系チェックポイントの例としては、ａ）インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ１）とその基質との間の相互作用；ｂ）ＰＤ１とＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ１とＰＤ－Ｌ２との間の相互作用；ｃ）ＣＴＬＡ－４とＣＤ８６および／またはＣＴＬＡ－４とＣＤ８０との間の相互作用；ｄ）Ｂ７－Ｈ３および／またはＢ７－Ｈ４とそのそれぞれのリガンドとの間の相互作用；ｅ）ＨＶＥＭとＢＴＬＡとの間の相互作用；ｆ）ＧＡＬ９とＴＩＭ３との間の相互作用；ｇ）ＭＨＣクラスＩまたはＩＩとＬＡＧ３との間の相互作用；ならびにｈ）ＭＨＣクラスＩまたはＩＩとＫＩＲとの間の相互作用；ｉ）ＯＸ４０（ＣＤ１３４）とＯＸ４０Ｌ（ＣＤ２５２）との間の相互作用；ｊ）ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌ（ＣＤ１５４）との間の相互作用；ｋ）４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）と４－１ＢＢＬを含むリガンドとの間の相互作用；ｌ）ＧＩＴＲとＧＩＴＲＬを含むリガンドとの間の相互作用が挙げられる。

【０３０６】

例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、免疫チェックポイント分子、例えば、ＣＤ２０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３９、ＣＤ４０、ＣＤ１２２、ＣＤ９６、ＣＤ７３、ＣＤ４７、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＳＦ１Ｒ、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋデルタ、ＰＩ３Ｋガンマ、ＴＡＭ、アルギナーゼ、ＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても公知）、ＩＣＯＳ、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２に対する阻害剤が挙げられる。

【０３０７】

本発明の目的のための代表的なチェックポイントは、チェックポイント（ｂ）、すなわち、ＰＤ１とそのリガンドＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２いずれかとの間の相互作用である。ＰＤ１は、エフェクターＴ細胞において発現する。いずれかのリガンドとの係合の結果、活性化を下方制御するシグナルが生じる。リガンドは、一部の腫瘍により発現する。特にＰＤ－Ｌ１は、黒色腫を含む多くの固形腫瘍により発現する。これらの腫瘍は、したが

って、Ｔ細胞での阻害ＰＤ－１受容体の活性化による免疫媒介抗腫瘍作用を下方制御し得る。ＰＤ１とそのリガンドの一方または両方との相互作用を遮断することにより、免疫応答のチェックポイントが除去され、抗腫瘍Ｔ細胞応答の増加がもたらされ得る。したがって、ＰＤ１およびそのリガンドは、本発明の方法における標的であり得る免疫系チェックポイントの成分の例である。

【０３０８】

本発明の目的のための別のチェックポイントは、チェックポイント（ｃ）、すなわち、Ｔ細胞受容体ＣＴＬＡ－４とそのリガンドであるＢ７タンパク質（Ｂ７－１およびＢ７－２）との間の相互作用である。ＣＴＬＡ－４は、通常、初期活性化後、Ｔ細胞表面で上方制御され、リガンド結合の結果、さらなる／連続活性化を阻害するシグナルが生じる。ＣＴＬＡ－４は、Ｂ７タンパク質への結合に関して、やはりＴ細胞表面で発現するが、活性化を上方制御する受容体ＣＤ２８と競合する。したがって、Ｂ７タンパク質とのＣＴＬＡ－４相互作用を遮断するが、Ｂ７タンパク質とのＣＤ２８相互作用は遮断しないことで、正常な免疫応答のチェックポイントの１つが除去され、抗腫瘍Ｔ細胞応答の増加がもたらされ得る。したがって、ＣＴＬＡ－４およびそのリガンドは、本発明の方法における標的であり得る免疫系チェックポイントの成分の例である。

【０３０９】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲおよびＣＤ１３７から選択される刺激チェックポイント分子である。

【０３１０】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＰＤ－１、ＨＭ３およびＶＩＳＴＡから選択される阻害チェックポイント分子である。

【０３１１】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、ＫＩＲ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＬＡＩＲ１阻害剤、ＣＤ１６０阻害剤、２Ｂ４阻害剤およびＴＧＦＲベータ阻害剤から選択される１種または複数の作用剤と組み合わせて使用され得る。

【０３１２】

一部の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、典型的には、低有機分子である、低分子阻害剤（ＳＭＩ）である免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例えば、ある特定の実施形態では、ＩＤＯ１の阻害剤は、エパカドスタット（ＩＮＣＢ２４３６０）、インドキシモッド（Ｉｎｄｏｘｉｍｏｄ）、ＧＤＣ－０９１９（ＮＬＧ９１９）およびＦ００１２８７を含む。ＩＤＯ１の他の阻害剤としては、１－メチルトリプトファン（１ＭＴ）が挙げられる。

【０３１３】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、「免疫調節剤」としても公知であり、これには、対象に投与された場合に、免疫系チェックポイントの作用を遮断または阻害して、対象における免疫エフェクター応答、典型的には、抗腫瘍Ｔ細胞エフェクター応答を含んでもよいＴ細胞エフェクター応答を上方制御する任意の作用剤が含まれる。

【０３１４】

本発明の方法において使用される免疫調節剤は、上記の免疫系チェックポイントのいずれかを遮断または阻害し得る。作用剤は、抗体、または上記遮断もしくは阻害をもたらす任意の他の好適な作用剤であってもよい。したがって、作用剤は、一般に、上記チェックポイントの阻害剤と呼ばれる。

【０３１５】

本明細書で使用される場合、「抗体」は、全抗体および任意の抗原結合性断片（すなわち、「抗原結合性部分」）またその一本鎖を含む。抗体は、ポリクローナル抗体であってもモノクローナル抗体であってもよく、任意の好適な方法により産生され得る。抗体の用

語「抗原結合性部分」に包含される結合性断片の例としては、Ｆａｂ断片、Ｆ（ａｂ’）$_2$断片、Ｆａｂ’断片、F_d断片、Ｆｖ断片、ｄＡｂ断片および単離相補性決定領域（ＣＤＲ）が挙げられる。ｓｃＦｖなどの一本鎖抗体、ならびにＶＨＨおよびラクダ抗体などの重鎖抗体もまた、抗体の用語「抗原結合性部分」に包含されることが意図される。

【０３１６】

ある特定の実施形態では、本発明のＨＰＫ１阻害剤と共に使用される免疫調節剤は、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌｌ抗体または抗ＣＴＬＡ－４抗体である。

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブ（ＭＤＸ－１１０６）、ペンブロリズマブ（Ｍｅｒｃｋ３４７５またはランブロリズマブ）、ピディリズマブ（ＣＴ－０１１）、チスレリズマブ（ＢＧＢ－Ａ３１７）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）、スパルタリズマブ（ＰＤＲ００１）またはＡＭＰ－５１４（ＭＥＤＩ０６８０）である。一部の実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペンブロリズマブである。一部の実施形態では、抗ＰＤ１抗体はペンブロリズマブである。一部の実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）である。ある特定の実施形態では、ＰＤ－１の阻害剤は、ＡＭＰ－２２４（ＰＤ－１に結合するＰＤ－Ｌ２　$Ｆ_c$融合タンパク質）またはＡＵＮＰ－１２（抗ＰＤ－１ペプチド）である。

【０３１７】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。一部の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、ＢＭＳ－９３５５５９、ＢＭＳ－９３６５５９（ＭＤＸ－１１０５）、ＭＥＤＩ－４７３６（デュルバルマブ）、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（ＲＧ７４４６としても公知）、ＹＷ２４３．５５．Ｓ７０（ＨＰＡＢ－０３８１－ＷＪ）またはＭＳＢ００１０７１８Ｃである。一部の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、ＭＰＤＬ３２８０ＡまたはＭＥＤＩ－４７３６である。ある特定の実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブまたはＭＥＤＩ－４７３６およびＭＰＤＬ３２８０Ａを含む。

【０３１８】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。一部の実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブまたはＷＯ２０１４／２０７０６３（参照により本明細書に組み込まれる）に開示される抗体の任意のものである。他の分子としては、ポリペプチド、または可溶性変異体ＣＤ８６ポリペプチドが挙げられる。ある特定の実施形態では、抗体はイピリムマブ（Ｉｐｉｌｕｍｕｍａｂ）である。

【０３１９】

ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、本明細書に記載の調節剤のうちの２種以上の組合せ、例えば、２種以上の異なる標的（例えば、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１およびＰＤ－Ｌ２）を標的とする組合せである。例示的な組合せとしては、α－ＰＤ－１およびα－ＰＤ－Ｌ１；α－ＣＴＬＡ－４、α－ＰＤ－Ｌ１およびα－ＣＤ２０などが挙げられる。

【０３２０】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ウトミルマブを含む、４－１ＢＢとそのリガンドとの間の相互作用を遮断または阻害する抗体である。

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＳＦＩＲの阻害剤、例えば、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体である。一部の実施形態では、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体は、ＩＭＣ－ＣＳ４またはＲＧ７１５５である。

【０３２１】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＬＡＧ３の阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ３抗体である。一部の実施形態では、抗ＬＡＧ３抗体は、ＢＭＳ－９８６０

１６、ＬＡＧ５２５、ＩＭＰ３２１またはＧＳＫ２８３１７８１である。
【０３２２】
一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＧＩＴＲの阻害剤、例えば、抗ＧＩＴＲ抗体である。一部の実施形態では、抗ＧＩＴＲ抗体は、ＴＲＸ５１８、ＭＫ－４１６６、ＭＫ１２４８、ＢＭＳ－９８６１５６、ＭＥＤＩ１８７３またはＧＷＮ３２３である。
【０３２３】
一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＯＸ４０の阻害剤、例えば、抗ＯＸ４０抗体またはＯＸ４０Ｌ融合タンパク質である。一部の実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ０５６２、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＯＸＲ０９１６、ＰＦ－０４５１８６００またはＧＳＫ３１７４９９８である。一部の実施形態では、ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質は、ＭＥＤＩ６３８３である。
【０３２４】
一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＩＭ３の阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ３抗体である。一部の実施形態では、抗ＴＩＭ３抗体はＭＢＧ－４５３である。
【０３２５】
一部の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ２０の阻害剤、例えば、抗ＣＤ２０抗体である。一部の実施形態では、抗ＣＤ２０抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。
【０３２６】
一部の実施形態では、本発明の化合物は、１種または複数の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。一部の実施形態では、代謝酵素阻害剤は、ＩＤＯ１、ＴＤＯまたはアルギナーゼの阻害剤である。ＩＤＯ１阻害剤の例としては、エパカドスタットおよびＮＧＬ９１９が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の例は、ＣＢ－１１５８である。
【０３２７】
一部の実施形態では、本発明の化合物は、二特異性抗体と組み合わせて使用され得る。一部の実施形態では、二特異性抗体のドメインの１つは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ３またはＴＧＦβ受容体を標的とする。
【０３２８】
一部の実施形態では、本発明の化合物は、がんなどの疾患の処置のための１種または複数の作用剤と組み合わせて使用され得る。一部の実施形態では、作用剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイドまたは免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、ベンダムスチン、ナイトロジェンマスタード、エチレンアミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソウレアおよびトリアゼン、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレン－メラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジンおよびテモゾロミドが挙げられる。一部の実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカーフィルゾミブである。一部の実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン（ＤＥＸ）である。一部の実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド（ＬＥＮ）またはポマリドミド（ＰＯＭ）である。
【０３２９】
本開示の化合物は、さらに、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的化治療、アジュバント治療、免疫療法または手術による、がんを処置する他の方法と組み合わせて使用できる。免疫療法の例としては、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２）、ＣＲＳ－２０７免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子Ｔ細胞移入、腫瘍溶解性ウイルス療法およびサリドマイドまたはＪＡＫ１／２阻害剤などを含む免疫調節低分子が挙げられる。

【０３３０】
本発明の化合物は、化学療法薬などの１種または複数の抗がん薬物と組み合わせて投与できる。化学療法薬の例としては、アバレリックス、アビラテロン、アファチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ（ｂｏｒｔｅｚｏｍｂｉ）、ボルテゾミブ、ブリバニブ、ブパリシブ、ブスルファン静脈内、ブスルファン経口、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セジラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン、デニロイキンディフティトックス、デオキシコホルマイシン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロロキサフィン（ｄｒｏｌｏｘａｆｉｎｅ）、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エンザルタミド、エピドフィロトキシン（ｅｐｉｄｏｐｈｙｌｌｏｔｏｘｉｎ）、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ２ａ、イリノテカン、ジトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸リュープロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン（ｍｅｃｌｏｒｅｔｈａｍｉｎｅ）、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキセート、メトキサレン、ミスラマイシン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ナベルビン（ｎａｖｅｌｂｅｎｅ）、ネシツムマブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ノフェツモマブ、ゴセレリン（ｏｓｅｒｅｌｉｎ）、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、パゾパニブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピララリシブ、ピポブロマン、プリカマイシン、ポナチニブ、プレドニゾン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、レゴラフェニブ、レロキサフィン（ｒｅｌｏｘａｆｉｎｅ）、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テガフール、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、トリプトレリン、ウラシルマスタード、バルルビシン、バンデタニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタットおよびゾレドロネートのうちの任意のものが挙げられる。

【０３３１】
他の抗がん剤としては、抗体療法薬、例えば、トラスツズマブ（ハーセプチン）、共刺激分子に対する抗体、例えば、ＣＴＬＡ－４（例えば、イピリムマブもしくはトレメリムマブ）、４－１ＢＢ、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１に対する抗体、またはサイトカイン（ＩＬ－１０、ＴＧＦ－βなど）に対する抗体が挙げられる。がんまたは感染、例えばウイルス、細菌、真菌および寄生中感染の処置のために本開示の化合物と併用され得るＰＤ－１および／またはＰＤ－Ｌ１に対する抗体の例としては、これらに限定されないが、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６およびＳＨＲ－１２１０が挙げられる。

【０３３２】
他の抗がん剤としては、キナーゼ関連細胞増殖障害の阻害剤が挙げられる。これらのキナーゼとしては、これらに限定されないが、オーロラＡ、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ５、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、エフリン受容体キナーゼ、ＣＨＫ１、ＣＨ

Ｋ２、ＳＲＣ、Ｙｅｓ、Ｆｙｎ、Ｌｃｋ、Ｆｅｒ、Ｆｅｓ、Ｓｙｋ、Ｉｔｋ、Ｂｍｘ、ＧＳＫ３、ＪＮＫ、ＰＡＫ１、ＰＡＫ２、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＤＫ１、ＰＫＡ、ＰＫＣ、ＲｓｋおよびＳＧＫが挙げられる。

【０３３３】

他の抗がん剤としてはまた、免疫細胞遊走を遮断するもの、例えば、ＣＣＲ２およびＣＣＲ４を含むケモカイン受容体のアンタゴニストが挙げられる。本開示の化合物は、さらに、１種または複数の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤または治療抗体と組み合わせて使用され得る。

【０３３４】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、免疫エフェクター応答を直接刺激するさらなる治療剤、例えば、サイトカイン、または腫瘍特異的養子移入Ｔ細胞集団、または腫瘍細胞が発現するタンパク質に特異的な抗体と組み合わせて使用され得る。

【０３３５】

本明細書で使用される場合、「免疫エフェクター応答を直接刺激する作用剤」は、任意の好適な作用剤を意味するが、典型的には、サイトカインまたはケモカイン（またはそれらのいずれかの産生を刺激する作用剤）、腫瘍特異的養子移入Ｔ細胞集団、または腫瘍細胞が発現するタンパク質に特異的な抗体をいう。

【０３３６】

サイトカインは、ＩＦＮα、ＩＰＮβ、ＩＦＮγおよびＩＦＮＡから選択されるインターフェロン、またはＩＬ－２などのインターロイキンであり得る。ケモカインは、例えば、ＣＸＣＬ９、１０および１１から選択される炎症メディエーターであってもよく、これは、ＣＸＣＲ３を発現するＴ細胞を誘引する。サイトカインまたはケモカインの産生を刺激する作用剤は、ヒトへの投与に好適なアジュバントであり得る。一例は、カルメット・ゲラン桿菌（ＢＣＧ）であり、これは、典型的には、膀胱がんの処置のために膀胱内（すなわち、尿道カテーテルにより）投与される。膀胱がんのためのＢＣＧの典型的な投与量レジメンは、１週間に１回を６週間であるが、その安全性が長い間確認されていることを考慮し、それはまた、維持のために無期限で投与される。ＢＣＧは、膀胱がんへの免疫応答を刺激することが示されている。ＢＣＧはまた、典型的には皮内投与される場合、特に結腸がん用の腫瘍抗原を含む組成物（すなわち、がんワクチン）との組合せのアジュバントとして使用されている。ＢＣＧのそのような使用もまた、本発明において想定される。腫瘍特異的養子移入Ｔ細胞集団は、個体において腫瘍特異的Ｔ細胞集団のサイズを直接増加させ、任意の好適な手段で生成され得る。しかしながら、典型的には、その方法は、患者から得た腫瘍試料から腫瘍特異的Ｔ細胞を単離し、それらの細胞を選択的に培養した後、腫瘍特異的Ｔ細胞の増殖させた集団を患者に戻すことを含む。あるいは、腫瘍特異的Ｔ細胞集団は、Ｔ細胞受容体遺伝子座の遺伝子操作の後、変性細胞の増殖によって生成され得る。

【０３３７】

腫瘍細胞が発現するタンパク質に特異的な抗体は、典型的には、腫瘍細胞に結合し、抗体依存細胞媒介細胞傷害性（ＡＤＣＣ）を介して細胞の破壊を促進することによって免疫活性を刺激する。この種類の抗体の例としては、抗ＣＤ２０抗体、例えば、オファツムマブまたはリツキシマブ、および抗ＣＤ５２抗体、例えば、アレムツズマブが挙げられる。

【０３３８】

したがって、ある特定の例示的な実施形態では、本発明の化合物は、カルシニューリン阻害剤、例えば、シクロスポリンＡまたはＦＫ５０６；ｍＴＯＲ阻害剤、例えば、ラパマイシン、４０－０－（２－ヒドロキシエチル）－ラパマイシン、バイオリムス－７またはバイオリムス－９；免疫抑制特性を有するアスコマイシン、例えば、ＡＢＴ－２８１、ＡＳＭ９８１；コルチコステロイド；シクロホスファミド；アザチオプレン；メトトレキセート；レフルノミド；ミゾリビン；ミコフェノール酸または塩；ミコフェノール酸モフェチル；ＩＬ－１β阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【０３３９】

別の実施形態では、本発明の化合物は、ＰＩ３キナーゼ阻害剤である共作用剤と併用される。

別の実施形態では、本発明の化合物は、ＢＴＫ（ブルトンチロシンキナーゼ）に影響を及ぼす共作用剤と併用される。

【０３４０】

腫瘍学的疾患の処置のために、本発明の化合物は、Ｂ細胞調節剤、例えば、リツキシマブ、ＢＴＫまたはＳｙｋ阻害剤、ＰＫＣ、ＰＩ３キナーゼ、ＰＤＫ、ＰＩＭ、ＪＡＫおよびｍＴＯＲの阻害剤、ならびにＢＨ３模倣物と組み合わせて使用され得る。

【０３４１】

一部の実施形態では、その塩を含む本発明の化合物は、別の免疫原性作用剤、例えば、がん性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む）、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトした細胞と併用され得る。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えば、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴＩおよび／もしくはチロシナーゼのペプチド、またはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するようにトランスフェクトした腫瘍細胞が挙げられる。

【０３４２】

一部の実施形態では、本発明の化合物またはその塩はまた、がんの処置のためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用され得る。一部の実施形態では、腫瘍細胞は、ＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入される。一部の実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトがんに関連するウイルス、例えば、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶおよびＨＣＶ）、ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス（ＫＨＳＶ）由来のタンパク質を含む。一部の実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍特異的抗原、例えば、腫瘍組織自体から単離されたヒートショックタンパク質と組み合わせて使用され得る。一部の実施形態では、本発明の化合物またはその塩は、強力な抗腫瘍応答を活性化する樹状細胞免疫化と併用され得る。

【０３４３】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、腫瘍細胞に対するＦｅαまたはＦｅγ受容体発現エフェクター細胞を標的とする二特異的大環状ペプチドと組み合わせて使用され得る。本発明の化合物はまた、宿主免疫応答性を活性化する大環状ペプチドとも併用できる。

【０３４４】

一部の実施形態では、本発明の化合物は、造血性起源の種々の腫瘍の処置のために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

本発明の化合物と組み合わせて使用することが企図される好適な抗ウイルス剤は、ヌクレオシドおよびヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ＮＮＲＴＩ）、プロテアーゼ阻害剤、ならびに他の抗ウイルス薬を含む。好適なＮＲＴＩの例としては、ジドブジン（ＡＺＴ）；ジダノシン（ｄｄｌ）；ザルシタビン（ｄｄＣ）；スタブジン（ｄ４Ｔ）；ラミブジン（３ＴＣ）；アバカビル（１５９２Ｕ８９）；アデホビルピボキシル［ビス（ＰＯＭ）－ＰＭＥＡ］；ロブカビル（ＢＭＳ－１８０１９４）；ＢＣＨ－１０６５２；エムトリシタビン（ｅｍｉｔｒｉｃｉｔａｂｉｎｅ）［（－）－ＦＴＣ］；ベータ－Ｌ－ＦＤ４（ベータ－Ｌ－Ｄ４Ｃとも呼ばれ、ベータ－Ｌ－２’，３’－ジデオキシ－５－フルオロ－シチジン（ｂｅｔａ－Ｌ－２’，３’－ｄｉｃｌｅｏｘｙ－５－ｆｌｕｏｒｏ－ｃｙｔｉｄｅｎｅ）と命名される）；ＤＡＰＤ（（－）－ベータ－Ｄ－２，６，－ジアミノ－プリンジオキソラン）；およびロデノシン（ＦｄｄＡ）が挙げられる。典型的な好適なＮＮＲＴＩとしては、ネビラピン（ＢＩ－ＲＧ－５８７）；デラビルジン（ｄｅｌａｖｉｒａｄｉｎｅ）（ＢＨＡＰ、Ｕ－９０１５２）；エファビレンツ（ＤＭＰ－２６６）；ＰＮＵ－１４２７２１；ＡＧ－１５４９；ＭＫＣ－４４２（１－（エトキシ－メチル）－５－（１－メチルエチル）－６－（フェニルメチル）－（２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン）；ならびに（＋）－カラノリドＡ（ＮＳＣ－６７５４５１）およびＢが挙げられる。典型的な好適なプロテアーゼ阻害剤としては、サキナ

ビル（Ｒｏ３１－８９５９）；リトナビル（ＡＢＴ－５３８）；インジナビル（ＭＫ－６３９）；ネルフィナビル（ｎｅｌｆｎａｖｉｒ）（ＡＧ－１３４３）；アンプレナビル（１４１Ｗ９４）；ラシナビル（ｌａｓｉｎａｖｉｒ）（ＢＭＳ－２３４４７５）；ＤＭＰ－４５０；ＢＭＳ－２３２２６２３；ＡＢＴ－３７８；およびＡＧ－１５４９が挙げられる。他の抗ウイルス剤としては、ヒドロキシウレア、リバビリン、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ペンタフシドおよびＹｉｓｓｕｍ　Ｐｒｏｊｅｃｔ　Ｎｏ．１１６０７が挙げられる。

【０３４５】

本発明の方法において使用されるさらなる治療剤の多くは、静脈内、腹腔内またはデポー剤投与を必要とする生物学的製剤であり得ることが認識される。さらなる実施形態では、本発明の化合物は経口投与され、さらなる治療剤は、非経口、例えば、静脈内、腹腔内またはデポー剤として投与される。

【０３４６】

本明細書に記載の併用療法の任意のものにおいて、２種以上の医薬品が患者に投与される場合、それらは、同時に、別々に、逐次、または組み合わせて（例えば、３種以上の作用剤の場合）投与されてもよい。

【０３４７】

一実施形態では、本発明は、治療において同時に、別々にまたは逐次使用するための組合せ調製物として、本発明の化合物、例えば、主題化合物またはその任意のサブグループ、および少なくとも１種の他の治療剤を含む製品を提供する。組合せ調製物として提供される製品は、本発明の化合物もしくはその任意のサブグループおよび他の治療剤を、同じ医薬組成物中に一緒に、または主題化合物またはその任意のサブグループおよび他の治療剤を、別々の形態で、例えばキットの形態で含む組成物を含む。

【０３４８】

一実施形態では、本発明は、２種以上の別々の医薬組成物を含むキットであって、その少なくとも１種は主題化合物を含有し、別のものは本明細書で論じた第２の治療剤を含有する、キットを提供する。一実施形態では、キットは、上記組成物を別々に保持する手段、例えば、容器、分割ボトルまたは分割箔包を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などの包装に典型的に使用されるブリスターパックである。本発明のキットは、例えば、経口および非経口の異なる剤形を投与するため、別々の組成物を異なる投薬間隔で投与するため、または別々の組成物を互いに用量調節するために使用され得る。コンプライアンス補助のために、本発明のキットは、典型的には、投与指示を含む。

６．化合物スクリーニング／アッセイ法

本発明の化合物は、ＨＰＫ１のキナーゼ活性を阻害し、このキナーゼ活性は、多数の生化学アッセイ、例えば、実施例１に記載のアッセイを使用して直接アッセイできる。任意の化合物のＩＣ５０値が、阻害剤濃度の範囲にわたって、これに従って決定できる。さらに、化合物の阻害効果もまた、生物学アッセイを使用して評価でき、ＴＣＲおよびＣＤ２８刺激後のＴ細胞によるサイトカイン分泌に対する化合物の効果が決定される。

【０３４９】

例えば、実施例５は、汎Ｔ細胞の刺激時のＩＬ－２＆ＩＦＮ－γ放出に対するＨＰＫ１阻害剤の効果を決定するためのそのような機能性アッセイを記載している。分泌されたＩＬ－２＆ＩＦＮ－γは、標準的なＥＬＩＳＡアッセイにより測定／定量化できる。簡潔には、汎Ｔ細胞は、ＭＡＣＳ（Ｍｉｌｔｅｎｙｌ　Ｂｉｏｔｅｃ）汎Ｔ単離キット（カタログ番号１３０－０９６－５３５）などの市販のキットを使用して、末梢血（ＰＢ）単核細胞（ＭＮＣ）またはＰＢＭＣから単離できる。１次ヒト汎Ｔ細胞は、ＣＤ４およびＣＤ８Ｔ細胞、ならびにいくつかのガンマ／デルタＴ細胞サブセットを含む。汎Ｔ細胞は、カラムを使用しないネガティブ免疫磁気分離技術を使用して単離できる。

【０３５０】

単離された汎Ｔ細胞は、９６ウェルプレートに１００，０００個の細胞／ウェルで投入し、固定抗ＣＤ３抗体および可溶性抗ＣＤ２８抗体、または陽性対照としてＰＭＡ／イオノマイシン（または陰性対照として培養培地）により刺激され得る。異なる濃度の試験化

合物を細胞に添加して、ＴＣＲ刺激／ＣＤ２８共刺激後のサイトカイン分泌に対する化合物の効果を評価され得る。刺激細胞は、さらに２日間インキュベートした後、ＥＬＩＳＡアッセイならびにＩＬ－２およびＩＦＮ－γの定量化のために上清（汎Ｔ細胞によって分泌されたサイトカインを含有する）を各ウェルから収集する。

【０３５１】

追加のアッセイを、ＨＰＫ１を阻害する任意のＨＰＫ１阻害剤の能力を評価するため、またはＨＰＫ１阻害活性を有する化合物をスクリーニングするために使用され得る。

例えば、１つのアッセイでは、ＨＰＫ１キナーゼ活性の阻害を、以下に記載される通りのＴｒｅｇアッセイ（調節性Ｔ細胞増殖アッセイ）を使用してアッセイできる。詳細には、１次ＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{-}$ Ｔ細胞およびＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$調節性Ｔ細胞を、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（カタログ番号１１３６３Ｄ）からのものなどの好適なキットを使用して、ヒト由来の末梢血単核球（ＰＢＭＣ）から単離する。ＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{-}$ Ｔ細胞を、ベンダーにより提供されるプロトコールに従ってＣＦＳＥ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｃ３４５５４）で標識する。ＣＦＳＥ標識Ｔ細胞およびＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$調節性Ｔ細胞を、ＲＰＭＩ－１６４０培地中に１×１０^{6}個の細胞／ｍＬの濃度で再懸濁する。１００μＬのＣＦＳＥ標識Ｔ細胞を、５０μＬのＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{+}$調節性Ｔ細胞ありまたはなしで混合し、５μＬの抗ＣＤ３／ＣＤ２８ビーズ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、１１１３２Ｄ）および５０μＬのＲＰＭＩ－１６４０培地中で希釈された様々な濃度の化合物で処理する。混合された細胞集団を、５日間（３７℃、５％CO_2）培養し、ＣＦＳＥ標識Ｔ細胞の増殖を、ＦＩＴＣチャネルを使用してＢＤ ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ Ｘ－２０により、５日目に分析する。主題化合物によるＨＰＫ１の阻害は、Ｔｒｅｇ機能を強化し、ＣＦＳＥ標識１次ＣＤ４$^{+}$／ＣＤ２５$^{-}$ Ｔ細胞の増殖を阻害することが予想される。

【０３５２】

別の例では、ＨＰＫ１キナーゼ活性の阻害を、以下に記載の通り、ｐ－ＳＬＰ－７６Ｓ３７６ ＨＴＲＦアッセイ（Ｃｉｓｂｉｏ）を使用してアッセイできる。このＨＴＲＦ細胞に基づくアッセイにより、ＨＰＫ１によりセリン３７６でリン酸化されたＳＬＰ－７６の迅速な定量的検出が可能になる。ホスホ－ＳＬＰ－７６は、重要なシグナル複合体が構築されるスキャフォールドを創出し、Ｔリンパ球活性化のマーカーである。製造元によると、ホスホ－ＳＬＰ－７６（Ｓｅｒ３７６）アッセイは、一方はドナーフルオロフォアで、他方はアクセプターで標識された２つの抗体を使用する。第１の抗体は、ＳＬＰ－７６でのリン酸化Ｓ３７６モチーフへの結合に特化し、第２の抗体は、そのリン酸化状態に依存することなくＳＬＰ－７６を認識する能力に特化する。タンパク質リン酸化により、両方の標識抗体が関与する免疫複合体形成が可能になり、これは、ドナーフルオロフォアをアクセプターに近接させ、それによってＦＲＥＴシグナルが生じる。その強度は、試料中に存在するリン酸化タンパク質の濃度に直接比例し、非洗浄アッセイ形式でのタンパク質のリン酸化状態を評価する手段を提供する。

【０３５３】

簡潔には、Ｊｕｒｋａｔ細胞（１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培地中で培養）を収集し、遠心分離し、続いて、３×１０^{6}個の細胞／ｍＬで適切な培地に再懸濁する。Ｊｕｒｋａｔ細胞（３５μＬ）を次いで、３８４ウェルプレートの各ウェルに投入する。試験化合物を、細胞培養培地で４０倍希釈に希釈する（１μＬの化合物に３９μＬ細胞培養培地を添加する）。ウェルプレート中のＪｕｒｋａｔ細胞を、様々な濃度（５μＬ希釈化合物を３５μＬ Ｊｕｒｋａｔ細胞に添加し、１：３希釈で３μＭから開始する）の試験化合物で、３７℃、５％CO_2で１時間、処理し、続いて、抗ＣＤ３（５μｇ／ｍｌ、ＯＫＴ３クローン）で３０分間処理して、ＴＣＲおよびＨＰＫ１を活性化させる。４×溶解緩衝液（ＬＢ）を含む１００×ブロッキング試薬（ｐ－ＳＬＰ７６ ｓｅｒ３７６ＨＴＲＦキットから）の１：２５希釈物を調製し、ブロッキング試薬を含む１５μＬの４×ＬＢ緩衝液を各ウェルに添加し、穏やかに振とうしながら室温で４５分間インキュベートする。細胞溶解物（１６μＬ）をＧｒｅｉｎｅｒ白色プレートに添加し、ｐ－ＳＬＰ７６ Ｓ

ｅｒ３７６　ＨＴＲＦ試薬（２μＬドナー、２μＬアクセプター）で処理し、４℃で終夜インキュベートする。翌日、均一時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）を、ＰＨＥＲＡｓｔａｒプレートリーダーで測定する。ＩＣ５０の決定を、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　５．０ソフトウェアを使用して、パーセント阻害対阻害剤濃度の対数曲線を一致させることによって実施する。

【０３５４】

上記のアッセイはいずれも、より大きな規模または高スループットスクリーニング（ＨＴＳ）に拡張できる。上記のアッセイの任意のものを使用して、主題化合物のＩＣ５０値を決定できる。

７．医薬組成物

本発明は、本明細書に記載の化合物のいずれか１つまたはその薬学的に許容される塩と、１種または複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【０３５５】

「薬学的に許容される賦形剤」および「薬学的に許容される担体」とは、活性剤の製剤化および／または対象への投与および／または対象による吸収を助ける物質をいい、対象に重大な有害毒性作用を引き起こすことなく本開示の組成物に含まれ得る。薬学的に許容される担体および賦形剤の非限定例としては、水、ＮａＣｌ、生理食塩液、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常のグルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング、甘味料、香味料、塩溶液（例えば、リンゲル溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジンおよび着色料などが挙げられる。そのような調製物は、滅菌されてもよく、所望の場合、本明細書で提供される化合物の活性と有害に反応せず、それに干渉もしない補助剤、例えば、滑沢剤、保存料、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧を調節するための塩、緩衝剤、着色および／または芳香物質などと混合されてもよい。当業者であれば、他の医薬担体および賦形剤が、開示される化合物との使用に好適であることを認識するであろう。

【０３５６】

これらの組成物は、必要に応じて、１種または複数の追加の治療剤をさらに含む。あるいは、本発明の化合物は、それを必要とする患者に、１つまたは複数の他の治療レジメン（例えば、グリベックまたは他のキナーゼ阻害剤、インターフェロン、骨髄移植、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ビスホスホネート、サリドマイド、がんワクチン、ホルモン療法、抗体、放射線など）の投与と組み合わせて投与されてもよい。例えば、共投与または本発明の化合物を含む医薬組成物への包含のための追加の治療剤は、別の１種または複数の抗がん剤であってもよい。

【０３５７】

本明細書に記載されるように、本発明の組成物は、本明細書で使用される場合、所望の特定の剤形に合わせて、任意およびすべての溶媒、希釈剤または他のビヒクル、分散または懸濁助剤、表面活性剤、等張剤、増粘または乳化剤、保存料、固体結合剤、滑沢剤などを含む薬学的に許容される担体と一緒に本発明の化合物を含む。Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、第１５版、Ｅ．Ｗ．Ｍａｒｔｉｎ（Ｍａｃｋ　Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ　Ｃｏ．、Ｅａｓｔｏｎ、Ｐａ．、１９７５）は、医薬組成物の製剤化に使用される様々な担体およびその調製のための公知の技術を開示している。任意の望ましくない生物学的効果が生じるまたは他に医薬組成物の任意の他の成分と有害に相互作用するなど、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物と非適合性である場合を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、これらに限定されないが、糖、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオ脂および坐剤ワックス；油、例えば、ピーナッ

ツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油およびダイズ油；グリコール、例えば、プロピレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝化剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；パイロジェン不含水；等張食塩水；リンゲル溶液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝液が挙げられ、他の非毒性適合性滑沢剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味、香味および芳香剤、保存料および酸化防止剤も、組成物中に存在してもよい。

８．製剤

本発明は、本発明の活性化合物を、１つ以上の薬学的に許容される担体および／または希釈剤および／またはアジュバント（まとめて「担体」物質と本明細書において称される）、ならびに望ましい場合に他の活性成分と合わせて含むあるクラスの組成物も包含する。

【０３５８】

ある特定の実施形態において、本発明は、がん、特に本明細書に記載されているがんを処置するための医薬製剤であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬製剤を提供する。

【０３５９】

ある特定の実施形態において、本発明は、乳がん、結腸直腸がん、肺がん、卵巣がん、および膵がんからなる群から選択されるがんを処置するための医薬製剤であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を薬学的に許容される担体と一緒に含む医薬製剤を提供する。

【０３６０】

本発明の化合物は、任意の適切な経路により、好ましくはそのような経路に適合された医薬組成物の形態、および意図される処置に有効な用量で投与されうる。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口的、経粘膜的、局所的、直腸内、例えば吸入スプレーにより肺内、または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内、経皮、眼窩内、鞘内、脳室内、腫瘍内、鼻腔内、胸骨内、移植、吸入および注入技術を含む非経口的に、従来の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルを含有する投与量単位製剤で投与されうる。

【０３６１】

典型的には、医薬組成物は、活性成分を、ａ）希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび／またはグリシン；ｂ）滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩、および／またはポリエチレングリコール（ｐｏｌｙｅｔｈｙｉｅｎｅｇｌｙｃｏｌ）；錠剤にはまた、ｃ）結合剤、例えば、ケイ酸アルミニムマグネシウム（ｍａｇｎｅｓｉｕｍ　ａｌｕｍｉｎｕｍ　ｓｉｌｉｃａｔｅ）、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；望ましい場合は、ｄ）崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡混合物；ならびに／あるいはｅ）吸収剤、着色料、風味料、および甘味料と一緒に含む、錠剤またはゼラチンカプセル剤である。錠剤は、当該技術に既知の方法に従ってフィルムコーティングまたは腸溶コーティングされうる。

【０３６２】

経口投与に適した組成物は、有効量の本発明の化合物を、錠剤、ロゼンジ剤、水性もしくは油性懸濁剤、分散性（ｄｉｓｐｅｒｓｉｂｉｅ）散剤もしくは顆粒剤、乳剤、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤の形態で含む。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造における当該技術に既知の任意の方法に従って調製され、そのような組成物は、薬学的に洗練された口当たりのよい調合剤を提供するため、甘味剤、風味剤、着色剤、および防腐剤からなる群から選択される１つ以上の作用物質を含有することができる。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合して含有してもよい。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、またはリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤および崩壊剤、例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合

剤、例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシア；ならびに滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルクである。錠剤はコーティングされていない、または消化管での崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたって持続的作用を提供するために、既知の技術によりコーティングされている。例えば、モノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリンなどの時間遅延物質を用いることができる。経口用途の製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、もしくはカオリンと混合されている硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水もしくは油媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィン、もしくはオリーブ油と混合されている軟ゼラチンカプセル剤として存在しうる。

【０３６３】

特定の注射用組成物は、水性等張液剤また懸濁剤であり、坐剤は、有利には脂肪乳剤または懸濁剤から調製される。この記組成物は、滅菌されうる、ならびに／あるいは防腐剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節する塩、および／または緩衝液などのアジュバントを含有することができる。加えて、これらは他の治療上貴重な物質を含有することもできる。この組成物は、従来の混合、造粒、またはコーティング方法によりそれぞれ調製され、活性成分を約０．１～７５％含有する、または約１～５０％含有する。経皮適用に適した組成物は、有効量の本発明の化合物を適切な担体と共に含む。経皮送達に適した担体には、宿主の皮膚を通過するのを助けるための、薬学的に許容される吸収性溶媒が含まれる。例えば、経皮デバイスは、裏部材と、任意選択で担体を有する化合物を含有するリザーバーと、任意選択で、長時間にわたって制御された所定の速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための速度制御バリアと、デバイスを皮膚に固定する手段とを含む包帯の形態である。

【０３６４】

例えば皮膚および眼への局所適用に適した組成物には、水性液剤、懸濁剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または例えばエアゾールによる送達用の噴霧製剤などが含まれる。そのような局所送達系は、例えば皮膚がんの処置のため、例えばサンクリーム、ローション、スプレーなどによる予防的使用のための皮膚適用に特に適している。したがって、これらは、化粧品を含む当該技術に周知の局所用製剤における使用に特に適している。そのような製剤は、可溶化剤、安定剤、張性向上剤、緩衝液、および防腐剤を含有することができる。

【０３６５】

本明細書において使用されるとき、局所適用は、吸入または鼻腔内適用に関することもある。これらは、適切な噴射剤の使用を伴う、または伴わない、乾燥散剤吸入器からの乾燥散剤（単独、混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンド、もしくは例えばリン脂質との混合成分粒子のいずれか）の形態、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー、もしくはネブライザーからのエアゾール噴霧の提示形態によって、都合よく送達されうる。

【０３６６】

本発明は、水が特定の化合物の分解を促進しうるので、本発明の化合物を活性成分として含む無水の医薬組成物および剤形を更に提供する。

本発明の無水の医薬組成物および剤形は、無水または低水分含有成分、および低水分または低湿度条件を使用して調製されうる。無水の医薬組成物は、無水の性質が維持されるように調製および保存されうる。したがって、無水組成物は、適切な製剤化キットに含まれうるように、水への曝露を防止することが知られている材料を使用して包装される。適切な包装の例には、密閉箔、プラスチック、単位用量容器（例えば、バイアル）、ブリスターパックおよびストリップパックが含まれるが、これらに限定されない。

【０３６７】

本発明は、活性成分としての本発明の化合物が分解する速度を低減する１つ以上の作用物質を含む、医薬組成物および剤形を更に提供する。本明細書において「安定剤」と称されるそのような作用物質には、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸、ｐＨ緩衝液、または

塩緩衝液などが含まれるが、これらに限定されない。

【０３６８】

本発明の薬学的に活性な化合物を、薬学における従来の方法に従って加工して、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者に投与される医薬剤を生成することができる。

投与される化合物の量、ならびに本発明の化合物および／または組成物により疾患状態を処置するための投与量レジメンは、対象の年齢、体重、性別および医学的状態、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与の経路および頻度、ならびに用いられる特定の化合物を含む様々な要因によって左右される。したがって、投与量レジメンは、広範囲に変わりうるが、標準的な方法を使用して日常的に決定することができる。前述の通り、１日用量を１回の投与で与えることができる、または２、３、４回、もしくはそれ以上回数の投与に分けてもよい。

【０３６９】

治療の目的において、本発明の活性化合物は、通常、指定された投与経路に適した１つ以上のアジュバント、賦形剤または担体と組み合わされる。経口投与される場合、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルアルコールと混合され、次いで都合の良い投与のために錠剤化またはカプセル化されうる。そのようなカプセル剤または錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散体で提供されうる制御放出製剤を含有してもよい。

【０３７０】

皮膚の状態の場合では、本発明の化合物の局所調合剤を罹患域に１日２～４回適用することが好ましいことがある。局所投与に適した製剤には、皮膚への浸透に適した液体または半液体調合剤（例えば、リニメント剤、ローション剤、軟膏剤、クリーム剤、またはペースト剤）、および目、耳または鼻への適用に適した滴下剤が含まれる。局所投与では、活性成分は、製剤の０．００１％～１０％ｗ／ｗ、例えば、１重量％～２重量％を構成してもよく、製剤の１０％ｗ／ｗまで構成してもよいが、好ましくは５％ｗ／ｗ以下、より好ましくは０．１％～１％を構成しうる。

【０３７１】

本発明の化合物は、経皮デバイスにより投与することもできる。好ましくは、経皮投与は、リザーバーおよび多孔質膜タイプ、または固体マトリックス型のいずれかのパッチを使用して達成される。いずれの場合でも、活性剤は、リザーバーまたはマイクロカプセルから、膜を介して、レジピエンの皮膚または粘膜に接触する活性剤透過性接着剤に連続的に送達される。活性剤が皮膚を介して吸収される場合、制御された所定の活性剤流がレシピエントに投与される。マイクロカプセルの場合、カプセル化剤は、膜として機能することもできる。本発明の乳剤の油相は、既知の成分から既知の方法によって構成されうる。

【０３７２】

相は単に乳化剤のみを含有しうるが、少なくとも１つの乳化剤と脂肪もしくは油、または脂肪と油の両方との混合物を含むことができる。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として作用する親油性乳化剤と一緒に含まれる。脂肪と油の両方を含むことも好ましい。まとめると、安定剤を伴う、または伴わない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油および脂肪と一緒にしたワックスは、クリーム製剤の油状分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本発明の製剤における使用に適した乳化剤および乳剤の安定剤には、Ｔｗｅｅｎ　６０、Ｓｐａｎ　８０、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリン、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリンが単体で、またはワックスもしくは当該技術に周知の他の物質を伴って含まれる。

【０３７３】

製剤に適した油または脂肪の選択は、医薬乳剤製剤に使用される可能性のある大部分の油における活性成分の溶解度が非常に低いので、所望の化粧用特性を達成することに基づ

いている。したがって、クリーム剤は、好ましく、チューブまたは他の容器からの漏れを避けるのに適した粘度を有した、べたべたしない、汚さない、可洗性生成物であるべきである。直鎖または分岐酸一塩基または二塩基アルキルエステル、例えば、ジイソアジペート、ステアリン酸イソセチル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチル酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、２－エチルヘキシルパルミテート、または分岐鎖エステルのブレンドが使用されうる。これらは、必要とされる特性に応じて単独で、または組み合わせて使用されうる。

【０３７４】

あるいは、高融点脂質、例えば、白色液性パラフィンおよび／もしくは流動パラフィン、または他の鉱物油を使用することができる。

目への局所適用が適した製剤には、活性成分が適切な担体、とりわけ活性成分用の水性溶媒に溶解または懸濁されている点眼剤も含まれる。

【０３７５】

活性成分は、好ましくは０．５～２０％、有利には０．５～１０％、特に約１．５％ｗ／ｗの濃度で、そのような製剤中に存在する。

非経口投与用の製剤は、水性または非水性の等張滅菌注射液剤または懸濁剤の形態でありうる。これらの液剤または懸濁剤は、経口投与用の製剤における使用が記述された１つ以上の担体もしくは希釈剤を使用して、または他の適切な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を使用して、滅菌粉末または顆粒から調製されうる。化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナッツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガム、および／または様々な緩衝液に溶解されうる。他のアジュバントおよび投与様式は、薬学技術において広範囲に良く知られている。食塩水、デキストロースもしくは水を含む適切な担体を伴う、またはシクロデキストリン（すなわち、Ｃａｐｔｉｓｏｌ)、共溶媒可溶化（すなわち、プロピレングリコール）もしくはミセル可溶化（すなわち、Ｔｗｅｅｎ　８０）を伴う組成物として、活性成分を注射により投与することもできる。

【０３７６】

滅菌注射用調合剤は、また、非毒性の非経口的に許容されうる希釈剤または溶媒中の滅菌注射用液剤または懸濁剤、例えば１，３－ブタンジオールの液剤であってもよい。許容されるビヒクルおよび溶媒のうちで用いてもよいものは、水、リンゲル液および塩化ナトリウム等張液である。加えて、滅菌の固定油が溶媒または懸濁化媒体として慣用的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸には、注射剤の調製における用途が見出される。

【０３７７】

肺内投与では、医薬組成物をエアロゾルの形態で、または乾燥粉末エアロゾルを含む吸入器により投与することができる。

薬物の直腸内投与用の坐剤は、薬物を、常温で固体であるが、直腸内の温度で液体となり、したがって、直腸内で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤、例えばココアバターおよびプロピレングリコールと混合することによって調製されうる。

【０３７８】

医薬組成物を従来の薬学的操作、例えば滅菌に付すことができる、および／または慣用のアジュバント、例えば、防腐剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などを含有することができる。加えて錠剤および丸剤は、腸溶コーティングを用いて調製されうる。そのような組成物は、湿潤剤、甘味剤、風味剤および香味剤などのアジュバントを含むこともできる。本発明の医薬組成物は、本明細書に記載されている式の化合物またはその薬学的に許容される塩；キナーゼ阻害剤（小分子、ポリペプチド、抗体など）、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質、または抗血管過剰増殖化合物から選択される追加の作用物質；および任意の薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。

【０３７９】
本発明の代替的組成物は、本明細書に記載されている式の化合物またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。そのような組成物は、例えば、キナーゼ阻害剤（小分子、ポリペプチド、抗体など）、免疫抑制剤、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗炎症剤、抗真菌剤、抗生物質または抗血管過剰増殖化合物を含む１つ以上の追加の治療剤を、任意選択で含むことができる。
【０３８０】
用語「薬学的に許容される担体またはアジュバント」は、本発明の化合物と一緒に患者に投与することができ、本発明の化合物の薬理学的活性を壊さず、本発明の化合物の治療量を送達するのに十分な用量で投与されたときに非毒性である、担体またはアジュバントを指す本発明の医薬組成物に使用することができる薬学的に許容される担体、アジュバント、およびビヒクルには、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化型薬物送達系（ＳＥＤＤＳ）、例えば、ｄ－α－トコフェロール（ｄ－ａｔｏｃｏｐｈｅｒｏｌ）ポリエチレングリコール１０００スクシネート、医薬剤形に使用される界面活性剤、例えば、Ｔｗｅｅｎまたは他の同様のポリマー送達マトリックス、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム（ｐｏｔａｓｓｉｕｍ　ｈｙｄｒｏｇｅｎ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースに基づいた物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれるが、これらに限定されない。シクロデキストリン、例えばｕ－、Ｐ－およびｙ－シクロデキストリン、または化学修飾誘導体、例えば、２および３－ヒドロキシプロピル－シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリン、または他の可溶化誘導体を、本明細書に記載されている式の化合物の送達を高めるために有利に使用することもできる。
【０３８１】
医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、乳剤、ならびに水性懸濁剤、分散剤および液剤が含まれるが、これらに限定されない任意の経口的に許容される剤形で経口投与されうる。経口用途の錠剤の場合、一般的に使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も典型的に添加される。カプセル剤形態の経口投与では、有用な希釈剤にはラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁剤および／または乳剤が経口投与される場合には、油相に懸濁または溶解されていてもよい活性成分が乳化剤および／または懸濁化剤と組み合わされる。
【０３８２】
望ましい場合には、ある特定の甘味剤、風味剤および／または着色剤を添加することができる。医薬組成物は、リポソームまたはマイクロカプセル化技術を利用する製剤を含むことができ、様々な例が当該技術において知られている。
【０３８３】
医薬組成物は、鼻内エアロゾルまたは吸入に従ってより投与することができる。そのような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術により調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティーを高める吸収促進剤、フルオロカーボン、および／またはその例が当該技術において周知でもある他の可溶化もしくは分散剤を用いて、食塩水中の液剤として調製することができる。
９．処置キット
本発明の一態様は、本発明に従って好都合および効果的に方法を実施または使用するためのキットに関する。一般に、医薬パックまたはキットは、本発明の医薬組成物の成分の１種または複数が充填された１つまたは複数の容器を含む。そのようなキットは、とりわけ、錠剤またはカプセル剤などの固体経口形態の送達に適している。そのようなキットは

、好ましくは、いくつかの単位投与量を含み、また、目的の使用に向けた投与量を有するカードも含み得る。所望の場合、投与量が投与され得る処置スケジュールの日を示す、例えば、数、文字もしくは他の印の形態の、またはカレンダー挿入物による記憶補助物が提供され得る。そのような容器には、必要に応じて、医薬製品の製造、使用または販売を統制する政府機関により定められた形態の注意文書が付随し、注意文書は、ヒト投与のための製造、使用または販売の官庁による認可を反映している。

【０３８４】

以下の代表例は、様々な実施形態およびその等価物における本発明の実施に適合され得る重要な追加情報、適例および手引きを含有する。これらの例は、本発明の例示を助けることを意図され、その範囲を制限することは意図されず、その範囲を制限すると解釈されるべきでもない。実際、以下に続く例および本明細書で引用される科学および特許文献への参照を含む本文書を検討することで、当業者には、本明細書に示され記載されるものに加えて、本発明の様々な変更、およびその多くのさらなる実施形態が、明らかになる。

【０３８５】

引用される参考文献の内容は、参照により本明細書に組み込まれて、最新技術を例示するのを助ける。

さらに、本発明の目的で、化学元素は、元素周期表、ＣＡＳ版、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ、第７５版、見返しに従って特定される。さらに、有機化学の一般原理、ならびに特定の官能部分および反応性は、いずれもその全内容が参照により本明細書に組み込まれる、「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ、Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ、Ｓａｕｓａｌｉｔｏ、１９９９および「Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、Ｍｏｒｒｉｓｏｎ＆Ｂｏｙｄ（第３版）に記載されている。

１０．合成スキーム

本発明の化合物は、当技術分野で認識される技術および手順に従って、当業者により調製され得る。より詳細には、本発明の化合物は、以下に示されるスキーム、方法および例に示される通りに調製され得る。当業者であれば、以下のスキームにおける個々のステップは、本発明の化合物を提供するために変更されてもよいことを認識するであろう。試薬および出発材料は、当業者であれば容易に入手可能である。すべての置換基は、別途指定されない限り、既に定義した通りである。

【実施例】

【０３８６】

以下は本明細書で使用される略語およびその意味である。

ＥｔＯＡｃ：酢酸エチル
ＤＣＭ：ジクロロメタン
ＡＣＮ：アセトニトリル
ＴＨＦ：テトラヒドロフラン
ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド
ＭｅＯＨ：メタノール
ＥｔＯＨ：エタノール
ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＦ　ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド　ジメチルアセタール
ＮＣＳ：Ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＩＳ：Ｎ－ヨードスクシンイミド
Ｐｄ－Ｃ：パラジウム／炭素
ＬＤＡ：リチウムジイソプロピルアミド
ＴＦＡ：トリフルオロ酢酸
ＰＴＳＡ：ｐ－トルエンスルホン酸

ＤＩＢＡＬ－Ｈ：水素化ジイソブチルアルミニウム
ＬＡＨ：水素化リチウムアルミニウム
Ｐｙ：ピリジン
ＤＰＰＡ：ジフェニルホスホリルアジド
ＣＤＩ：１，１－カルボニルジイミダゾール
ＴＥＡ：トリエチルアミン
ＤＩＰＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ：４－（ジメチルアミノ）ピリジン
ＥＤＣＩ：Ｎ－（３－ジメチルアミノプロピル）－Ｎ－エチルカルボジイミド塩酸塩
ＨＡＴＵ：（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート
ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＴｆＯＨ：トリフルオロメタンスルホン酸
ｄｐｐｆ：１，１’フェロセンジイル－ビス（ジフェニルホスフィン）
ＤＡＳＴ：三フッ化（ジエチルアミノ）イオウ
Ｐｄ２（ｄｂａ）３：トリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）
Ｂｏｃ：ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
Ａｃ：アセチル
ＴＭＳＩ：トリメチルシリルヨージド
ＴＢＡＩ：テトラブチルアンモニウムヨージド
PPh_3：トリフェニルホスフィン
ｄｂａ：ジベンジリデンアセトン
ＢＩＮＡＰ：２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル
ＭｓＣｌ：メタンスルホニルクロリド
ＴｓＣｌ：トルエンスルホニルクロリド
ＤＭＡＰ：４－ジメチルアミノピリジン
ＬｉＨＭＤＳ：リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮａＨＭＤＳ：ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＤＭＳ：ジメチルスルフィド
ＤＭＥ：ジメトキシエタン
ＤＣＥ：ジクロロエタン
ＮＭＲ：核磁気共鳴
ＬＣ－ＭＳ：液体クロマトグラフィー質量分析
ＥＳＩ－ＭＳ：エレクトロスプレーイオン化質量分析
ＧＣＭＳ：ガスクロマトグラフィー質量分析
ＴＬＣ：薄層クロマトグラフィー
ＴＣＲ：Ｔ細胞受容体
ＢＣＲ：Ｂ細胞受容体
ＣＡＲＤ：カスパーゼ活性化誘引ドメイン
ｍＭ：ミリモル濃度
μＭ：マイクロモル濃度
ｍＬ：ミリリットル
ｎｇ：ナノグラム
ｎＭ：ナノモル濃度
ｎｍ：ナノメートル
IC_{50}：５０％阻害濃度（Ｈａｌｆ ｍａｘｉｍａｌ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｉｏｎ）
ＯＤ：光学密度

Ａ．生物学的実施例

生物学実施例１　ＨＰＫ１生化学アッセイ

この実施例はＡＤＰ－ＧＬＯ（商標） Ｋｉｎａｓｅ Ａｓｓａｙを使用して潜在的なＨＰＫ１阻害剤化合物のＨＰＫ１キナーゼ活性に対する効果を測定した。

【０３８７】

ＡＤＰ－ＧＬＯ（商標） Ｋｉｎａｓｅ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ Ｃｏｒｐ．、Ｍａｄｉｓｏｎ、ＷＩ）はキナーゼ反応から形成されるＡＤＰを測定する。製品によると、キナーゼアッセイで形成されるＡＤＰが最初にＡＴＰに変換され、これが次いで使用されてルシフェラーゼ反応で光を発生する。生成された発光はキナーゼ活性と相互に関連する。代表的な実験的設定が以下に記載されるが、個々のアッセイにおいて多少の調整がなされることができる。

材料および機器

１．試薬

【０３８８】

【表１】

試薬	*供給元*	*供給元カタログ*
HPK-1	Signal Chem	M23-11G-10
MBP	Signal Chem	M42-51N
ATP	ADP-GLO キナーゼキット由来	-
ADP-GLO(商標)キナーゼキット	Promega	V9102
10% BSA ストック溶液	Miltenyi	130-091-376
DTT	Sigma	D0632
$MgCl_2$	Sigma	208337
Trizma 塩基	Sigma	T1503

【０３８９】

２．機器および消耗品

【０３９０】

【表２】

機器	*供給源*	*Cat#*
V 底 96 ウェルプレート	Greiner	651201
384 ウェルプレート	Greiner	6007290
LDV プレート	Labcyte	LP0200
Bravo	Agilent	-
Envision	PerkinElmer	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-
Bravo 10 μL チップ	Axygen	VT-384-10uL-R
Bravo 30 μL チップ	Axygen	VT-384-31uL-R
手動シングルチャンネルピペット	RAININ	-
マルチチャンネル電子ピペット	Thermo/RAININ	-

【０３９１】

３．プレート設定

１０μＭ（最高濃度）～０．５０８ｎＭ（最低濃度）の化合物（ｃｏｍｐｏｏｕｎｄ）の連続３倍希釈。陽性対照は１０μＭ参照＋酵素＋基質である。陰性対照は１％ＤＭＳＯ＋酵素＋基質である。

４．手順

１．緩衝剤調製

４０ｍＭトリス　ｐＨ７．５、２０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、０．１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、５０μＭ　ＤＴＴ

緩衝剤ストック

【０３９２】

【表３】

1M トリス, PH7.5, 121.14 g/mol
6.057g を 50mL の H_2O に加え、PH を 7.5 に調節する

1M $MgCl_2$, 95.21 g/mol
4.7605g を 50mL の H_2O に加える

【０３９３】

２０ｍＬの１Ｍトリスおよび１０ｍＬの１Ｍ　ＭｇＣｌ$_2$を４７０ｍＬのｄｄＨ$_2$Ｏに加えて緩衝剤ストックを得、ＲＴで貯蔵する。

２．新鮮な１＊アッセイ緩衝剤を調製する

【０３９４】

【表４】

試薬	[ストック]	[最終]	倍率	添加量 (mL)
DTT (mM)	10	0.05	200	0.015
BSA (mg/mL)	100	0.1	1000	0.003
緩衝剤ストック				3

【０３９５】

３．化合物調製

１）化合物は、１０ｍＭのそれぞれの化合物ストックの１０μＬを９０μＬのＤＭＳＯと混合することによって１ｍＭに希釈された。

【０３９６】

２）化合物は次いでＢＲＡＶＯにより１０用量用に３倍希釈された（５μＬ～１０μＬ希釈）。最高化合物濃度（ｃｏｎｃ．）は１ｍＭ（１００×）であり、ＤＭＳＯ濃度は１００％であった。

【０３９７】

３）１００ｎＬの各々の希釈された化合物試料をＥＣＨＯにより３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ－４５１２）に移す。

４）プレートを１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。

【０３９８】

４．２×ＡＴＰ－ＭＢＰ混合物の調製

キナーゼ緩衝剤中２０μＭ　ＡＴＰ、０．２μｇ／μＬ　ＭＢＰ（最終濃度：１０μＭＡＴＰ、０．１μｇ／μＬ　ＭＢＰ）

【０３９９】

【表５】

試薬	[ストック]	[ワーキング]	[最終]	倍率	添加量 (μL)	アッセイ緩衝剤 (μL)	合計 (μL)
ATP (μM)	10,000	20	10	500	0.2	79.8	100
MBP (μg/μL)	1	0.2	0.1	5	20.00		

【０４００】
５．アッセイ緩衝剤を用いた２×ＨＰＫ１ワーキング溶液の調製
ＨＰＫ１最終濃度は０．６ｎｇ／μＬであった。効力が高い化合物では、より低い濃度のＨＰＫ１が使用された（０．２６ｎｇ／μＬ～０．０６５ｎｇ／μＬ）。
【０４０１】
６．５μＬ／ウェルの２×ＨＰＫ１ワーキング溶液を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
７．５μＬ／ウェルの２×ＡＴＰ基質を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
【０４０２】
８．２５℃で１時間（または効力の高い化合物では６時間）インキュベートする。
９．５μＬ／ウェルのＡＤＰ－ＧＬＯ（商標） Ｒｅａｇｅｎｔを加えてキナーゼ反応を停止し、未消費のＡＴＰを枯渇させる。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４０３】
１０．１０μＬのＫｉｎａｓｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ｒｅａｇｅｎｔを加えてＡＤＰをＡＴＰに変換する。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４０４】
１１．発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（３８４－ＣＴＧ）に記録する。
５．データ分析
化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有される高および低対照ウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。高対照ウェルは０％阻害として役立ち、化合物を含有しないがＤＭＳＯ（最終濃度＝０．５％）を含有する低対照ウェルは１００％阻害として役立った。供試化合物に対する濃度および％阻害値がプロットされ、５０％阻害に必要とされる化合物の濃度（ＩＣ５０）が３パラメーターロジスティック用量応答式で決定された。参照ペプチド／化合物に対する終点値（ＩＣ５０）が各々の実験において品質管理の手段として評価された。終点値が期待値の３倍以内であれば、その実験は許容可能であるとみなされた。
生物学実施例２ ＰＫＣ－シータ生化学アッセイ
この実施例はＡＤＰ－ＧＬＯ（商標） Ｋｉｎａｓｅ Ａｓｓａｙを使用して潜在的なＨＰＫ１阻害剤化合物のＰＫＣ－シータキナーゼ活性に対する効果を測定した。代表的な実験的設定が以下に記載されるが、個々のアッセイにおいて多少の調整がなされることができる。
材料および機器
１．試薬
【０４０５】

【表６】

種類	*供給元*	*カタログ*
PKC シータ	Signal Chem	P74-10G-10
PKCtide	Signal Chem	P15-58-1MG
ATP	ADP-GLO キナーゼキット由来	-
PKC 脂質活性化剤 (10×、500 μL)	Signal Chem	L51-39-500
ADP-GLO(商標)キナーゼキット	Promega	V9102
10% BSA ストック溶液	Miltenyi	130-091-376
DTT	Sigma	D0632
$MgCl_2$	Sigma	208337
Trizma 塩基	Sigma	T1503

【０４０６】

２．機器および消耗品

【０４０７】

【表７】

機器	*供給源*	*Cat#*
V 底 96 ウェルプレート	Greiner	651201
384 ウェルプレート	Corning	4512
LDV プレート	Labcyte	LP0200
Bravo	Agilent	-
Envision	PerkinElmer	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-
Bravo 10 μL チップ	Axygen	VT-384-10uL-R
Bravo 30 μL チップ	Axygen	VT-384-31uL-R
手動シングルチャンネルピペット	RAININ	-
マルチチャンネル電子ピペット	Thermo/RAININ	-

【０４０８】

３．プレート設定

１０μＭ（最高濃度）～０．５０８ｎＭ（最低濃度）の化合物（ｃｏｍｐｏｏｕｎｄ）の連続３倍希釈。陽性対照は１０μＭ参照＋酵素＋基質である。陰性対照は１％ＤＭＳＯ＋酵素＋基質である。

４．手順

１．緩衝剤調製

４０ｍＭトリス　ｐＨ７．５、２０ｍＭ　$MgCl_2$、０．１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、５０μＭ　ＤＴＴ

緩衝剤ストック

【０４０９】

【表８】

1M トリス, PH7.5, 121.14 g/mol
6.057g を 50mL の H_2O に加え、PH を 7.5 に調節する

1M $MgCl_2$, 95.21 g/mol
4.7605g を 50mL の H_2O に加える

【０４１０】

２０ｍＬの１Ｍトリスおよび１０ｍＬの１Ｍ　ＭｇＣｌ$_2$を４７０ｍＬのｄｄＨ$_2$Ｏに加えて緩衝剤ストックを得、ＲＴで貯蔵する。

２．新鮮な１＊アッセイ緩衝剤を調製する

【０４１１】

【表９】

試薬	[ストック]	[最終]	倍率	添加量(mL)
DTT (mM)	10	0.05	200	0.015
BSA (mg/ml)	100	0.1	1000	0.003
PKC 脂質活性化剤	10	1	10	0.3
緩衝剤ストック				3

【０４１２】

３．化合物調製

１）化合物は、１０ｍＭのそれぞれの化合物ストックの１０μＬを９０μＬのＤＭＳＯと混合することによって１ｍＭに希釈された。

【０４１３】

２）化合物は次いでＢＲＡＶＯにより１０用量用に３倍希釈された（５μＬ～１０μＬ希釈）。最高化合物濃度は１ｍＭ（１００×）であり、ＤＭＳＯ濃度は１００％であった。

【０４１４】

３）５０ｎＬの各々の希釈された化合物試料をＥＣＨＯにより３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ－４５１２）に移す。

４）プレートを１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。

【０４１５】

４．キナーゼ緩衝剤中２×酵素ワーキング溶液の調製

【０４１６】

【表１０】

酵素	[ストック]	[ワーキング]	[最終]	倍率	添加量 (μL)	アッセイ緩衝剤 (μL)	合計 (μL)
PKC シータ (ng/μL)	100	0.25	0.125	400.0	1.0	399.0	400

【０４１７】

５．２×ＡＴＰ－ｓｕｂ混合物の調製

【０４１８】

【表１１】

酵素	[ストック]	[ワーキング]	[最終]	倍率	添加量 (μL)	アッセイ緩衝剤 (μL)	合計 (μL)
ATP (μM)	10,000	60	30	167	2.40	237.6	400
PKC tide (μg/μL)	1	0.4	0.2	2.50	160.00		

【０４１９】
６．２．５μＬ／ウェルの２×酵素ワーキング溶液を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
７．２．５μＬ／ウェルの２×ＡＴＰ基質を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
【０４２０】
８．２５℃で６０ｍｉｎインキュベートする。
９．５μＬ／ウェルのＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　Ｒｅａｇｅｎｔを加えてキナーゼ反応を停止し、未消費のＡＴＰを１時間後枯渇させる。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４２１】
１０．１０μＬのキナーゼＫｉｎａｓｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎｔを加えてＡＤＰをＡＴＰに変換する。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４２２】
１１．発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（３８４－ＵＳＬ）に記録する。
５．データ分析
化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有される高および低対照ウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。高対照ウェルは０％阻害として役立ち、化合物を含有しないがＤＭＳＯ（最終濃度＝０．５％）を含有する低対照ウェルは１００％阻害として役立った。供試化合物に対する濃度および％阻害値がプロットされ、５０％阻害に必要とされる化合物の濃度（ＩＣ５０）が３パラメーターロジスティック用量応答式で決定された。参照ペプチド／化合物に対する終点値（ＩＣ５０）が各々の実験において品質管理の手段として評価された。終点値が期待値の３倍以内であれば、その実験は許容可能であるとみなされた。
生物学実施例３　ＴＢＫ１生化学アッセイ
この実施例はＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　Ｋｉｎａｓｅ　Ａｓｓａｙを使用して潜在的なＨＰＫ１阻害剤化合物のＴＢＫ１キナーゼ活性に対する効果を測定した。代表的な実験的設定が以下に記載されるが、個々のアッセイにおいて多少の調整がなされることができる。
材料および機器
１．試薬
【０４２３】

【表１２】

種類	*供給元*	*カタログ*
TBK1	Signal Chem	T02-10G-10
MBP	Signal Chem	M42-51N
ATP	ADP-GLO キナーゼキット由来	-
ADP-GLO(商標)キナーゼキット	Promega	V9102
10% BSA ストック溶液	Miltenyi	130-091-376
DTT	Sigma	D0632
$MgCl_2$	Sigma	208337
Trizma 塩基	Sigma	T1503

【０４２４】

２．機器および消耗品

【０４２５】

【表１３】

機器	*供給源*	*Cat#*
V 底 96 ウェルプレート	Greiner	651201
384 ウェルプレート	Corning	4512
LDV プレート	labcyte	LP0200
Bravo	Agilent	-
Envision	PerkinElmer	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-
Bravo 10 μL チップ	Axygen	VT-384-10uL-R
Bravo 30 μL チップ	Axygen	VT-384-31uL-R
手動シングルチャンネルピペット	RAININ	-
マルチチャンネル電子ピペット	Thermo/RAININ	-

【０４２６】

３．プレート設定

上記参照。

４．手順

１．緩衝剤調製

４０ｍＭトリス ｐＨ７．５、２０ｍＭ $MgCl_2$、０．１ｍｇ／ｍｌ ＢＳＡ、５０μＭ ＤＴＴ

緩衝剤ストック

【０４２７】

【表１４】

1M トリス, PH7.5, 121.14 g/mol
6.057g を 50mL の H_2O に加え、PH を 7.5 に調節する

1M $MgCl_2$, 95.21 g/mol
4.7605g を 50mL の H_2O に加える

【０４２８】

２０ｍＬの１Ｍトリスおよび１０ｍＬの１Ｍ　ＭｇＣｌ$_2$を４７０ｍＬのｄｄＨ$_2$Ｏに加えて緩衝剤ストックを得、ＲＴ（室温）で貯蔵する。

２．新鮮な１＊アッセイ緩衝剤を調製する

【０４２９】

【表１５】

試薬	[ストック]	[最終]	倍率	添加量(mL)
DTT (mM)	10	0.05	200	0.015
BSA (mg/ml)	100	0.1	1000	0.003
緩衝剤ストック				3

【０４３０】

３．化合物調製

１）化合物は、１０ｍＭのそれぞれの化合物ストック１０μＬを９０μＬのＤＭＳＯと混合することによって１ｍＭに希釈された。

【０４３１】

２）化合物は次いでＢＲＡＶＯにより１０用量用に３倍希釈された（５μＬ～１０μＬ希釈）。最高化合物濃度は１ｍＭ（１００×）であり、ＤＭＳＯ濃度は１００％であった。

【０４３２】

３）５０ｎＬの各々の希釈された化合物試料をＥＣＨＯにより３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ－４５１２）に移す。

４）プレートを１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。

【０４３３】

４．キナーゼ緩衝剤中２×酵素ワーキング溶液の調製

【０４３４】

【表１６】

酵素	[ストック]	[ワーキング]	[最終]	倍率	添加量 (μL)	アッセイ緩衝剤 (μL)	合計 (μL)
TBK1 (ng/μL)	100	1.6	0.8	62.5	6.4000	393.6	400

【０４３５】

５．２×ＡＴＰ－ｓｕｂ混合物の調製

【０４３６】

【表１７】

試薬	[ストック]	[ワーキング]	[最終]	倍率	添加量 (μL)	アッセイ緩衝剤 (μL)	合計 (μL)
ATP (μM)	10,000	50	25	200	2.00	318.0	400
MBP (μg/μL)	1	0.2	0.1	5	80.00		

【０４３７】
６．２．５μＬ／ウェルの２×酵素ワーキング溶液を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
７．２．５μＬ／ウェルの２×ＡＴＰ基質を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
【０４３８】
８．２５℃で６０ｍｉｎインキュベートする。
９．５μＬ／ウェルのＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　Ｒｅａｇｅｎｔを加えてキナーゼ反応を停止し、未消費のＡＴＰを１時間後枯渇させる。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４３９】
１０．１０μＬのＫｉｎａｓｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎｔを加えてＡＤＰをＡＴＰに変換する。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４４０】
１１．発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（３８４－ＵＳＬ）に記録する。
５．データ分析
化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有される高および低対照ウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。高対照ウェルは０％阻害として役立ち、化合物を含有しないがＤＭＳＯ（最終濃度＝０．５％）を含有する低対照ウェルは１００％阻害として役立った。供試化合物に対する濃度および％阻害値がプロットされ、５０％阻害に必要とされる化合物の濃度（ＩＣ５０）が３パラメーターロジスティック用量応答式で決定された。参照ペプチド／化合物に対する終点値（ＩＣ５０）が各々の実験において品質管理の手段として評価された。終点値が期待値の３倍以内であれば、その実験は許容可能であるとみなされた。
生物学実施例４　ＪＡＫ３生化学アッセイ
この実施例はＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　Ｋｉｎａｓｅ　Ａｓｓａｙを使用して潜在的なＨＰＫ１阻害剤化合物のＪＡＫ３キナーゼ活性に対する効果を測定した。代表的な実験的設定が以下に記載されるが、個々のアッセイにおいて多少の調整がなされることができる。
材料および機器
１．試薬
【０４４１】

【表１８】

種類	*供給元*	*カタログ*
JAK3	Thermo fisher	PV3855
Poly(E4Y1)	Signal Chem	P61-58
Ultra-pure ATP	Promega	ADP-GLO(商標)キナーゼキット由来
ADP-GLO(商標)キナーゼキット	Promega	V9102
10% BSA ストック溶液	Miltenyi	130-091-376
DTT	Sigma	3483-12-3
$MgCl_2$	Sigma	M1028
トリス塩基	Sigma	T1503

【０４４２】

２．機器および消耗品

【０４４３】

【表１９】

機器	*供給源*	*Cat#*
Echo Qualified 384-Well Low Dead Volume Microplate	Perkinelmer	LP0200
アッセイプレート、Corning(登録商標) 384 ウェルマイクロプレート、低容積	Corning	C4512
MICROPLATE, 96 WELL, PP, V-BOTTOM	Greiner	651201
Bravo 10 μL チップ	Axygen	301-78-401
Bravo 30 μL チップ	Axygen	301-78-301
ECHO	Perkinelmer	-
Envision	PerkinElmer	-
BRAVO	-	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-
インキュベーター	Cimo	SPX-60BSH-II
E1-クリップチップマルチチャンネル電動ピペット (1-30 μL)	Thermo Fisher	4671030BT

【０４４４】

３．手順

１．ＪＡＫ３キナーゼ緩衝剤を調製する

ＤＴＴおよびＢＳＡを新たに緩衝剤に加える（最終濃度：４０ｍＭトリス　ｐＨ７．５、２０ｍＭ　$MgCl_2$、０．１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、５０μＭ　ＤＴＴ）。

【０４４５】

【表２０】

試薬	[ストック])	[最終]	倍率	添加量 (μL)
DTT (mM)	10	0.05	200	15
BSA (mg/ml)	100	0.1	1,000	3
1× キナーゼ緩衝剤	1×	1×	1	2,982
合計				3,000

【０４４６】
２．化合物調製
供試化合物の場合、化合物は、１０ｍＭの化合物ストック５μＬを４５μＬのＤＭＳＯに混合することにより１ｍＭに希釈された。化合物溶液は次いで１０用量用に連続的に３倍希釈された。最高化合物濃度は１ｍＭ（１００×）であり、ＤＭＳＯ濃度は１００％であった。
【０４４７】
５０ｎＬの各々の１０用量の希釈された化合物がＥＣＨＯにより３８４ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃４５１２）に加えられた。
陽性対照の場合、５０ｎＬの１ｍＭ参照化合物がＥＣＨＯにより３８４ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃４５１２）に加えられた。
【０４４８】
陰性対照の場合、５０ｎＬのＤＭＳＯが陰性対照として３８４ウェルアッセイプレートに移された。
アッセイプレートは１，５００ｒｐｍで１分遠心分離された。
【０４４９】
３．化合物は次のレイアウトに従ってＥＣＨＯにより移された。
参照および供試化合物１～１５：１０μＭ～０．５０８ｎＭの連続３倍希釈（１０用量）；陰性対照は０．７８ｎｇのＪＡＫ３、４μＭのＡＴＰおよび０．２μｇ／μＬのポリ、１％のＤＭＳＯであり、陽性対照は最高用量の参照化合物、０．７８ｎｇのＪＡＫ３、０．２μｇ／μＬのＰｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）、４μＭのＡＴＰ、１％のＤＭＳＯである。
【０４５０】
４．ピペット（Ｔｈｅｒｍｏ、３０μＬマルチチャンネル）を用いて２．５μＬ／ウェルの２×ＪＡＫ３ワーキング溶液を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
５．ピペット（Ｔｈｅｒｍｏ、３０μＬマルチチャンネル）を用いて２．５μＬ／ウェルの２×ＡＴＰ－Ｐｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）ワーキング混合物を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
【０４５１】
６．アッセイプレートを２５℃で６０ｍｉｎインキュベートする。
７．５μＬ／ウェルのＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　ＲｅａｇｅｎｔをＢＲＡＶＯにより加えてキナーゼ反応を停止し、未消費のＡＴＰを１時間後枯渇させる。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４５２】
８．１０μＬのＫｉｎａｓｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ＲｅａｇｅｎｔをＢＲＡＶＯにより加えてＡＤＰをＡＴＰに変換する。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４５３】
９．発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（３８４－ＵＳＬ）に記録する。
１０．ＸＬ－フィットを用いてデータを処理する。阻害％＝［１－（試験ウェル－陰性対照）／（陽性対照－陰性対照）］×１００％。

５．データ分析

化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有される陰性および陽性対照ウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。陰性対照ウェルは０％阻害として役立ち、陽性対照ウェルは１００％阻害として役立った。供試化合物に対する濃度および％阻害値がプロットされ、５０％阻害に必要とされる化合物の濃度（ＩＣ５０）が３パラメーターロジスティック用量応答式で決定される。参照ペプチド／化合物に対する終点値（ＩＣ５０）が各々の実験において品質管理の手段として評価される。終点値が期待値の３倍以内であればその実験は許容可能であるとみなされた。

生物学実施例５　ＺＡＰ７０生化学アッセイプロトコル

この実施例はＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　Ｋｉｎａｓｅ　Ａｓｓａｙを使用して潜在的なＨＰＫ１阻害剤化合物のＺＡＰ７０キナーゼ活性に対する効果を測定した。代表的な実験的設定が以下に記載されるが、個々のアッセイにおいて多少の調整がなされることができる。

材料および機器

１．試薬

【０４５４】

【表２１】

種類	*供給元*	*カタログ*
ZAP70	Sigma Chem	Z02-10G
Poly(E4Y1)	Sigma Chem	P61-58
Ultra-pure ATP	Promega	ADP-GLO キナーゼキット由来
ADP-GLO(商標)キナーゼキット	Promega	V9102
10% BSA ストック溶液	Miltenyi	130-091-376
DTT	Sigma	3483-12-3
DMSO	Sigma	D5879
$MnCl_2$	Sigma	M5505
$MgCl_2$	Sigma	M1028
トリス塩基	Sigma	T1503

【０４５５】

２．機器および消耗品

【０４５６】

【表２２】

機器	*供給源*	*Cat#*
Echo Qualified 384-Well Low Dead Volume Microplate	Perkinelmer	LP0200
アッセイプレート、Corning(登録商標) 384 ウェルマイクロプレート、低容積	Corning	C4512
MICROPLATE, 96 WELL, PP, V-BOTTOM	Greiner	651201
Bravo 10 μL チップ	Axygen	301-78-401
Bravo 30 μL チップ	Axygen	301-78-301
ECHO	Perkinelmer	-
Envision	PerkinElmer	-
BRAVO	-	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-
インキュベーター	Cimo	SPX-60BSH-II
E1-クリップチップマルチチャンネルピペット (1-30 μL)	Thermo Fisher	4671030BT

【０４５７】

３．手順

１．ＺＡＰ７０キナーゼ緩衝剤調製

ＤＴＴおよびＢＳＡを新たに緩衝剤に加える（最終濃度：４０ｍＭトリス　ｐＨ７．５；２０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、０．１ｍｇ／ｍｌ　ＢＳＡ、５０μＭ　ＤＴＴ、２ｍＭ　ＭｎＣｌ$_2$）。

【０４５８】

【表２３】

試薬	[ストック]	[最終] (mM)	倍率	添加量 (μL)
DTT (mM)	10	0.05	200	15
BSA (mg/ml)	100	0.1	1000	3
$MnCl_2$	500 mM	2	250	12
1× キナーゼ緩衝剤	1×	1×	1	2970
合計				3000

【０４５９】

２．化合物調製

供試化合物の場合、化合物は最初に、１０ｍＭの化合物ストック５μＬを４５μＬのＤＭＳＯに混合することにより１ｍＭに希釈された。これらの化合物は次いで１０用量用に３倍希釈された。最高化合物濃度は１ｍＭ（１００×）であり、ＤＭＳＯ濃度は１００％であった。

【０４６０】

５０ｎＬの化合物溶液がＥＣＨＯにより３８４ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃４５１２）に移された。

陽性対照の場合、５０ｎＬの１ｍＭスタウロスポリンが陽性対照として３８４ウェルアッセイプレートに移された。

【０４６１】

陰性対照の場合、５０ｎＬのＤＭＳＯが陰性対照として３８４ウェルアッセイプレートに移された。アッセイプレートを１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。

３．化合物は以下のレイアウトに従ってＥＣＨＯにより移された。

【０４６２】

スタウロスポリンおよび供試化合物１－１５：１０μＭ～０．５０８ｎＭの連続３倍希釈（１０用量）；陰性対照は６．２５ｎｇのＺＡＰ７０、１０μＭのＡＴＰおよび０．４μｇ／μＬのポリ、１％ＤＭＳＯであり、陽性対照は１０μＭのスタウロスポリン、６．２５ｎｇのＺＡＰ７０、１０μＭのＡＴＰおよび０．４μｇ／μＬのポリ、１％ＤＭＳＯである。

【０４６３】

４．キナーゼ緩衝剤中で２×ＡＴＰ－Ｐｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）混合物：２０μＭのＡＴＰ、０．８μｇ／μＬのＰｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）を調製する（最終濃度：１０μＭのＡＴＰ、０．４μｇ／μＬのＰｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）。

【０４６４】

５．キナーゼ緩衝剤中で２×ＺＡＰ７０ワーキング溶液：（２．５ｎｇ／μＬ）を調製する（最終濃度は１．２５ｎｇ／μＬであった）。

６．ピペット（Ｔｈｅｒｍｏ、３０μＬマルチチャンネル）を用いて２．５μＬ／ウェルの２×ＺＡＰ７０ワーキング溶液を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。

【０４６５】

７．ピペット（Ｔｈｅｒｍｏ、３０μＬマルチチャンネル）を用いて２．５μＬ／ウェルの２×ＡＴＰ－Ｐｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）ワーキング混合物を加え、１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。

【０４６６】

８．アッセイプレートを２５℃で６０ｍｉｎインキュベートする。

９．５μＬ／ウェルのＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　ＲｅａｇｅｎｔをＢＲＡＶＯにより加えてキナーゼ反応を停止し、未消費のＡＴＰを１時間後枯渇させる。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。

【０４６７】

１０．１０μＬのＫｉｎａｓｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ＲｅａｇｅｎｔをＢＲＡＶＯにより加えてＡＤＰをＡＴＰに変換する。１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。

【０４６８】

１１．発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（３８４－ＵＳＬ）に記録する。

１２．ＸＬ－フィットを用いてデータを処理する。阻害％＝［１－（試験ウェル－陰性対照）／（陽性対照－陰性対照）］×１００％。

５．データ分析

化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有される陰性および陽性対照ウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。陰性対照ウェルは０％阻害として役立ち、陽性対照ウェルは１００％阻害として役立った。供試化合物に対する濃度および％阻害値がプロットされ、５０％阻害に必要とされる化合物の濃度（ＩＣ５０）が３パラメーターロジスティック用量応答式で決定される。参照ペプチド／化合物に対する終点値（ＩＣ５０）が各々の実験において品質管理の手段として評価される。終点値が期待値の３倍以内であればその実験は許容可能であるとみなされた。

生物学実施例６　ＬＣＫ生化学アッセイプロトコル

この実施例はＡＤＰ－ＧＬＯ（商標）　Ｋｉｎａｓｅ　Ａｓｓａｙを使用して潜在的なＨＰＫ１阻害剤化合物のＬｃｋキナーゼ活性に対する効果を測定した。代表的な実験的設定

が以下に記載されるが、個々のアッセイにおいて多少の調整がなされることができる。

材料および機器

１．試薬

【０４６９】

【表２４】

種類	*供給元*	*カタログ*
LCK	Sigma Chem	Z03-10G
Poly(E4Y1)	Sigma Chem	P61-58
Ultra-pure ATP	Promega	ADP-GLO キナーゼキット由来
ADP-GLO(商標)キナーゼキット	Promega	V9102
10% BSA ストック溶液	Miltynyl Biotec	130-091-376
DTT	Sigma	3483-12-3
DMSO	Sigma	D5879
$MnCl_2$	Sigma	M5505
$MgCl_2$	Sigma	M1028
トリス塩基	Sigma	T1503

【０４７０】

２．機器および消耗品

【０４７１】

【表２５】

機器	*供給源*	*Cat#*
Echo Qualified 384-Well Low Dead Volume Microplate	Perkinelmer	LP0200
アッセイプレート、Corning(登録商標) 384 ウェルマイクロプレート、低容積	Corning	C4512
MICROPLATE, 96 WELL, PP, V-BOTTOM	Greiner	651201
Bravo 10 μL チップ	Axygen	301-78-401
Bravo 30 μL チップ	Axygen	301-78-301
ECHO	Perkinelmer	-
Envision	PerkinElmer	-
BRAVO	-	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-
インキュベーター	Cimo	SPX-60BSH-II
E1-クリップチップマルチチャンネル電動ピペット (1-30 μL)	Thermo Fisher	4671030BT

【０４７２】
３．手順
１．ＬＣＫキナーゼ緩衝剤調製
ＤＴＴおよびＢＳＡを新たに緩衝剤に加える（最終濃度：４０ｍＭトリス ｐＨ７．５；２０ｍＭ $MgCl_2$、０．１ｍｇ／ｍｌ ＢＳＡ、５０μＭ ＤＴＴ、２ｍＭ $MnCl_2$）。
【０４７３】
【表２６】

試薬	[ストック]	[最終] (mM)	倍率	添加量 (μL)
DTT (mM)	10	0.05	200	15
BSA (mg/ml)	100	0.1	1000	3
$MnCl_2$	500 mM	2	250	12
1× キナーゼ緩衝剤	1×	1×	1	2970
合計				3000

【０４７４】
２．化合物調製
供試化合物の場合、化合物は最初に１０ｍＭの化合物ストック５μＬを４５μＬのＤＭＳＯに混合することにより１ｍＭに希釈された。化合物溶液は次いで１０用量用に連続的に３倍希釈された。最高化合物濃度は１ｍＭ（１００×）であり、ＤＭＳＯ濃度は１００％であった。
【０４７５】
陽性対照の場合、スタウロスポリンが３μＬの１０ｍＭストックを９７μＬのＤＭＳＯに混合することにより３００μＭに希釈された。
５０ｎＬの化合物溶液および３００μＭスタウロスポリンがＢＲＡＶＯにより３８４ウェルアッセイプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ ＃４５１２）に移された。
【０４７６】
陰性対照の場合、５０ｎＬのＤＭＳＯが陰性対照として３８４ウェルアッセイプレートに移された。アッセイプレートを１，５００ｒｐｍで１分遠心分離する。
３．化合物はＥＣＨＯにより以下のレイアウトに従って移された。
【０４７７】
スタウロスポリンおよび供試化合物１－１５：１０μＭ～０．５０８ｎＭの連続３倍希釈（１０用量）；陰性対照は７ｎｇのＬＣＫ、２０μＭのＡＴＰおよび０．４μｇ／μＬのポリ、１％ＤＭＳＯであり、陽性対照は３μＭのスタウロスポリン、７ｎｇのＬＣＫ、２０μＭのＡＴＰおよび０．４μｇ／μＬのポリ、１％ＤＭＳＯである。
【０４７８】
４．キナーゼ緩衝剤中で２×ＡＴＰ－Ｐｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）混合物：４０μＭのＡＴＰ、０．８μｇ／μＬポリ（Ｅ４Ｙ１）を調製する（最終濃度：２０μＭのＡＴＰ、０．４μｇ／μＬのポリ（Ｅ４Ｙ１）。
【０４７９】
５．キナーゼ緩衝剤中で２×ＬＣＫワーキング溶液（２．８ｎｇ／μＬ）を調製する（最終濃度は１．４ｎｇ／μＬであった）。
６．ピペット（Ｔｈｅｒｍｏ、３０μＬマルチチャンネル）を用いて２．５μＬ／ウェルの２×ＬＣＫワーキング溶液を加え、１，０００ｒｐｍで１分遠心分離する。
【０４８０】
７．ピペット（Ｔｈｅｒｍｏ、３０μＬマルチチャンネル）を用いて２．５μＬ／ウェルの２×ＡＴＰ－Ｐｏｌｙ（Ｅ４Ｙ１）ワーキング混合物を加え、１，０００ｒｐｍで１

分遠心分離する。
【０４８１】
８．アッセイプレートを２５℃で６０ｍｉｎインキュベートする。
９．５μＬ／ウェルのＡＤＰ－ＧＬＯ（商標） ＲｅａｇｅｎｔをＢＲＡＶＯにより加えてキナーゼ反応を停止し、未消費のＡＴＰを１時間後枯渇させる。１，０００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で４０ｍｉｎインキュベートする。
【０４８２】
１０．１０μＬのＫｉｎａｓｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ ＲｅａｇｅｎｔをＢＲＡＶＯにより加えてＡＤＰをＡＴＰに変換する。１，０００ｒｐｍで１分遠心分離する。２５℃で３０ｍｉｎインキュベートする。
【０４８３】
１１．発光シグナルをＥｎｖｉｓｉｏｎプレートリーダー（３８４－ＵＳＬ）に記録する。
１２．ＸＬ－フィットを用いてデータを処理する。阻害％＝（陰性対照－試験ウェル）／（陰性対照－陽性対照）×１００％。
４．データ分析
化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有される陰性および陽性対照ウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。陰性対照ウェルは０％阻害として役立ち、陽性対照ウェルは１００％阻害として役立った。供試化合物に対する濃度および％阻害値がプロットされ、５０％阻害に必要とされる化合物の濃度（ＩＣ５０）が３パラメーターロジスティック用量応答式で決定される。参照ペプチド／化合物に対する終点値（ＩＣ５０）が各々の実験において品質管理の手段として評価される。終点値が期待値の３倍以内であればその実験は許容可能であるとみなされた。
生物学実施例７ ＭＡＰ４Ｋ３タンパク質キナーゼアッセイ
この実施例はタンパク質キナーゼＭＡＰ４Ｋ３によるペプチド基質のリン酸化を測定するためのアッセイプロトコルを提供する。
【０４８４】
簡単に言うと、ＭＡＰ４Ｋ３、その基質、および補因子（ＡＴＰおよびＭｇ$^{2+}$）がマイクロタイタープレートのウェル内で混合され、５時間２５℃でインキュベートされる。インキュベーションの終了時、ＥＤＴＡを含有する緩衝剤の添加により反応がクエンチされる。基質および産物が分離され、Ｃａｌｉｐｅｒ Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅｓのマイクロ流体に基づくＬａｂＣｈｉｐ ３０００ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍを用いて電気泳動的に定量化される。
【０４８５】
このアッセイの場合、ＭＡＰ４Ｋ３基質はＦＡＭ－ＧＡＧＲＬＧＲＤＫＹＫＴＬＲＱＩＲＱ－ＮＨ２である（ＦＡＭはカルボキシフルオレセインである）。ペプチド基質は好ましくはＣａｐｉｌｌａｒｙ Ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓにより＞９８％純粋である。
【０４８６】
典型的なアッセイ設定および条件が以下に提供される。
１．３８４ウェルプレートのウェルに５μＬの２×酵素緩衝剤（または対照）を加える。
【０４８７】
２．１００ｎＬの１００×化合物を加える。所望であればこの時点で酵素および化合物はプレインキュベートされてもよい。
３．５μＬの２×基質緩衝剤を加える。
【０４８８】
４．プレートを２５℃で５時間インキュベートする。
５．４０μＬの１．２５×停止緩衝剤を加えることにより反応を終了させる。
６．下記表の値を用いてＣａｌｉｐｅｒ ＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）３０００ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍでジョブを作成する。
【０４８９】

１２　Ｓｉｐｐｅｒ　Ｃｈｉｐのための分離条件

【０４９０】

【表２７】

初期遅延 Sip 時間	50 秒
ポスト試料緩衝剤 Sip 時間	40 秒
ポスト染料緩衝剤 Sip 時間	40 秒
試料 Sip 時間	0.2 秒
最終遅延 Sip 時間	120 秒
染料 Sip 時間	0.2 秒
圧力	-2 psi
下流電圧	-3000 ボルト
上流電圧	-800 ボルト

【０４９１】

７．プレートをロードし、励起用に青色レーザー（４８０ｎｍ）を、検出用に緑色ＣＣＤ（５２０ｎｍ）（ＣＣＤ２）を用いて電気泳動を始める。

上記アッセイは次の反応条件で行なわれる：５合計時間；２５℃、２０ｍＭの１００％阻害剤ＥＤＴＡの存在下。

【０４９２】

最終アッセイ反応混合物は１００ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．１％ＢＳＡ、０．０１％Ｔｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、１ｍＭのＤＴＴ、５ｍＭの$MgCl_2$、１０μＭオルトバナジン酸ナトリウム、１０μＭベータグリセロリン酸　２０μＭのＡＴＰ、１％ＤＭＳＯ（化合物由来）、０．５μＭのＦＡＭ－ＧＡＧＲＬＧＲＤＫＹＫＴＬＲＱＩＲＱ－ＮＨ２、０．５ｎＭのＭＡＰ４Ｋ３酵素である。

【０４９３】

ＭＡＰ４Ｋ３の比活性はロット間で変化し、酵素濃度は基質から産物への約１０～２０％の変換を得るように調節される必要があり得ることに注意するべきである。

各々の試料中に存在する基質および産物ペプチドはＬａｂＣｈｉｐ　３０００キャピラリー電気泳動機器を用いて電気泳動的に分離される。基質および産物ペプチドが分離されると２つの蛍光のピークが観察される。基質および産物ピークの相対蛍光強度の変化が測定されるパラメーターであり、酵素活性を反映する。キャピラリー電気泳動図（ＲＤＡ取得ファイル）はＨＴＳ　Ｗｅｌｌ　Ａｎａｌｙｚｅｒソフトウェア（Ｃａｌｉｐｅｒ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて分析される。各々の試料のキナーゼ活性は産物対総和比（ＰＳＲ）、すなわちＰ／（Ｓ＋Ｐ）として決定され、ここでＰは産物ペプチドのピーク高さであり、Ｓは基質ペプチドのピーク高さである。

【０４９４】

各々の化合物に対して、酵素活性が様々な濃度（３×希釈間隔で離れた１２の化合物濃度）で測定される。陰性対照試料（０％－阻害剤の不在下での阻害）および陽性対照試料（１００％－２０ｍＭのＥＤＴＡの存在下での阻害）が４回繰り返して集められ、各々の濃度の各々の化合物に対する％阻害値を計算するのに使用される。

【０４９５】

パーセント阻害（P_{inh}）は次の式を用いて決定される。

$P_{inh}=(PSR_{0\%}-PSR_{inh})/(PSR_{0\%}-PSR_{100\%})\times 100$

ここで、PSR_{inh}は阻害剤の存在下での産物総和比であり、$PSR_{0\%}$は阻害剤の不在下での平均の産物総和比であり、$PSR_{100\%}$は１００％阻害対照試料の平均の産物総和

比である。

【０４９６】

阻害剤のＩＣ５０値はＸＬ－フィット４ソフトウエア（ＩＢＤＳ）を用いて４パラメーターＳ字状用量応答モデルにより阻害曲線（Ｐｉｎｈ対阻害剤濃度）をフィットさせることにより決定される。

【０４９７】

アッセイに使用された幾つかの材料および緩衝剤が参考値として以下に示される。

【０４９８】

【表２８】

項目	供給元	部品番号
酵素		
MAP4K3	Invitrogen	Invitrogen-PV6349-1763523
基質		
FAM-GAGRLGRDKYKTLRQIRQ-NH2	Nanosyn	注文合成
対照阻害剤		
«スタウロスポリン»	«LKT»	«S7600»
緩衝剤成分		
HEPES、遊離酸	Calbiochem	391338
HEPES、ナトリウム塩	Calbiochem	391333
Triton X-100	Sigma	T8787
BSA	Sigma	A3059
塩化マグネシウム	Fluka	63020
ATP 二ナトリウム塩	Sigma	A7699
DTT (Cleland's Reagent)	Calbiochem	233153
オルトバナジン酸ナトリウム	Sigma	S6508
ベータグリセロリン酸	Calbiochem	35675
EDTA、二ナトリウム塩、二水和物	VWR	VW1474-01
DMSO	VWR	BJ081-4
コーティング試薬 3	Caliper Life Sci.	760050
水酸化ナトリウム、50%	VWR	VW3246-1
濃塩酸	JT Baker	9530-33
炭酸ナトリウム	Mallinckrodt	7521
重炭酸ナトリウム	Sigma	S-6297

【０４９９】

生物学実施例８　ヒト汎Ｔ細胞により放出されるＩＬ２およびＩＦＮ－γに関する化合物有効性研究

この実施例は汎Ｔ細胞およびＥＬＩＳＡアッセイフォーマットを用いてＩＬ２およびＩＦＮ－γ放出に対する化合物の効果を決定するのに使用されることができるアッセイ方法である。

材料および機器

１．試薬

【０５００】

【表２９】

名称	供給源	Cat#
RPMI 1640	ATCC	30-2001
FBS	Gibco	10099141
DMSO	Sigma	D8418
Pen/Strep (100×)	Gibco	15140122
非必須アミノアッセイ溶液	Gibco	11140050
ヒト IL-2 ELISA Set A(抗ヒト IL-2 モノクローナル抗体(mAb)、ビオチン化抗ヒト IL-2 mAb、ストレプトアビジン-セイヨウワサビペルオキシダーゼコンジュゲート(Sav-HRP)、組換えヒト IL-2 を含有する)	BD	
ELISA Set B(コーティング緩衝剤、アッセイ希釈剤、基質試薬 A および B、停止溶液ならびに 20×洗浄緩衝液を含有する)	BD	550534
ヒト IFN-γ ELISA Set A(抗ヒト IFN-γ mAb、ビオチン化抗ヒト IFN-γ mAb、ストレプトアビジン-セイヨウワサビペルオキシダーゼコンジュゲート(Sav-HRP)、組換えヒト IFN-γ を含有する)	BD	555142
ベータ-メルカプトエタノール	Gibco	21985023
PMA	Sigma	P8139-1mg
イオノマイシン	Sigma	407951-1MG
抗ヒト CD3	BioXcell	BE0001-2
抗ヒト CD28	BioXcell	BE0291
汎 T 単離キット	MACS	130-096-535
LS 分離カラム	MACS	130-042-401
自動 MACS(登録商標) 濯ぎ溶液	MACS	130-091-222
BSA	Sigma	B2064
0.5M EDTA	ThermoFisher	15575020
PBS	GE Healthcare Life Sciences	SH30256.01
PE 抗 CD3	BD	555333
FITC 抗 CD4	BD	555346
BV421 抗 CD8	BD	562428
ヒト PBMC	Allcells	PB007-3 PB006-C

【０５０１】

２．機器および消耗品

【０５０２】

【表３０】

名称	供給源	Cat#
MICROPLATE, 96 WELL, PP, V-BOTTOM	Greiner	651201
96 ウェル細胞プレート	Greiner	655180
平底 96 ウェルプレート(高結合プレート)	Greiner	655061
96 ウェル上清希釈プレート	Corning	3599
CTG アッセイ 384 マイクロプレート	PerkinElmer	6007290
Envision プレートリーダー	PerkinElmer	-
細胞インキュベーター	Thermo Fisher	-
自動細胞カウンター	Count star-IC-1000	-
Ex-50 プレートウォッシャー	BioTek	ELx50/8
遠心分離機	Thermo Centrifuge ST 40R	-
水システム	Millipore Milli-Q Reference システム	-

【０５０３】

３．手順

汎Ｔ単離および試薬調製のための手順（０日目）

１．細胞増殖培地

ＲＰＭＩ１６４０：ＡＴＣＣ、Ｃａｔ＃３０－２００１

１０％ＦＢＳ：Ｇｉｂｃｏ、Ｃａｔ＃１００９９１４１

１％Ｐｅｎ－Ｓｔｒｅｐ：Ｇｉｂｃｏ、Ｃａｔ＃１５１４０１２２

１％非必須アミノ：Ｇｉｂｃｏ、Ｃａｔ＃１１１４００５０

ベーターメルカプトエタノール：Ｇｉｂｃｏ、Ｃａｔ＃２１９８５０２３

２．汎Ｔ単離緩衝剤調製

ＭＡＣＳ（登録商標）ＢＳＡストック溶液（＃１３０－０９１－３７６）を自動ＭＡＣＳ（登録商標）濯ぎ溶液で２０倍に希釈することによりリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ｐＨ７．２、０．５％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）、および２ｍＭのＥＤＴＡを含有する溶液を調製する。緩衝剤を４℃に保つ。気泡がカラムを塞ぐ可能性があるので使用前に緩衝剤を脱気する。

【０５０４】

【表３１】

内容物	[ストック]	[最終濃度]	倍率	容積 (mL)
BSA	10%	0.5%	20	5 mL
EDTA	0.5 M	2 mM	250	0.4 mL
PBS, pH7.2	1×	1×	1	94.6 mL
合計				100 mL

【０５０５】

３．冷凍ＰＢＭＣを解凍する

１）培地を３７℃の水浴で予熱する。
２）細胞を３７℃の水浴中で急速に解凍する。
【０５０６】
３）予め温めた培地を１５ｍＬのチューブに加える。細胞をチューブに移す。
４）３００×ｇで８ｍｉｎ遠心分離する（遠心分離増大０、減少０）。
５）濯ぎ緩衝剤を用いてＰＢＭＣを洗浄する。
【０５０７】
６）ＰＢＭＣを３００×ｇで８ｍｉｎ遠心分離し、二回洗浄する（遠心分離増大９、減少１）。
７）細胞を汎Ｔ細胞単離緩衝剤で再懸濁し、細胞数をカウントする。
【０５０８】
４．汎Ｔ細胞単離
マイクロビーズカクテルで細胞染色する
１）細胞を調製し、細胞数を決定する。細胞を７０μｍセルストレーナーによりろ過する。
【０５０９】
２）細胞ペレットを10^7の総細胞当たり４０μＬの緩衝剤に再懸濁する。
３）10^7の総細胞当たり１０μＬの汎Ｔ細胞ビオチン－抗体カクテルを加える。
４）よく混合し、１０分間冷凍機（氷）内でインキュベートする。
【０５１０】
５）10^7の総細胞当たり３０μＬの緩衝剤を加える。
６）10^7の総細胞当たり２０μＬの汎Ｔ細胞マイクロビーズカクテルを加える。
７）よく混合し、１５分間冷凍機（氷）内でインキュベートする。
【０５１１】
８）その後の磁気細胞分離に進む。
注意：ａ．速やかに作業し、細胞を冷たく保ち、予冷された溶液（２～８℃）を使用する。ｂ．所与の磁気標識の容積は最大10^7の総細胞に対する。少なめの細胞で作業する場合は示したのと同じ容積を使用する。ｃ．多めの細胞数で作業する場合は全ての試薬容積、従って総容積をスケールアップする。ｄ．最適な性能のためには磁気標識の前に単細胞懸濁液を得ることが重要である。
【０５１２】
その後の手動の細胞分離
１）ＬＳカラムを適切なＭＡＣＳ　Ｓｅｐａｒａｔｏｒの磁場内に入れる。詳細については、それぞれのＭＡＣＳ　Ｃｏｌｕｍｎデータシートを参照すること。
【０５１３】
２）３ｍＬの緩衝液で濯ぐことによりカラムを準備する。
３）細胞懸濁液をカラムにアプライする。富化されたＴ細胞を表すフロースルーを集める。
【０５１４】
４）カラムを５ｍＬの緩衝液で洗浄する。通過する、富化されたＴ細胞を表す未標識細胞を集める。
注意：次のステップに進む前に、カラムリザーバーが空になるまで必ず待つこと。
【０５１５】
５．汎Ｔ細胞ＦＡＣＳ
１）５０μＬのＰＢＭＣおよび汎Ｔ細胞をそれぞれＦＡＣＳチューブに取る。
２）細胞を抗ヒトＣＤ３／ＣＤ４／ＣＤ８抗体（１μＬ／１μＬ／１μＬ／チューブ）と共に２０ｍｉｎ４℃でインキュベートする。未染色対照では、細胞をＦＡＣＳ染色緩衝液と共にインキュベートする。
【０５１６】
３）冷たい染色緩衝液（０．２％ＢＳＡおよび１ｍＭＥＤＴＡを含むＰＢＳ）で２回洗

浄する。
４）ＦＡＣＳを行なう。ＣＤ３$^{+}$、ＣＤ３$^{+}$ＣＤ４$^{+}$、およびＣＤ３$^{+}$ＣＤ８$^{+}$集団％分析用にゲートする。
【０５１７】
５）汎Ｔ細胞の純度が９０％より高ければ、適当な容積の細胞培養培地で細胞懸濁液を百万細胞／ｍＬに希釈する。
６）細胞懸濁液を後の使用のために無菌の使い捨てリザーバーに分注する。
化合物および抗ヒトＣＤ３／ＣＤ２８の調製手順（０日目）
１．化合物調製
化合物連続希釈（ソースプレート１０００×）
化合物が１００％ＤＭＳＯ中で１０ｍＭの濃度に可溶化される。次いでそれらは８点用量に３倍連続希釈された。
【０５１８】
４×化合物用量調製（インタープレート：Ｃｏｒｎｉｎｇ－３５９９）
培養培地中４×化合物溶液を調製する。ピペットで上下させる。ＺＰＥ対照では、培養培地中０．４％ＤＭＳＯ（４×）を調製する。ＨＰＥ対照では、０．４μＭの培養培地中ＲＧＴ００３－０２６（４×）を調製する。
【０５１９】
２．抗ヒトＣＤ３（ストック濃度６．７６ｍｇ／ｍｌ）：４℃で貯蔵。
１）抗ヒトＣＤ３をＰＢＳで０．５μｇ／ｍＬの最終濃度に希釈する。
２）陽性および陰性対照ウェルを除き各々のウェルに５０μＬ／ウェルのＣＤ３を加える。陽性および陰性対照ウェルはＣＤ３／ＣＤ２８刺激を有さない。
【０５２０】
３）５％CO_2インキュベーター内３７℃で２時間インキュベートする。
４）５０μＬの抗体溶液を細胞培養プレートから取り出す。各回２００μＬの無菌ＰＢＳで各々のウェルを二回濯ぐ。
【０５２１】
３．抗ヒトＣＤ２８（４×）調製
抗体は培養培地により１１．０７ｍｇ／ｍＬのストック濃度から２μｇ／ｍＬ（４×）に希釈された。
【０５２２】
４．ＰＭＡ／イノマイシン（Ｉｎｏｍｙｃｉｎ）調製（４×）
１）ＰＭＡを培地中４００ｎｇ／ｍＬ（８×）に希釈する。
２）イノマイシンを培地中８μＭ（８×）に希釈する。
【０５２３】
３）等量のＰＭＡをイオノマイシンと混合して４×混合物を得る。
細胞を刺激する手順（０日目）
１．１×１０^{5}細胞／ウェル（１００μＬ／ウェル）の細胞懸濁液を９６ウェルプレート（細胞プレート：ｇｒｅｉｎｅｒ－６５５１８０）に移す。
【０５２４】
２．供試化合物およびＺＰＥ／ＨＰＥ対照では５０μＬ／ウェルの抗ヒトＣＤ２８を加える。陽性または陰性対照では、それぞれ５０μＬ／ウェルの４×ＰＭＡ／イノマイシン溶液または培養培地を加える。
【０５２５】
３．５０μＬ／ウェルの化合物を以下に示すプレートマップに従って細胞プレートに加える。ＺＰＥ／ＨＰＥ対照では、それぞれ５０μＬ／ウェルの０．４％ＤＭＳＯ溶液または０．４μＭのＲＧＴ００３－０２６（４×）を加える。陽性または陰性対照では、５０μＬ／ウェルの培養培地を加える。
【０５２６】
４．プレートを４８時間インキュベートする。

ＩＬ－２およびＩＦＮ－γＥＬＩＳＡの手順
１日目：コーティングプレート
１）マイクロウェルをウェル当たり１００μＬの、コーティング緩衝液に希釈されたＩＬ－２およびＩＦＮ－γ捕捉抗体で覆う。推奨される抗体コーティング希釈については、ロット特定のＩｎｓｔｒｕｃｔｉｏｎ／Ａｎａｌｙｓｉｓ Ｃｅｒｔｉｆｉｃａｔｅ参照。プレートをシールし、一晩４℃でインキュベートする。
２日目：試料収集
１）３７℃、５％CO_2インキュベーターで４８時間インキュベーション後、細胞プレートを１，０００ｒｐｍで１０ｍｉｎ遠心分離する。１００μＬ／ウェルの上清を集め、次いでＩＬ－２およびＩＦＮ－γＥＬＩＳＡアッセイを行なう。上清は－８０℃で貯蔵されることができ、ＩＬ－２およびＩＦＮ－γＥＬＩＳＡアッセイは翌日行なわれることができる。上清は、アッセイがＩＬ－２およびＩＦＮ－γ標準曲線の直線範囲を越えないように保証するため３０～４０倍希釈される必要があり得る。
２）新しい培地（抗ＣＤ２８、Ｐ／Ｉおよび化合物を含有する）をプレートに１００μＬ／ウェル加える。
３）プレートマップ：
３～４日目：ＩＬ－２およびＩＦＮ－γＥＬＩＳＡ：
１）ウェルを吸引し、≧３００μＬ／ウェルの洗浄緩衝液で３回洗浄する。最後の洗浄後、プレートを逆さにし、吸収紙で吸い取って残留する緩衝液を除く。
２）プレートを≧２００μＬ／ウェルのアッセイ希釈剤でブロックする。ＲＴで１時間インキュベートする。
３）ステップ２と同様に吸引／洗浄する。
４）アッセイ希釈剤中の標準を調製する。
ＩＬ－２標準ストック調製
　１ｍＬの脱イオン水をバイアルに加え（２３５ｎｇ／バイアル）、ストック濃度は２３５ｎｇ／ｍＬである。標準ストックを１０μＬ／バイアルで採り、－８０℃で凍結する。
ＩＦＮ－γ標準ストック調製
　１ｍＬの脱イオン水をバイアルに加え（１４５ｎｇ／バイアル）、ストック濃度は１４５ｎｇ／ｍＬである。標準ストックを１０μＬ／バイアルで採り、－８０℃で凍結する。
ＩＬ－２／ＩＦＮγの標準曲線の調製
　標準試料を５００ｐｇ／ｍＬの最高濃度に希釈する。次いで２倍連続希釈を１０点用量（ブランク対照を含む）に行なう。いろいろな濃度の標準をＥＬＩＳＡプレート、１００μＬ／ウェルに移す。
１）ピペットで１００μＬの各々の標準、試料、および対照を適当なウェルに入れる。プレートをシールし、２時間ＲＴでインキュベートする。
２）ステップ２と同様に吸引／洗浄するが、合計５回洗浄する。
３）１００μＬのＷｏｒｋｉｎｇ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ（Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ Ａｎｔｉｂｏｄｙ＋ＳＡｖ－ＨＲＰ試薬）を各々のウェルに加える。プレートをシールし、１時間ＲＴでインキュベートする。
４）ステップ２と同様に吸引／洗浄するが、合計７回洗浄する。注意：この最終洗浄ステップでは、各々の洗浄に対してウェルを洗浄緩衝液に３０秒～１分浸すこと。
５）１００μＬの基質溶液を各々のウェルに加える。プレートを（プレートシーラーなしで）３０分室温で暗所においてインキュベートする。
６）５０μＬの停止溶液を各々のウェルに加える。
７）反応を停止してから３０分以内に４５０ｎｍで吸光度を読む。ＯＤ４５０ｎｍは５７０ｎｍのＯＤ値に規格化された。
４．データ分析
　生化学アッセイの場合、化合物の各々の濃度におけるパーセント（％）阻害は各々のアッセイプレート内に含有されるＨＰＥおよびＺＰＥウェルのシグナルに基づいて、それに対して計算される。ＨＰＥウェルは１００％有効と思われ、化合物を含有しないがＤＭＳ

Ｏ（最終濃度＝０．１％）を含有するＺＰＥウェルは０％有効とみなされた。

【０５２７】

細胞アッセイでは、化合物の各々の濃度におけるＩＬ－２またはＩＦＮ－γ（データは示さない）のＤＭＳＯ対照と比較した応答が計算される。表２参照。ＥＣ２ｘは２００％応答（２倍）を与える化合物の濃度（ｃｏｎｃｅｒｔａｔｉｏｎ）を表し、ＥＣ５０はＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍを用いて計算される。

【０５２８】

代表的な化合物から得られた生化学および細胞データが下の表１および２に掲げられる。

【０５２９】

【表３２－１】

実施例番号	化合物構造	HPK1 IC50 (nM)		JAK3 IC50 (nM) 相対		JAKs / HPK1 IC50 比	
		B*	N*	B*	N*	B*	N*
1	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド	++++	++++	+	+	285	>558
2	*N*-(5-クロロ-4-(1*H*-インドール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++++		+	642	
3	*N*-(4-(1*H*-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+		408	
4	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++++	+	+++	337	601
5	*N*-(5-クロロ-4-(3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	+++					
6	*N*-(5-クロロ-4-(3,4-ジヒドロキノリン-1(2*H*)-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+			
7	*N*-(5-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-4*H*-ベンゾ[*b*][1,4]オキサジン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+		>118	

【０５３０】
【表３２－２】

8	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*,*N*-ジメチル-1*H*-インドール-3-カルボキサミド	++++	++++		+	>2457
9	*N*-(4-(1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++++		+	571
10	*N*-(4-(1*H*-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	+			>298
11	*N*-(5-クロロ-4-(3-フルオロ-1*H*-インドール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++				
12	*N*-(5-クロロ-4-(4-クロロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	+++				
13	*N*-(5-クロロ-4-(5-クロロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++			62
14	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++++	++++	6	11
15	6-クロロ-*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	+		174	

【０５３１】

【表３２－３】

16	*N*-(5-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+			
17	*N*-(5-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	+++					
18	*N*-(5-クロロ-4-(6-クロロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+			>446
19	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-アミン	++++	++++	++	+++		
20	*N*-(5-クロロ-4-(5-フルオロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+++			88
21	*N*-(5-クロロ-4-(6-フルオロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+			280
22	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+			223
23	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+++			59

【０５３２】

【表３２－４】

24	*N*-(5-クロロ-4-(1*H*-インダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	+			79
25	*N*-(5-クロロ-4-(3,3-ジメチルインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	+++			218
26	1-(7-((5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン	++++				
27	2-(7-((5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)エタン-1-オール	++++				
28	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*,*N*-ジメチル-1*H*-インドール-2-カルボキサミド	+				
29	*N*-(5-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-アミン	++++	++	+++	223	286
31	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-5(1*H*)-オン	+++	+			31

【０５３３】

【表３２－５】

32	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++		++++	90		
33	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボキサミド	++++		++++	140		
34	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド	++++		++	101		
35	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-カルボン酸	++++		+++	78		
36	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(7-フェニル-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++++			+	287
37	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(7-(ピリジン-2-イル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++	++++			+	608
38	2-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)-*N*,*N*-ジメチルベンズアミド	+++	++++			+	>163
39	(2-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-7-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++		+			>18

【０５３４】

【表３２－６】

40	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(7-(ピリジン-3-イル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++					
41	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(7-(2-メチルピリジン-3-イル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+++	30		
43	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(9-フェニル-9*H*-プリン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	+	+			+	>10
44	2-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-9*H*-プリン-9-イル)-*N*,*N*-ジメチルベンズアミド	+	+			+	>10
45	(2-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-9*H*-プリン-9-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+					
46	*N*-(6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-8-フェニル-7,8-ジヒドロ-6*H*-ピリミド[5,4-*b*][1,4]オキサジン-2-アミン	+++					
47	(2-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-6*H*-ピリミド[5,4-*b*][1,4]オキサジン-8(7*H*)-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++		+	>22		
48	*N*-(5-クロロ-4-(イソキノリン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+	>179		

【０５３５】

【表３２－７】

49	*N*-(5-クロロ-4-(キノリン-4-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	+++					
50	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-メチルフェニル)ジメチルホスフィン	++++	++++	+	+	163	101
51	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-フルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		+		51	
52	(2-クロロ-5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++					
53	(3-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++					
54	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++					
55	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-ヒドロキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		+++		20	
56	(3-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-5-メチルフェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++					
57	(3-アミノ-5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		++		22	
58	*N*-(2-(ジメチルホスホリル)-4-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)アセトアミド	++++		+++		4	
59	*N*-(2-ブロモ-4-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)アセトアミド	+++					

【０５３６】

【表３２－８】

60	(2-アミノ-3-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-6-フルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++	+		25	
61	(2-(ジフルオロメチル)-5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++	+		15	
62	(3-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-フルオロ-6-メチルフェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++	+		54	
63	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-(オキサゾール-2-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++	+		19	
64	(6-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド	++++	+		44	
65	(2-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++	+		>10	
66	1-(2-(ジメチルホスホリル)-4-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ピロリジン-2-オン	+++	+		3	
67	2-(ジメチルホスホリル)-4-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)ベンズアミド	+++	+		10	
68	*N*-(3-(ジメチルホスホリル)-5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)アセトアミド	++	+		2	
69	(2-アミノ-5-(2-クロロ-3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		++++		52
70	(2-アミノ-5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++	++	++++	70	50

【０５３７】

【表３２－９】

71	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-(メチルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++				
72	メチル 2-(ジメチルホスホリル)-4-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)ベンゾエート	+++		+	11	
73	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-(ヒドロキシメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++		++	5	
74	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-(フルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	+++		+	19	
75	(3-アミノ-6-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		+	59	
76	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-(オキセタン-3-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++		+	4	
77	(2-アミノ-5-(3-イソプロピル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		+	76	
78	(5-(3-エチル-1*H*-ピロロ[2,3-*b*]ピリジン-5-イル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド	++		+	>15	
80	*N*-(5-クロロ-4-(3-(メチルスルホニル)-1*H*-インドール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+	>1172	
81	*N*-(5-クロロ-4-(3-(メチルスルホニル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		++	444	

【０５３８】

【表３２－１０】

82	*N*-(5-クロロ-4-(3-((メチルスルホニル)メチル)-1*H*-インドール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+	800	
83	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-スルホンアミド	++++		+	232	
84	*N*-(5-クロロ-4-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+++	250	
85	*N*-(4-(5-ブロモインドリン-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+	178	
86	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		+	67	
87	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-イル)メタノール	++++		+++	275	
88	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド	++++		+	>1292	

【０５３９】

【表３２－１１】

89	*N*-(5-クロロ-4-(4-メトキシインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+		944
90	*N*-(5-クロロ-4-(5-(ジフルオロメチル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+		413
91	*N*-(5-クロロ-4-(6-(ジフルオロメチル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+		>1500
92	*N*-(5-クロロ-4-(4-(ジフルオロメチル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+		393
93	3-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)オキセタン-3-オール	+++		+		N.D.
94	*N*-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)メタンスルホンアミド	++++		+		449
95	(*S*)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++		+		150

【０５４０】

【表３２－１２】

96	(*R*)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++		++++		80
97	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-メチルインドリン-3-カルボキサミド	++++		+		800
98	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-(メチルスルホニル)インドリン-3-カルボキサミド	++++		+		508
99	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボニトリル	++++		++++		100
100	*N*-(4-(3-(2*H*-テトラゾール-5-イル)インドリン-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		+++		200
101	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-ヒドロキシインドリン-3-カルボキサミド	++++		+		373
102	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-ヒドロキシ-*N*-メチルインドリン-3-カルボキサミド	++++		+		>2603

【０５４１】

【表３２－１３】

103	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-メトキシインドリン-3-カルボキサミド	++++		++		540
104	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロインドリン-3-カルボン酸	++++		++++		45
105	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロインドリン-3-カルボン酸	++++		+++		140
106	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-メトキシインドリン-3-カルボン酸	++++		++++		11
107	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-メトキシインドリン-3-カルボン酸	++++		+		2200
108	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-4-メトキシインドリン-3-カルボン酸	+++		+		886
109	1-(5-フルオロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++		++		269

【０５４２】

【表３２－１４】

110	1-(5-シアノ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++		+		477
111	1-(5-クロロ-2-((6-イソプロポキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++		+		>236
112	メチル 1-(5-(ジフルオロメチル)-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボキシレート	++++		+		>3309
113	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸	++++		+		293
114	メチル 1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-カルボキシレート	++++		+		>118
115	メチル 1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボキシレート	++++		+		1275
116	メチル 1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボキシレート	++++		+		890

【０５４３】

【表３２－１５】

117	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	++++		++++		5
118	(R)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	++++		+		80
119	(S)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	++++		++++		10
120	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボキサミド	++++		++++		120
121	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボニトリル	++++		++++		50
122	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N,3-ジメチルインドリン-3-カルボキサミド	++++		++++		100
123	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)メタノール	++++		++++		60

【０５４４】

【表３２－１６】

124	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-(ヒドロキシメチル)インドリン-3-カルボン酸	++++			++++	20
125	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	++++			++++	6
126	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	++++			++++	9
127	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	++++			++++	4
128	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-イル)酢酸	++++			+++	280
129	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	++++			++	640
130	イソプロピル 2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセテート	++++			+	>243

【０５４５】

【表３２－１７】

131	2-エチルブチル 2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセテート	+++		+		>82
132	エチル 2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセテート	++++		+		>426
133	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセトアミド	++++		+		870
134	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセトニトリル	++++		++		243
135	*N*-(4-(3-((2*H*-テトラゾール-5-イル)メチル)-1*H*-インドール-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	++++		++		269
136	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-メチルアセトアミド	++++		++		438
137	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(シアノメチル)アセトアミド	++++		+		1304

【０５４６】

【表３２－１８】

138	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	++++		+++		382
139	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	++++		+++		520
140	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5,6-ジフルオロ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	++++		++		783
141	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-イル)酢酸	++++		+		541
142	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)プロパン酸	++++		++		117
143	1-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸	++++		+		433
144	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン酸	++++		+		250

【０５４７】

【表３２－１９】

145	メチル 2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)アセテート	++++		+	476	
146	2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		++++	90	
147	(*R*)-2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+	132	
148	(*S*)-2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		++++	209	
149	エチル 2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)アセテート	++++		+	>944	
150	2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+++	171	
151	2-(1-(5-クロロ-2-(((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		++++	187	

【０５４８】

【表３２－２０】

152	(S)-2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+++		253
153	(R)-2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+		358
154	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5,6-ジフルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+++		430
155	2-(1-(5-クロロ-2-((2-メトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+		>111
156	2-(1-(5-クロロ-2-((6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		++++		29
157	2-(1-(5-クロロ-2-((2-エチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+++		176
158	2-(1-(5-クロロ-2-((2-イソプロピル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++		+++		192

【０５４９】

【表３２－２１】

159	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	++++	++++			
160	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸メタンスルホン酸	++++	++++			97
161	2-(3-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-1-イル)酢酸	++++	++			510
162	2-(3-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-1-イル)酢酸	++++	+			415
163	1-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	++++	+			456
164	2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-7-フェニル-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6-カルボニトリル	++++	++			306
165	2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-7-フェニル-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6-カルボン酸	++++	+			421
166	2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-7-メチル-9-フェニル-7,9-ジヒドロ-8*H*-プリン-8-オン	+++	+			N.D.

【０５５０】

【表３２－２２】

167	2-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-4-カルボン酸	++++		+		995
168	2-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-4-カルボン酸	++++		+		737
169	2-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-4-カルボン酸	++++		+		1482
170	*N*-(5-クロロ-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	+++		+		77
171	2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-8-フェニルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン	++++		+		121
172	(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)キナゾリン-7-イル)ジメチルホスフィンオキシド	+++				

N.D.: 決定されず

B*: 試験は第１の試験施設で行なわれた。　N*: 試験は第２の試験施設で行なわれた。

【０５５１】

【表３３－１】

表2

実施例	化合物構造	IL-2 最大倍応答	EC2x (nM)	EC50 (nM)
1	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド	<2	N.A.	N.A.
2	*N*-(5-クロロ-4-(1*H*-インドール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.
3	*N*-(4-(1*H*-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	++	+++
4	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+++	+++
8	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*,*N*-ジメチル-1*H*-インドール-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
9	*N*-(4-(1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	++	+++
10	*N*-(4-(1*H*-インドール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.
11	*N*-(5-クロロ-4-(3-フルオロ-1*H*-インドール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.
13	*N*-(5-クロロ-4-(5-クロロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+
14	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.

【０５５２】

【表３３－２】

15	6-クロロ-*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+	+
16	*N*-(5-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+++
18	*N*-(5-クロロ-4-(6-クロロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+++
19	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-アミン	>2	+++	+++
20	*N*-(5-クロロ-4-(5-フルオロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+++	+++
21	*N*-(5-クロロ-4-(6-フルオロインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+++	+++
22	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-イソプロピル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+++	++
23	*N*-(5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+++
24	*N*-(5-クロロ-4-(1*H*-インダゾール-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	++
25	*N*-(5-クロロ-4-(3,3-ジメチルインドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+++	++
27	2-(7-((5-クロロ-4-(インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)-6-メトキシ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)-イル)エタン-1-オール	>2	+	+

【０５５３】

【表３３－３】

29	*N*-(5-クロロ-4-(2,3-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*b*]ピリジン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-アミン	<2	N.A.	++
32	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	>2	+++	+++
33	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
34	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
35	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-カルボン酸	>2	+	++
36	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(7-フェニル-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.
37	6-メトキシ-2-メチル-*N*-(7-(ピリジン-2-イル)-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+++
81	*N*-(5-クロロ-4-(3-(メチルスルホニル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+++	++
83	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-スルホンアミド	<2	N.A.	+++
84	*N*-(5-クロロ-4-(スピロ[シクロプロパン-1,3'-インドリン]-1'-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	++
86	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド	>2	+	+++

【０５５４】

【表３３－４】

87	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-イル)メタノール	<2	N.A.	+++
88	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド	<2	N.A.	++
90	*N*-(5-クロロ-4-(5-((ジフルオロメチル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+
91	*N*-(5-クロロ-4-(6-((ジフルオロメチル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.
92	*N*-(5-クロロ-4-(4-((ジフルオロメチル)インドリン-1-イル)ピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	N.A.
93	3-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)オキセタン-3-オール	<2	N.A.	N.A.
96	(*R*)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	>2	+++	+++
97	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-メチルインドリン-3-カルボキサミド	>2	++	+++
98	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*-(メチルスルホニル)インドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
99	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボニトリル	<2	N.A.	N.A.
100	*N*-(4-(3-(2*H*-テトラゾール-5-イル)インドリン-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	>2	+	+

【０５５５】

【表３３－５】

101	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-ヒドロキシインドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
102	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-ヒドロキシ-N-メチルインドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
103	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-N-メトキシインドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
104	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロインドリン-3-カルボン酸	>2	+++	+++
105	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロインドリン-3-カルボン酸	>2	+++	++++
107	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-メトキシインドリン-3-カルボン酸	<2	N.A.	N.A.
108	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-4-メトキシインドリン-3-カルボン酸	<2	N.A.	+
109	1-(5-フルオロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	>2	++	+++
110	1-(5-シアノ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	<2	N.A.	N.A.
112	メチル 1-(5-(ジフルオロメチル)-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボキシレート	<2	N.A.	N.A.
113	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸	<2	N.A.	+

【０５５６】

【表３３－６】

115	メチル 1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボキシレート	≧2	+++	+++
116	メチル 1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボキシレート	≧2	++	++
118	(*R*)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	<2	N.A.	+
119	(*S*)-1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	≧2	++++	++++
120	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
121	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-カルボニトリル	<2	N.A.	N.A.
122	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-*N*,3-ジメチルインドリン-3-カルボキサミド	<2	N.A.	N.A.
123	(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)メタノール	<2	N.A.	+++
125	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	≧2	++++	++++
126	1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-カルボン酸	≧2	++++	++++
128	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-イル)酢酸	≧2	+++	+++

【０５５７】

【表３３－７】

129	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	≧2	+++	+++
130	イソプロピル 2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセテート	<2	N.A.	N.A.
133	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセトアミド	<2	N.A.	+
134	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)アセトニトリル	<2	N.A.	+
135	*N*-(4-(3-((2*H*-テトラゾール-5-イル)メチル)-1*H*-インドール-1-イル)-5-クロロピリミジン-2-イル)-6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン	<2	N.A.	+
136	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-メチルアセトアミド	<2	N.A.	++
137	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)-*N*-(シアノメチル)アセトアミド	<2	N.A.	++
138	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	≧2	+++	+++
139	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	≧2	++++	++++
140	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5,6-ジフルオロ-1*H*-インドール-3-イル)酢酸	≧2	+++	+++
141	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-イル)酢酸	≧2	++	+

【０５５８】

【表３３－８】

142	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-3-イル)プロパン酸	<2	N.A.	+++
145	メチル 2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)アセテート	<2	N.A.	N.A.
146	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
147	(*R*)-2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	<2	N.A.	++
148	(*S*)-2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
149	エチル 2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)アセテート	<2	N.A.	N.A.
150	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
151	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
152	(*S*)-2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
153	(*R*)-2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-6-フルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	+++	+++
154	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-5,6-ジフルオロ-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++

【０５５９】

【表３３－９】

156	2-(1-(5-クロロ-2-((6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
157	2-(1-(5-クロロ-2-((2-エチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
158	2-(1-(5-クロロ-2-((2-イソプロピル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
159	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチルイソインドリン-5-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸	>2	++++	++++
160	2-(1-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-3-メチルインドリン-3-イル)酢酸メタンスルホン酸	>2	++++	++++
161	2-(3-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1*H*-インドール-1-イル)酢酸	>2	+	+
162	2-(3-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-1-イル)酢酸	<2	N.A.	N.A.
163	1-(2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)インドリン-3-カルボン酸	>2	+	+
164	2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)-7-フェニル-7*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-6-カルボニトリル	<2	N.A.	++++
167	2-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-4-カルボン酸	>2	+++	++

【０５６０】

【表３３－１０】

169	2-(5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-4-カルボン酸	≥2	++	+

N.A.: 該当なし

表１および２において、IC50、EC2x およびEC50 値は、100nM 以下の値は「++++」と、「++++」より高いが 500nM 以下の値は「+++」と、「+++」より高いが１μM以下の値は「++」と、１μMより大きい値は「+」として、それぞれ示されている。

【０５６１】

Ｂ．合成実施例

機器の説明

ＮＭＲスペクトルは、４００ＭＨｚ（^{1}Ｈ）、３７６ＭＨｚ（^{19}Ｆ）または７５ＭＨｚ（^{13}Ｃ）で作動するＶａｒｉａｎ　Ｍｅｒｃｕｒｙ分光計で測定した。試料に使用される溶媒は、各化合物について実験手順に明示している。化学シフトは百万分率（ｐｐｍ、δ単位）で表現される。カップリング定数はヘルツ（Ｈｚ）の単位である。分裂パターンは見かけ上の多重度を示し、ｓ（一重項）、ｄ（二重項）、ｔ（三重項）、ｑ（四重項）、ｑｕｉｎｔ（五重項）、ｍ（多重項）、ｂｒ（幅広）として表される。

【０５６２】
以下のシステムをＬＣＭＳに使用した：Ａｇｉｌｅｎｔ ６１２０（Ｂｉｎａｒｙ Ｇｒａｄｉｅｎｔ Ｍｏｄｕｌｅポンプ）、ＸＢｒｉｄｇｅ分析カラムC_{18}、５μｍ、４．６×５０ｍｍ、２５℃、注入体積５μＬ、２ｍＬ／分、以下のタイミングに従う０．１％酢酸アンモニウム水溶液中アセトニトリルの勾配：

【０５６３】
【表３４】

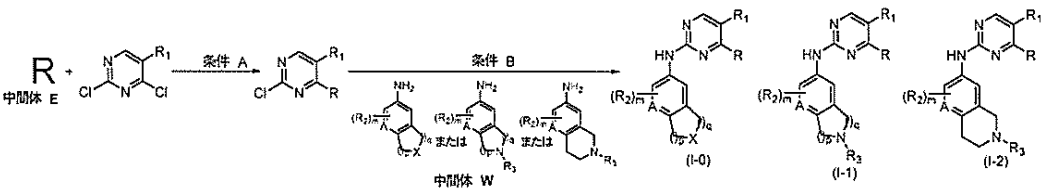
時間 (分)	アセトニトリル (%)	0.1%酢酸アンモニウム水溶液 (%)
0.50	5	95
4.50	95	5
6.00	95	5

【０５６４】
実験手順：全ての反応は、特に指定しない限り、乾燥窒素の雰囲気下で行った。ＴＬＣプレートは紫外光で可視化した。フラッシュクロマトグラフィーは、ガラス製カラムを使用するシリカゲル（４０～６０μｍ）上でのカラムクロマトグラフィーを指す。あるいは、自動化クロマトグラフィーは、２２０または２５４ｎｍにおける紫外検出でＢｉｏｔａｇｅ ＳＰ１またはＢｉｏｔａｇｅ Ｉｓｏｌｅｒａシステムを使用しておよびＢｉｏｔａｇｅ順相または逆相シリカカートリッジを使用して実行した。適切な実験手順下で更なる詳細を見ることができる。

【０５６５】
一般的方法および調製
それらの一般式（Ｉ－０）、（Ｉ－１）、（Ｉ－２）、（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩ－１）、（ＩＩ－２）または（ＩＩ－２’）を含む化合物、中間体および特定の実施例を、本明細書で記載される合成方法により調製した。実験手順において、温度、溶液の濃度、溶媒の体積、マイクロ波条件の適用、反応時間またはそれらの組合せ等の反応条件の変更は本発明の一部として認識され、具体的に記述される酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒等の他、代替の好適な酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒等を使用でき、本発明の範囲内に含まれる。全ての可能な幾何異性体、立体異性体、塩形態は、本発明の範囲内と認識される。

【０５６６】
ピリミジン化合物の一般的スキームおよび合成手順：

【０５６７】
【化４９】



【０５６８】
条件Ａ１：中間体Ｅ（または市販品の試薬）（１．０当量）のＤＭＦ中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、１．２当量）を加え、混合物を０℃で３０分間撹拌した。上記反応混合物に０℃で５－R_1置換２，４－ジクロロピリミジン（１．０～１．３当量）を加え、次いで得られた混合物を室温で１時間撹拌し、０℃に冷却し、氷－

H_2Oを用いてクエンチした。粗生成物を精製して、４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジンを得た。

【０５６９】

条件Ａ２：５－R_1置換２，４－ジクロロピリミジン（１．０～１．５当量）のＤＭＦ中溶液に、炭酸カリウム（２．０当量）および中間体Ｅ（または市販品の試薬）（１．０当量）を加えた。混合物を８０℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、H_2Oで希釈し、ＥＡで抽出した。粗生成物を精製して、４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジンを得た。

【０５７０】

条件Ａ３：中間体Ｅ（または市販品の試薬）（１．０当量）のｎ－ブタノール中溶液に、５－R_1置換２，４－ジクロロピリミジン（１．０～１．５当量）およびＤＩＰＥＡ（１．０～２．０当量）を順次加えた。反応混合物を１００℃で１８時間撹拌し、水で希釈し、ＥＡで抽出した。粗生成物を精製して、４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジンを得た。

【０５７１】

条件Ｂ１：中間体Ｗ（１．０～１．４当量）の２－メトキシエタノール中溶液に、４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジン（１．０当量）およびＨＣｌのＥｔＯＨ中溶液（３．０当量）を加えた。得られた混合物を１２０℃で２０時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび／または分取ＨＰＬＣで精製した。

【０５７２】

条件Ｂ２：４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジン（１．０当量）および中間体Ｗ（１～１．３当量）のイソプロパノール中溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０～３．０当量）を加えた。混合物をN_2下１００℃で２０時間撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ約８に塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび／または分取ＨＰＬＣにより精製した。

【０５７３】

条件Ｂ３：４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジン（１．０当量）および中間体Ｗ（１～１．３当量）のイソプロパノール中溶液に、ＴｓＯＨ・H_2O（１．０～１．２当量）を加えた。混合物を１００℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ約８に塩基性化し、ＤＣＭで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび／または分取ＨＰＬＣにより精製した。

【０５７４】

条件Ｂ４：４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジン（１．０当量）のジオキサン中溶液に、中間体Ｗ（１．０～１．２当量）、$Pd_2(dba)_3$（０．２当量）、キサントホス（０．２当量）および炭酸カリウム（２．０当量）を加えた。混合物をN_2下１００℃で１２時間撹拌し、室温に冷却し、濾過した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーおよび／または分取ＨＰＬＣで精製した。

【０５７５】

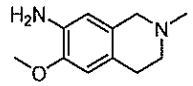
特定の実施例に応じて、４－Ｒおよび５－R_1置換２－Ｃｌ－ピリミジンは条件ＡおよびＢの間で転化が進み、条件Ｂの後に更に転化した。

中間体

中間体Ｗ１

【０５７６】

【化５０】

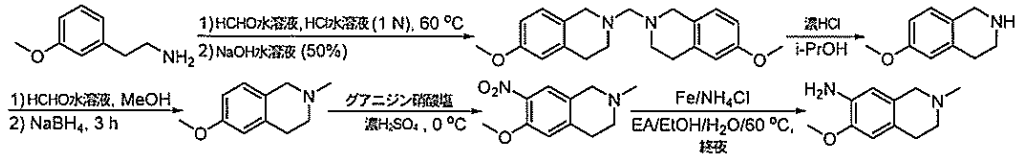


【０５７７】

６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０５７８】

【化５１】



【０５７９】

ステップ１：２－（３－メトキシフェニル）エタンアミン（２０．０ｇ、１３２．２７ｍｍｏｌ、１９．２３ｍＬ）のＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１９２ｍＬ、１９２ｍｍｏｌ）中混合物に、ホルムアルデヒドの水溶液（３７重量％、４１．６４ｇ、５２９．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌し、０℃に冷却し、５０％ＮａＯＨ水溶液（１７．４４ｇ、２１８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下添加することにより塩基性化した。得られた混合物を室温で終夜撹拌し、濾過した。濾液を濃縮して、ビス（６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メタンを白色の固体として得た（２３ｇ、収率１００％）。

【０５８０】

ステップ２：ビス（６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）メタン（２８ｇ、８２．７３ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（２００ｍＬ）中懸濁液に、０℃で濃ＨＣｌ（１５．２０ｇ、１８２．０１ｍｍｏｌ、１５．３ｍＬ）を滴下添加し、混合物を室温で１８時間撹拌した。ＭＴＢＥ（７０ｍＬ）を上記混合物に加え、懸濁液を室温で更に４時間撹拌した。濾過した後、ケーキをＭＴＢＥ／ｉ－ＰｒＯＨの混合物（１００ｍＬ、１／１ｖ／ｖ）で洗浄し、乾燥して、６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を白色の固体として得、これをＤＣＭ（３００ｍＬ）に懸濁した。混合物に飽和$NaHCO_3$水溶液（５００ｍＬ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。分離した後、水性層をＤＣＭ（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮して、６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを黄色の油状物として得た（１０ｇ、収率７５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５８１】

ステップ３：６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．６３ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中溶液に、室温でホルムアルデヒド水溶液（３７％ｗ／ｗ、４．８ｇ、５９．９２ｍｍｏｌ、１．６７ｍＬ）を加えた。混合物を室温で１５分間撹拌し、０℃に冷却し、これに$NaBH_4$（１．１３ｇ、２９．９６ｍｍｏｌ）を一部ずつ加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、氷水（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ×５）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－

テトラヒドロイソキノリンを黄色の油状物として得た（１．７ｇ、収率９６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８２】

ステップ４：予め冷却した（０℃）濃硫酸の溶液（４ｍＬ）に、０℃で６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２ｇ、１１．２８ｍｍｏｌ）およびグアニジン硝酸塩（１．１７ｇ、９．５９ｍｍｏｌ）を順次加えた。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌し、氷水（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＮａＯＨ水溶液（４Ｎ）でｐＨ１０～１１に塩基性化し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ１００％ｖ／ｖ、ＰＥ／ＥＡ＝１／１ｖ／ｖ、ＥＡ１００％ｖ／ｖ、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）で精製して、６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを黄色の固体として得た（０．９ｇ、収率３６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８３】

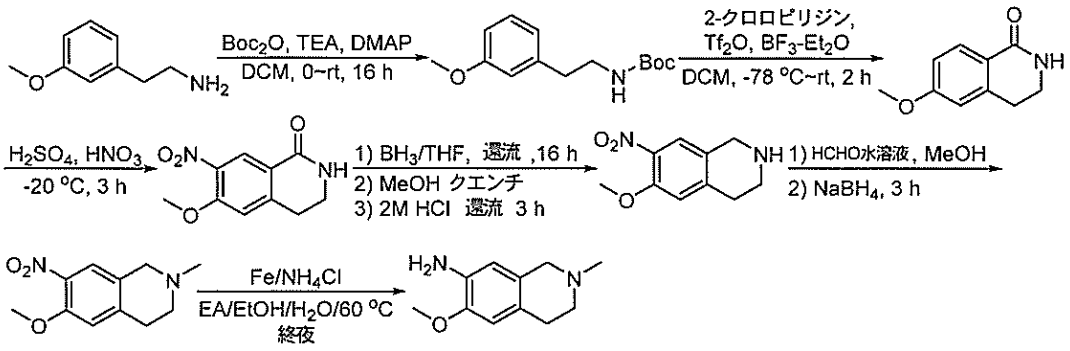
ステップ５：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（－ｔｅｔｒｏｈｙｄｒｏｉｓｏｑｕｉｎｏｌｉｎｅ）（４．２ｇ、１４．４０ｍｍｏｌ）のＥＡ（３２ｍＬ）、H_2O（１６ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１４４ｍＬ）中溶液に、Ｆｅ粉（５．５ｇ、９３．９９ｍｍｏｌ）および塩化アンモニア（７９３．９６ｍｇ、１３．０８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で４８時間撹拌し、室温に冷却し、濾過した。ケーキをメタノール（３０ｍＬ×３）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１から１０／１ｖ／ｖ）で精製して、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン塩酸塩を黄色の固体として得た（４．５ｇ、収率１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８４】

代替合成方法：

【０５８５】

【化５２】



【０５８６】

ステップ１：トリエチルアミン（１３．３８ｇ、１３２．２７ｍｍｏｌ、１８．４４ｍＬ）、２－（３－メトキシフェニル）エタンアミン（１０ｇ、６６．１３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（８０７．９６ｍｇ、６．６１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１００ｍＬ）中溶液に、０℃でBoc_2O（１５．８８ｇ、７２．７５ｍｍｏｌ、１６．７０ｍＬ）をゆっくり加えた。次いで混合物を室温で１６時間撹拌し、氷水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュ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、ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシフェネチル）カルバメート（１４．６ｇ、収率７９．０６％、純度９０％）

を無色液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$。

【０５８７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３－メトキシフェネチル）カルバメート（７ｇ、２７．８５ｍｍｏｌ）および２－クロロピリジン（４．７４ｇ、４１．７８ｍｍｏｌ、３．９２ｍＬ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍＬ）中溶液に、－７８℃でＴｆ$_2$Ｏ（８．６４ｇ、３０．６４ｍｍｏｌ、５．１５ｍＬ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）中溶液を加えた。２０分後、ＢＨ$_3$・Ｅｔ$_2$Ｏ（１９．７７ｇ、１３９．２６ｍｍｏｌ）を上記溶液に滴下添加した。次いで反応混合物を室温に加温し、２時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液を用いて注意深くクエンチした。得られた混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル／メタノール＝５／１／０から１０／１０／１）で精製して、６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３．４ｇ、収率６８．８９％）を灰白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８８】

ステップ３：６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３．８ｇ、２１．４４ｍｍｏｌ、９．６２ｍＬ）の濃Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（５０ｍＬ）中溶液に、－２０℃でＨＮＯ$_3$（２．１６ｇ、２２．２９ｍｍｏｌ、純度６５％）を滴下添加した。混合物を－２０℃～－２５℃で３時間撹拌し、氷水（３００ｍＬ）中に注ぎ入れた。水性層をジクロロメタン（３×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を真空で濃縮し、残渣をフラッシュ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／メタノール＝１０／１／０～１０／１０／１）で精製して、６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２．０２ｇ、収率４０．７８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５８９】

ステップ４：６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２．０２ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液に、１Ｍ　ＢＨ$_3$／ＴＨＦ（４５．４６ｍｍｏｌ、４５．５ｍＬ）を加えた。混合物を還流下で２０時間撹拌し、メタノール（３０ｍＬ）を用いて注意深くクエンチした。得られた溶液を真空で濃縮した。残渣を２Ｎ　ＨＣｌ（５０ｍＬ）中８０℃で３時間加熱し、冷却し、水酸化アンモニウム水溶液で塩基性化し、ジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．８９ｇ、収率１００．００％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９０】

ステップ５：６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．８９ｇ、９．０８ｍｍｏｌ、９．６２ｍＬ）のメタノール（３０ｍＬ）中溶液に、室温でホルムアルデヒド（１．６４ｇ、５４．４６ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で１５分間撹拌し、０℃に冷却した。次いでＮａＢＨ$_4$（１．０３ｇ、２７．２３ｍｍｏｌ）を上記混合物に一部ずつ加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、氷水（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）で精製して、６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．４ｇ、収率６９．４０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９１】

ステップ６：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．３ｇ、５．８５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）、Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に、Ｆｅ（２．１９ｇ、３９．１９ｍｍｏｌ）およ

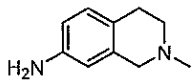
び塩化アンモニア（２８４．７４ｍｇ、５．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、濾過した。ケーキをメタノール（３０ｍＬ×３）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１から１０／１ｖ／ｖ）で精製して、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン塩酸塩を黄色の固体として得た（０．８５ｇ、収率７５．６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９２】

中間体Ｗ２

【０５９３】

【化５３】

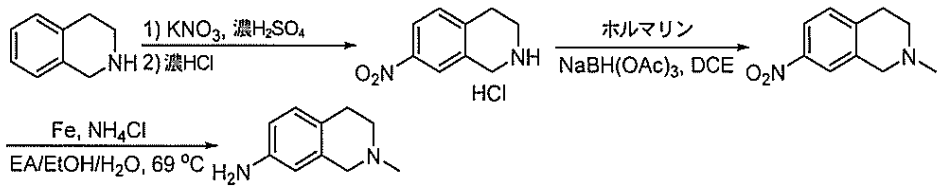


【０５９４】

２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０５９５】

【化５４】



【０５９６】

ステップ１：１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（４．８ｇ、３６．０４ｍｍｏｌ）の濃硫酸（２０ｍＬ）中氷冷溶液に、５℃未満の温度を維持しながら、硝酸カリウム（４．０１ｇ、４７．２１ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、氷（１００ｇ）中に注ぎ入れ、ＮＨ$_{3}$・Ｈ$_{2}$ＯでｐＨ約９に調整し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をメタノール中で結晶化して、７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩を黄色の固体として得た（４．２ｇ、収率５４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／：１７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９７】

ステップ２：７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン塩酸塩（５．０ｇ、２３．２９ｍｍｏｌ）の乾燥１，２－ジクロロエタン（２００ｍＬ）中撹拌混合物に、ホルマリン（３７％ホルムアルデヒド水溶液、２．０ｍＬ、２５．８６ｍｍｏｌ）を、続いてトリアセトキシホウ水素化物（１９．８１ｇ、１０４．８２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で４時間激しく撹拌し、濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（４００ｍＬ）を用いてゆっくりクエンチし、３０分間撹拌した。混合物をＥＡ（１００ｍＬ×４）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを茶褐色の固体として得た（３．８ｇ、収率８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／：１９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５９８】

ステップ３：２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（

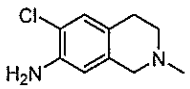
３．８ｇ、１９．７７ｍｍｏｌ）、Ｆｅ（５．５２ｇ、９８．８５ｍｍｏｌ）、NH_4Cl（１５．８６ｇ、２９６．５４ｍｍｏｌ）のＥＡ（１０ｍＬ）、ＥｔＯＨ（１００ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）中懸濁液を、７０℃で２４時間激しく撹拌した。濾過した後、ケーキをＥＡ／ＥｔＯＨの混合溶媒（１００ｍＬ、１０／１、ｖ／ｖ）で洗浄し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中ＭｅＯＨ、０％ｖ／ｖから２５％ｖ／ｖ）で精製して、２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（１．８４ｇ、収率５７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５９９】

中間体Ｗ３

【０６００】

【化５５】

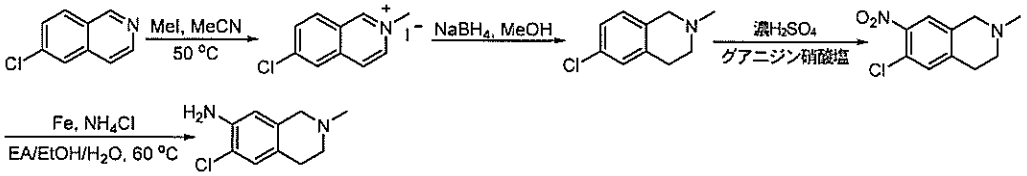


【０６０１】

６－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０６０２】

【化５６】



【０６０３】

ステップ１：６－クロロイソキノリン（２．０ｇ、１２．２２ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中溶液に、室温でＭｅＩ（５．２１ｇ、３６．６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を密封管中５０℃で２日間撹拌した。室温に冷却した後、固体を濾取し、乾燥して、６－クロロ－２－メチルイソキノリン－２－イウムヨージドを黄色の固体として得た（３．２ｇ、収率８６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８［Ｍ］$^+$。

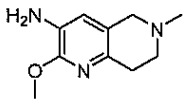
【０６０４】

ステップ２：６－クロロ－２－メチルイソキノリン－２－イウムヨージド（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）中溶液に、０℃で$NaBH_4$（１２７．０６ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を一部ずつ加えた。混合物を室温で３時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ約９に調整し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）で精製して、６－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを黄色の固体として得た（９０ｍｇ、収率４４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

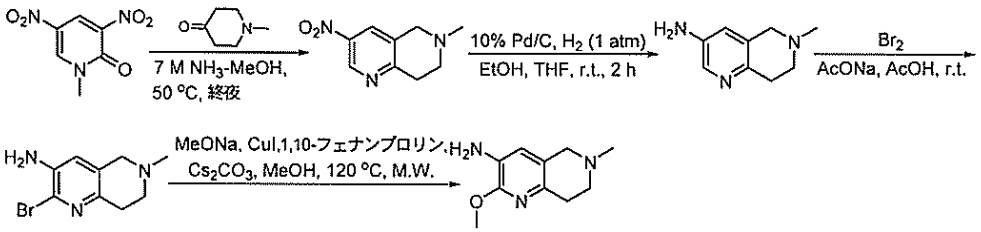
【０６０５】

ステップ３および４：６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの代わりに６－クロロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する、中間体Ｗ１のステップ４および５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６０６】
中間体Ｗ４
【０６０７】
【化５７】



【０６０８】
２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン
【０６０９】
【化５８】



【０６１０】
ステップ１：１－メチル－３，５－ジニトロ－ピリジン－２－オン（４．５ｇ、２２．６０ｍｍｏｌ）および１－メチルピペリジン－４－オン（２．８１ｇ、２４．８６ｍｍｏｌ）のＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ（７Ｎ、５０ｍＬ）中溶液を、密封管中５０℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）との間で分配した。層を分離し、水性層をＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、６－メチル－３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジンを赤色の固体として得た（２．８４ｇ、収率６５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６１１】
ステップ２：６－メチル－３－ニトロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－１，６－ナフチリジン（１．３ｇ、６．７３ｍｍｏｌ）のエタノール（３５ｍＬ）およびＴＨＦ（３５ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（８１７．２０ｍｇ）を加え、混合物をＨ$_2$（１ａｔｍ）下２時間撹拌した。濾過した後、ケーキをＥｔＯＨ（５ｍＬ×２）で洗浄し、濾液を濃縮して、６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミンを黄色の固体として得た（１．１ｇ、収率１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０６１２】
ステップ３：６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（１．２ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＮａ（１．２１ｇ、１４．７０ｍｍｏｌ）の酢酸（２５ｍＬ）中溶液に、室温で臭素（１．１７ｇ、７．３５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）および水（３０ｍＬ）に希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$でｐＨ約９にゆっくり調整した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）で精製して、２－ブロモ－６－メチル－５，

６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミンを黄色の固体として得た（５７０ｍｇ、３２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４２［Ｍ＋Ｈ］。

【０６１３】

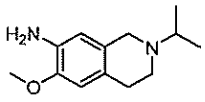
ステップ４：２－ブロモ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（２５０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６７２．８６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＮａ（８３．６７ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中混合物に、ＣｕＩ（１９．６７ｍｇ、１０３．２６ｕｍｏｌ）および１，１０－フェナントロリン一水和物（４０．９４ｍｇ、２０６．５１ｕｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2により保護されたマイクロ波条件下１２０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１、ｖ／ｖ）で精製して、２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミンを黄色の固体として得た（７４ｍｇ、収率３７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１４】

中間体Ｗ５

【０６１５】

【化５９】

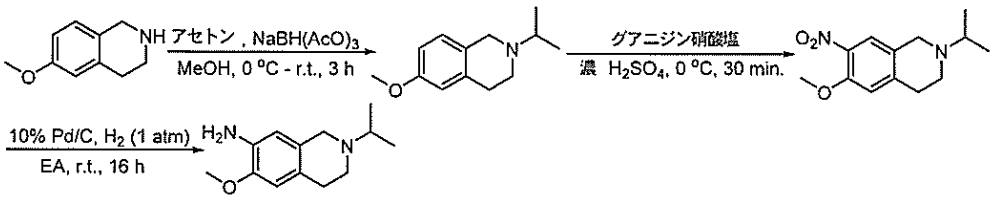


【０６１６】

２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０６１７】

【化６０】



【０６１８】

ステップ１：６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（３４０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中混合物に、室温でアセトン（７２５．９３ｍｇ、１２．５０ｍｍｏｌ、９１７．７４ｕＬ）を滴下添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。次いでＮａＢＨ（ＡｃＯ）$_3$（６．２５ｍｍｏｌ）を０℃で上記混合物に一部ずつ加え、得られた混合物を室温で３時間撹拌し、０℃で飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）で精製して、２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを白色の固体として得た（１５０ｍｇ、収率３５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６１９】

ステップ２：６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

の代わりに２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する、中間体Ｗ１のステップ４と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２０】

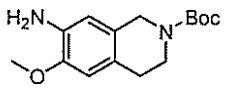
ステップ３：２－イソプロピル－６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２００ｍｇ、７９９．０６ｕｍｏｌ）および炭素担持１０％パラジウム（３０ｍｇ、７９９．０６ｕｍｏｌ）のＥＡ（６ｍＬ）中混合物を、H_2（１ａｔｍ）下室温で１６時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）で精製して、２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを白色の固体として得た（５０ｍｇ、収率２８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２１】

中間体Ｗ６

【０６２２】

【化６１】

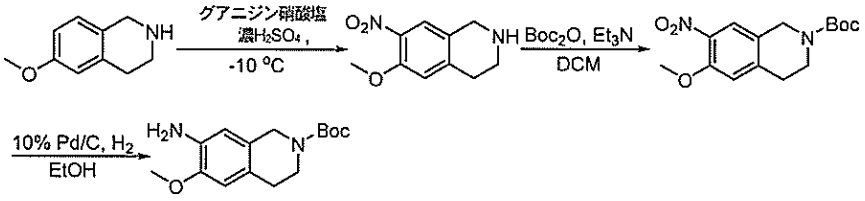


【０６２３】

ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０６２４】

【化６２】



【０６２５】

ステップ１：濃H_2SO_4（５ｍＬ）の冷却溶液に、－１０℃で６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．０ｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を加えた。グアニジン硝酸塩（７５８ｍｇ、６．１３ｍｍｏｌ）を－１０℃で上記混合物に一部ずつ加えた。混合物を－１０℃で３０分間撹拌し、冷水（２０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ＮａＯＨ水溶液（４Ｎ）でｐＨ約８に調整し、ＥＡ（４０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ１００％ｖ／ｖ、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）で精製して、６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを黄色の固体として得た（２００ｍｇ、収率１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６２６】

ステップ２：６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１００ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、Boc_2O（１５７ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）およ

びＥｔ$_3$Ｎ（９７ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物を、室温で４時間撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ１００％ｖ／ｖ、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレートを黄色の油状物として得た（１５０ｍｇ、収率１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０９［Ｍ－１００＋１］$^+$。

【０６２７】

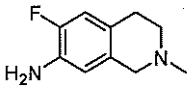
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）中混合物を、Ｈ$_2$（１ａｔｍ）下室温で１６時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレートを黄色の固体として得た（１１０ｍｇ、収率８１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２３［Ｍ－５５］$^+$。

【０６２８】

中間体Ｗ７

【０６２９】

【化６３】

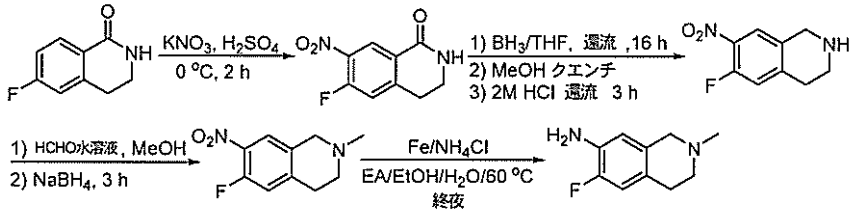


【０６３０】

６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０６３１】

【化６４】



【０６３２】

ステップ１：６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（９００ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）のＨ$_2$ＳＯ$_4$（９ｍＬ）中溶液に、０℃で硝酸カリウム（５７８．４７ｍｇ、５．７２ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。得られた混合物を０℃で２時間撹拌し、氷水中に注ぎ入れた。白色の固体が沈殿し、濾取し、真空乾固して、６－フルオロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（１．０４ｇ、収率８６％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

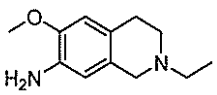
【０６３３】

ステップ２および３および４：６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンの代わりに６－フルオロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンを使用する、中間体Ｗ１の代替合成方法のステップ４および５および６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

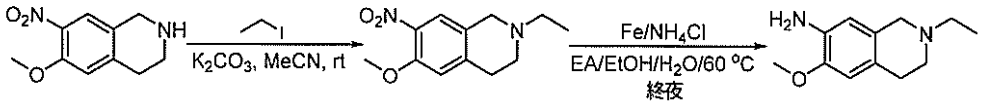
【０６３４】

中間体Ｗ８

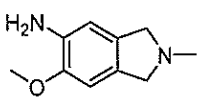
【０６３５】
【化６５】



【０６３６】
２－エチル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
【０６３７】
【化６６】

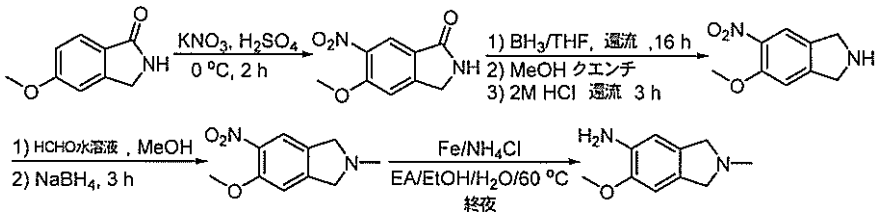


【０６３８】
ステップ１：６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（３００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）のＣＨ３ＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、ヨードエタン（２２４．７２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１１５．８３ｕＬ）およびＫ２ＣＯ３（７９６．５２ｍｇ、５．７６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２０℃で１６時間撹拌し、酢酸エチル（１００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）との間で分配した。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（水酸化アンモニウム水溶液を含むジクロロメタン中０～２０％メタノール）により精製して、２－エチル－６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１３６ｍｇ、収率４０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６３９】
ステップ２：２－メチル－６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの代わりに２－エチル－６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する、中間体Ｗ１の代替合成方法のステップ６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０６４０】
中間体Ｗ９
【０６４１】
【化６７】



【０６４２】
６－メトキシ－２－メチルイソインドリン－５－アミン
【０６４３】

【化６８】



【０６４４】

ステップ１：６－フルオロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オンの代わりに５－メトキシイソインドリン－１－オンを使用する、中間体Ｗ７のステップ１と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４５】

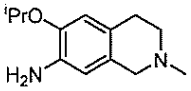
ステップ２および３および４：６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オンの代わりに５－メトキシ－６－ニトロイソインドリン－１－オンを使用する、中間体Ｗ１の代替合成方法のステップ４および５および６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６４６】

中間体Ｗ１０

【０６４７】

【化６９】

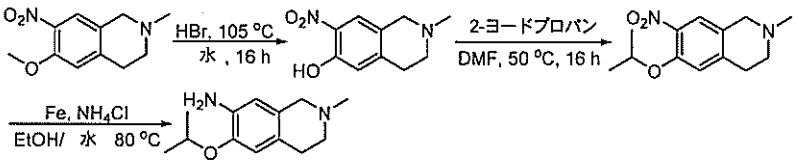


【０６４８】

６－イソプロポキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０６４９】

【化７０】



【０６５０】

ステップ１：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５０ｍｇ、２２４．９８ｕｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中溶液に、１Ｍ臭化水素（１ｍＬ）を加えた。混合物を還流下で１６時間撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ８に塩基性化し、ジクロロメタン／メタノール（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製の２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－オール（４６．８４ｍｇ、収率９０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５１】

ステップ２：２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－オール（２３０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）および２－ヨードプロパン（１８７．７８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１１０．４６ｕＬ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（２２９．００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、ブライン（１０ｍＬ）で希釈した。水性相を分離し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：１０～５０％）により精製して、６－イソプロポキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２４０ｍｇ、収率８７％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５２】

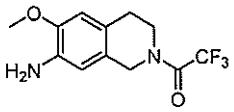
ステップ３：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン５－メトキシ－６－ニトロイソインドリン－１－オンの代わりに６－イソプロポキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する、中間体Ｗ１の代替合成方法のステップ６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５３】

中間体Ｗ１１

【０６５４】

【化７１】

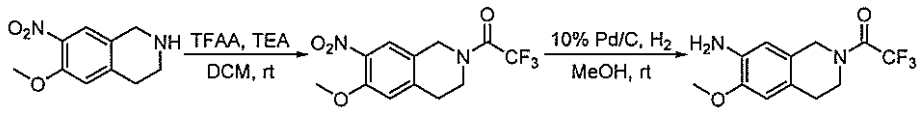


【０６５５】

１－（７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【０６５６】

【化７２】



【０６５７】

ステップ１：６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（９０８ｍｇ、４．１４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でトリエチルアミン（８３８．４３ｍｇ、８．２９ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ）を加え、続いてトリフルオロ酢酸無水物（１．０４ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、７００．７８ｕＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液でｐＨ８に塩基性化し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製の２，２，２－トリフルオロ－１－（６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オンを黄色の固体として得た（１．２６ｇ、収率９５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６５８】

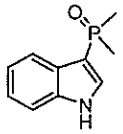
ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－１－（６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オン（１．３３ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）および炭素担持１０％パラジウム（４００ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中混合物を、H_2雰囲気下２５℃で１６時間撹拌し、セライトに通して濾過した。ケーキをメタノール（３０ｍＬ×３）で洗浄し、濾液を真空で濃縮して、１－（７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オンを薄黄色の固体として得た（１．１４ｇ、収率９５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６５９】

中間体Ｅ１

【０６６０】

【化７３】

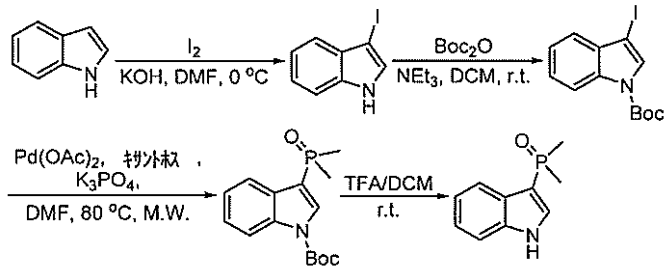


【０６６１】

（１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０６６２】

【化７４】



【０６６３】

ステップ１：１Ｈ－インドール（２．３４ｇ、１９．９７ｍｍｏｌ）およびＫＯＨ（１．３４ｇ、２３．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４０ｍＬ）中混合物に、０℃でI_2（５．０８ｇ、１９．９７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。得られた混合物を０℃で３０分間撹拌し、冷水（２００ｍＬ）で希釈し、更に３０分間撹拌した。固体を濾取し、H_2O（３０ｍＬ×３）で洗浄し、真空乾固して、３－ヨード－１Ｈ－インドールを黄色の固体として得た（２．５８ｇ、収率５３％）。

【０６６４】

ステップ２：３－ヨード－１Ｈ－インドール（２．４ｇ、９．８７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中溶液に、トリエチルアミン（３．００ｇ、４．１３ｍＬ、２９．６２ｍｍｏｌ）、Boc_2O（４．３１ｇ、１９．７５ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（１２０．６４ｍｇ、０．９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２０／１、ｖ／ｖ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨード－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを茶褐色の油状物として得た（４．６ｇ、収率１００％）。

【０６６５】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードインドール－１－カルボキシレート（１．０ｇ、２．９１ｍｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（２５０．１９ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６５．４２ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１６８．６１ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（６８０．４０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中混合物を、Ｎ$_2$により保護されたマイクロ波条件下８０℃で５時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ１００％ｖ／ｖ、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１ｖ／ｖ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジメチルホスホリル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを茶褐色の油状物として得た（１ｇ、収率１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６６】

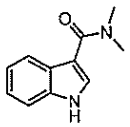
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（ジメチルホスホリル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１．０ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１、ｖ／ｖ）で精製して、（１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（４６０ｍｇ、収率７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６６７】

中間体Ｅ２

【０６６８】

【化７５】

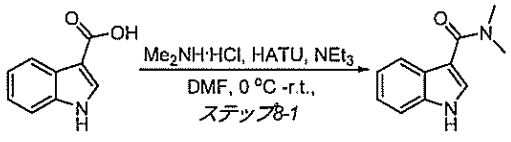


【０６６９】

Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド

【０６７０】

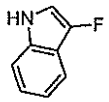
【化７６】



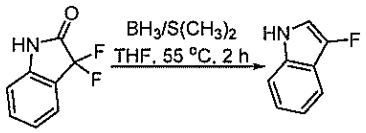
【０６７１】

１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（１．０ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（４．７２ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）およびジメチルアミン塩酸塩（１．０１ｇ、１２．４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でトリエチルアミン（２．５１ｇ、３．４６ｍＬ、２４．８２ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を室温で１４時間撹拌し、Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×５）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミドを白色の固体として得た（６５０ｍｇ、収率５６％）。ＬＣ－ＳＭ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８９［Ｍ＋

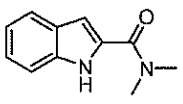
Ｈ］＋。
【０６７２】
中間体Ｅ３
【０６７３】
【化７７】



【０６７４】
３－フルオロ－１Ｈ－インドール
【０６７５】
【化７８】

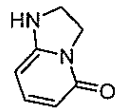


【０６７６】
ステップ１：３，３－ジフルオロインドリン－２－オン（３００ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＢＨ３／Ｓ（ＣＨ３）２（２Ｍ）（６．２１ｍｍｏｌ、３ｍＬ）を滴下添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、０℃で１０％クエン酸水溶液を用いてクエンチし、水で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、有機相をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、３－フルオロ－１Ｈ－インドール（２２０ｍｇ、収率９１．７８％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３６．１［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０６７７】
中間体Ｅ４
【０６７８】
【化７９】



【０６７９】
Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド
１Ｈ－インドール－３－カルボン酸の代わりに１Ｈ－インドール－２－カルボン酸を使用する、中間体Ｅ２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８９［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０６８０】
中間体Ｅ５
【０６８１】

【化８０】

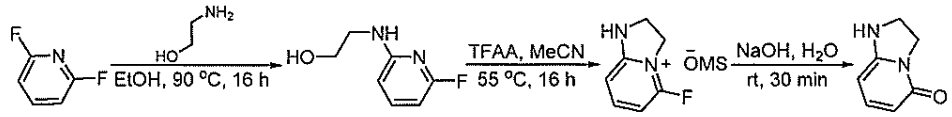


【０６８２】

２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５（１Ｈ）－オン

【０６８３】

【化８１】



【０６８４】

ステップ１：２，６－ジフルオロピリジン（２．３ｇ、１９．９９ｍｍｏｌ、１．８１ｍＬ）および２－アミノエタノール（１２．２１ｇ、１９９．８６ｍｍｏｌ、１２．０９ｍＬ）のエタノール（４０ｍＬ）中混合物を、９０℃で１６時間撹拌し、水（５０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル１００％）で精製して、２－（（６－フルオロピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール（３ｇ、収率９３．２４％、純度９７％）を無色液体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８５】

ステップ２：２－（（６－フルオロピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール（５００ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）および（２，２，２－トリフルオロアセチル）２，２，２－トリフルオロアセテート（１．６８ｇ、８．００ｍｍｏｌ、１．１３ｍＬ）のＭｅＣＮ（１ｍＬ）中混合物を、密封管中５５℃で１６時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣を精製せずに次のステップに使用した。

【０６８６】

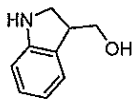
ステップ３：一部の粗製の５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－４－イウム（５００ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）を、水２３６．１８ｕＬ中のＮａＯＨ（５０３．０５ｍｇ、１２．５８ｍｍｏｌ）を含む水（２５ｍＬ）に溶解した。混合物を室温で３０時間撹拌し、濃ＨＣｌで中和し、真空で濃縮した。得られた固体をＤＣＭに懸濁し、セライトのパッドに通して濾過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。合わせた有機相を真空で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）で精製して、２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５（１Ｈ）－オン（１００ｍｇ、収率１０．２２％、純度５０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６８７】

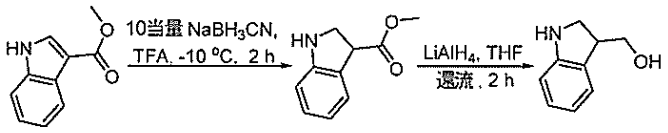
中間体Ｅ６

【０６８８】

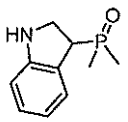
【化８２】



【０６８９】
インドリン－３－イルメタノール
【０６９０】
【化８３】

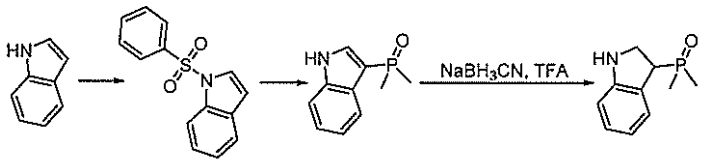


【０６９１】
ステップ１：メチル１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（１．７５ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（３０ｍＬ）中溶液に、ＮａＢＨ３ＣＮ（６．２８ｇ、９９．９０ｍｍｏｌ）を－１０℃で一部ずつ加えた。次いで混合物を同一温度で更に１時間撹拌し、ＮａＯＨ水溶液（１０％、１００ｍＬ）を用いてクエンチした。得られた混合物をジクロロメタン（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ２ＳＯ４で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、メチルインドリン－３－カルボキシレート（０．５４ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、純度５０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０６９２】
ステップ２：メチルインドリン－３－カルボキシレート（０．２ｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液を、ＴＨＦ中１．０Ｍ ＬｉＡｌＨ４（９４．２４ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）で処理し、還流下で２時間撹拌した。混合物をメタノール（１０ｍＬ）を注意深く加えることによりクエンチした。得られた溶液を真空で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０～１０％）により精製して、インドリン－３－イルメタノールを無色の油状物として得た（９０ｍｇ、収率５３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５０［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０６９３】
中間体Ｅ７
【０６９４】
【化８４】



【０６９５】
インドリン－３－イルジメチルホスフィンオキシド
【０６９６】

【化８５】



【０６９７】

ステップ１：インドール（２ｇ、１７．０７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（８１９．４０ｍｇ、２０．４９ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、ベンゼンスルホニルクロリド（３．６２ｇ、２０．４９ｍｍｏｌ）を上記混合物に加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌し、０℃に冷却し、氷水（１００ｍＬ）を用いてクエンチした。混合物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝９／１）により精製して、１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドールを無色の油状物として得た（３．８ｇ、収率８７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９８】

ステップ２：１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（５００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）および$AgNO_3$（３３０．３４ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ）のCH_3CN（３０ｍＬ）中混合物を、N_2雰囲気下室温で２時間撹拌し、続いてジメチルホスフィンオキシド（４５５．００ｍｇ、５．８３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で１６時間撹拌し、シリカゲルに通して濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、（１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシドを黄色の油状物として得た（１５０ｍｇ、収率１３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９９】

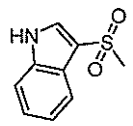
ステップ３：（１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド（１７５ｍｇ、９０５．８８ｕｍｏｌ）のＴＦＡ（５ｍＬ）中溶液に、－５℃で$NaBH_3CN$（５７０．７１ｍｇ、９．０６ｍｍｏｌ）を数回に分けて加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、２Ｎ　ＮａＯＨ溶液でｐＨ９～１０に調整し、ジクロロメタン／メタノール（１０／１）で希釈した。水性相をジクロロメタン／メタノール（１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、インドリン－３－イルジメチルホスフィンオキシドを無色の油状物として得た（４０ｍｇ、収率１４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７００】

中間体Ｅ８

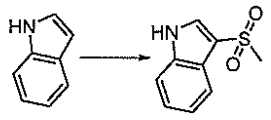
【０７０１】

【化８６】

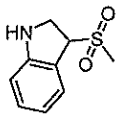


【０７０２】

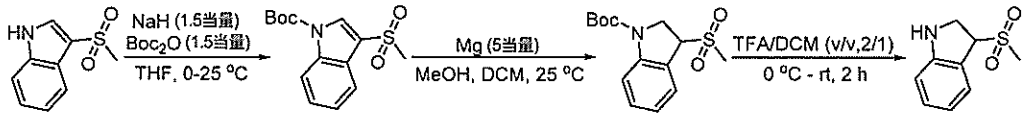
３－（メチルスルホニル）－１Ｈ－インドール
【０７０３】
【化８７】



【０７０４】
インドール（１ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、カリウム２－メチルプロパン－２－オレート（１．０５ｇ、９．３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で３０分間撹拌し、続いてトリエチルボラン（９２０．１５ｍｇ、９．３９ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（１．０８ｇ、９．３９ｍｍｏｌ、７２６．７７ｕＬ）を順次加えた。反応混合物を－１５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（５０ｍＬ）を用いてクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）により精製して、３－メチルスルホニル－１Ｈ－インドールを薄黄色の固体として得た（８１０ｍｇ、収率４６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７０５】
中間体Ｅ９
【０７０６】
【化８８】



【０７０７】
３－（メチルスルホニル）インドリン
【０７０８】
【化８９】



【０７０９】
ステップ１：３－メチルスルホニル－１Ｈ－インドール（５４６ｍｇ、２．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（１７２ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いてBoc_2O（９３４ｍｇ、４．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィーカラム（ＰＥ／ＥＡ＝５／１）に通して精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルスルホニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを黄色の固体として得た（５３０ｍｇ、収率６４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６

［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１０】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルスルホニル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５３０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１４ｍＬ）およびメタノール（５２ｍＬ）中撹拌溶液に、マグネシウム（２０７．ｍｇ、８．５２ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（６０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％から２０％酢酸エチルで溶出）に通して精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルスルホニル）インドリン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、収率４９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１１】

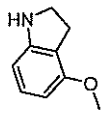
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（メチルスルホニル）インドリン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）中溶液に、０℃で２，２，２－トリフルオロ酢酸（２ｍＬ）を加えた。得られた溶液を２５℃で２時間撹拌し、真空で濃縮して、粗製の３－（メチルスルホニル）インドリンを得、これを更には精製せずに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１２】

中間体Ｅ１０

【０７１３】

【化９０】

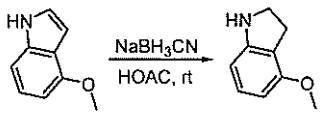


【０７１４】

４－メトキシインドリン

【０７１５】

【化９１】



【０７１６】

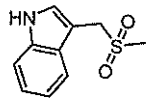
４－メトキシ－１Ｈ－インドール（５００ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）のＡｃＯＨ（５ｍＬ）中溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８９５．００ｍｇ、１３．５９ｍｍｏｌ）を１０分かけて一部ずつ加えた。混合物を室温で３０分間撹拌し、水（４０ｍＬ）で希釈し、真空で濃縮した。残渣を酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製の４－メトキシインドリン（５００ｍｇ、収率７９％）を得、これを更には精製せずに直ちに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１７】

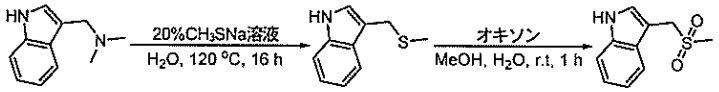
中間体Ｅ１１

【０７１８】

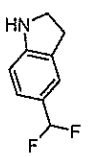
【化９２】



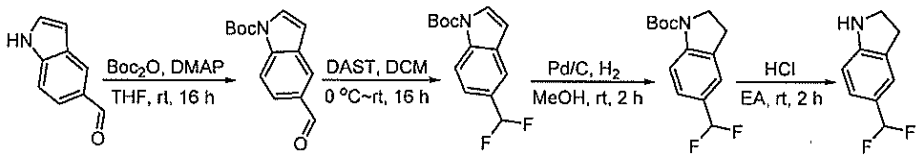
【０７１９】
３－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－インドール
【０７２０】
【化９３】



【０７２１】
ステップ１：１－（１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１ｇ、５．７４ｍｍｏｌ）の水（１５ｍＬ）中懸濁液に、水中２０％ナトリウムメタンチオレート（４０２．２５ｍｇ、５．７４ｍｍｏｌ、５ｍＬ）を加えた。反応混合物を１０５℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、クロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を０．５Ｍ　ＨＣｌ水溶液（４０ｍＬ）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製して、３－（（メチルチオ）メチル）－１Ｈ－インドールを白色の固体として得た（５９４ｍｇ、収率５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７２２】
ステップ２：３－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－インドール。３－（（メチルチオ）メチル）－１Ｈ－インドール（２５０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）のメタノール（０．５ｍＬ）中溶液に、オキソン（９０４．９０ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ８に塩基性化し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製して、３－（メチルスルホニルメチル）－１Ｈ－インドールを白色の固体として得た（１３９ｍｇ、収率４７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７２３】
中間体Ｅ１２
【０７２４】
【化９４】

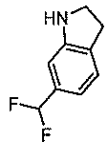


【０７２５】
５－（ジフルオロメチル）インドリン
【０７２６】
【化９５】



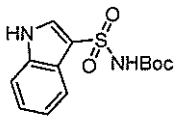
【０７２７】
ステップ１：ＤＭＡＰ（８９６．５０ｍｇ、７．３４ｍｍｏｌ），１Ｈ－インドール－５－カルバルデヒド（９８６．３０ｍｇ、６．７９ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（１．６３ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中混合物を、室温で１６時間撹拌し、水１０ｍＬを加えることによりクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル５－ホルミル－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１．４ｇ、収率８４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７２８】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル５－ホルミル－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮ－エチル－Ｎ－（トリフルオロ－スルファニル）エタンアミン（１．６４ｇ、１０．１９ｍｍｏｌ、１．３５ｍＬ）を加えた。次いで混合物を室温で１６時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ８に塩基性化し、ジクロロメタン（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ、１／９）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを白色の固体として得た（３３６ｍｇ、収率６２％）。
【０７２９】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、７４８．３０ｕｍｏｌ）およびパラジウム（７９．６３ｍｇ、７４８．３０ｕｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中混合物を、N_2雰囲気下２５℃で１時間撹拌し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製のｔｅｒｔ－ブチル５－（ジフルオロメチル）インドリン－１－カルボキシレートを黄色の油状物として得た（２００ｍｇ、収率９９％）。
【０７３０】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル５－（ジフルオロメチル）インドリン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、７４２．７０ｕｍｏｌ）のＨＣｌ－ＥＡ（５６８．６７ｍｇ、１５．６０ｍｍｏｌ、７１０．８４ｕＬ）中溶液を、０℃で２時間撹拌し、真空で濃縮して、５－（ジフルオロメチル）インドリンを白色の固体として得た（１２６．５９ｍｇ、収率８１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３１】
中間体Ｅ１３
【０７３２】

【化９６】



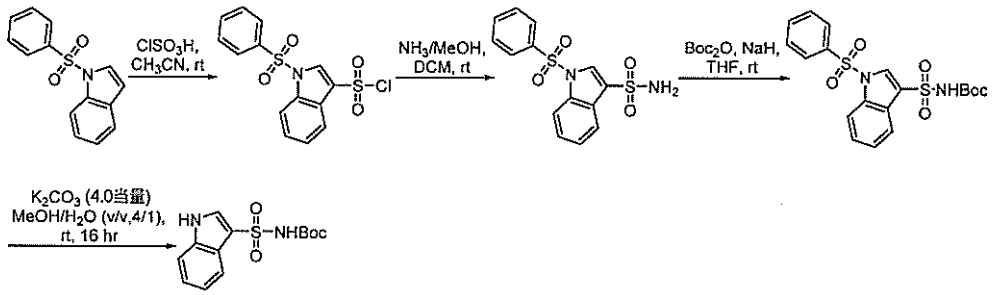
【０７３３】
６－（ジフルオロメチル）インドリン
１Ｈ－インドール－５－カルバルデヒドの代わりに１Ｈ－インドール－６－カルバルデヒドを使用する、中間体Ｅ１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３４】
中間体Ｅ１４
【０７３５】
【化９７】

【０７３６】
４－（ジフルオロメチル）インドリン塩酸塩
１Ｈ－インドール－５－カルバルデヒドの代わりに１Ｈ－インドール－４－カルバルデヒドを使用する、中間体Ｅ１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０７３７】
中間体Ｅ１５
【０７３８】
【化９８】



【０７３９】
ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）カルバメート
【０７４０】

【化９９】



【０７４１】

ステップ１：１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（１ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）の無水ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でクロロスルホン酸（１．３６ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、７７６．３３ｕＬ）を注意深く加えた。次いで反応混合物を室温に４時間かけて加温し、終夜撹拌し、氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ジクロロメタン（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ×２）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－スルホニルクロリドを白色の固体として得た（８６８ｍｇ、収率６３％）。

【０７４２】

ステップ２：１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－スルホニルクロリド（８００ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１６ｍＬ）中溶液に、０℃でＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ（９６０．００ｍｇ、５６．４７ｍｍｏｌ、８ｍＬ）をゆっくり加えた。次いで混合物を室温で終夜撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１Ｍ　ＨＣｌ（２０ｍＬ）、水（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－スルホンアミドを白色の固体として得た（６３９ｍｇ、収率８４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０７４３】

ステップ３：１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－スルホンアミド（１．０３ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（６１２ｍｇ、１５．３１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％分散）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いてＢｏｃ$_2$Ｏ（２．６７ｇ、１２．２５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１６時間撹拌し、氷水中に注ぎ入れた。２相を分離し、水性相をジクロロメタン／メタノール（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝９／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）カルバメート（４３８ｍｇ、収率３１％）を灰白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$。

【０７４４】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）スルホニル）カルバメート（４３８ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（５５３．９０ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ）のメタノール（８ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中混合物を、室温で終夜撹拌し、酢酸でｐＨ５に酸性化し、分離した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー（Ｈ$_2$Ｏ／メタノール）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（（１Ｈ－インドール－３－

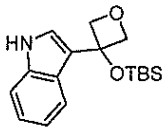
イル）スルホニル）カルバメートを白色の固体として得た（２００ｍｇ、収率６７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１９［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７４５】

中間体Ｅ１６

【０７４６】

【化１００】

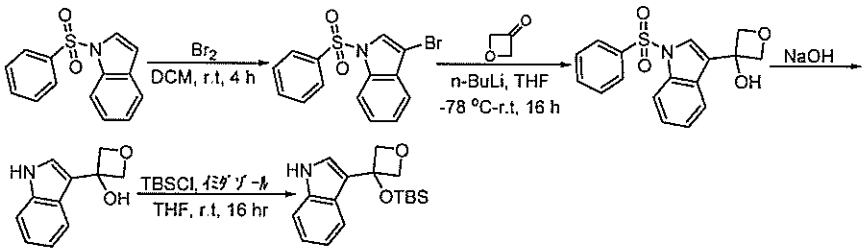


【０７４７】

３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インドール

【０７４８】

【化１０１】



【０７４９】

ステップ１：１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（２ｇ、７．３８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６０ｍＬ）中溶液に、臭素（１．１８ｇ、７．３８ｍｍｏｌ、３７８．２３ｕＬ）を滴下添加した。次いで赤色反応混合物を２５℃で４．５時間撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、分離した。有機層を飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）、水（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水$MgSO_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、３－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドールを白色の固体として得た（１．５ｇ、収率５７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５０】

ステップ２：３－ブロモ－１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール（２００ｍｇ、０．５９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、－７８℃で２．５Ｍブチルリチウム（０．３６ｍＬ、０．８９２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、続いて－７８℃でオキセタン－３－オン（８５．７４ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、７６．５５ｕＬ）を加えた。－７８℃で３０分後、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）中に注ぎ入れ、分離した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、３－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）オキセタン－３－オールを薄黄色の固体として得た（１１０ｍｇ、収率５３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５１】

ステップ３：３－（１－（フェニルスルホニル）－１Ｈ－インドール－３－イル）オキセタン－３－オール（３８３ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）の２Ｍ　ＮａＯＨ溶液（５ｍＬ）とメタノール（５ｍＬ）との混合溶媒中溶液を、８５℃で１６時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、分離した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０％～１００％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、３－（１Ｈ－インドール－３－イル）オキセタン－３－オールを薄黄色の固体として得た（１８２ｍｇ、収率７９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５２】

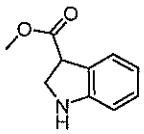
ステップ４：３－（１Ｈ－インドール－３－イル）オキセタン－３－オール（６００ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中溶液に、０℃でｔｅｒｔ－ブチルクロロジメチルシラン（１．１４ｇ、７．５３ｍｍｏｌ、１．４０ｍＬ）およびイミダゾール（６１５．２５ｍｇ、９．０４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ８に塩基性化し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０％～１００％ＥＡ／ＰＥ）に通して精製して、３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インドールを薄黄色の固体として得た（８９０ｍｇ、収率９２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５３】

中間体Ｅ１７

【０７５４】

【化１０２】

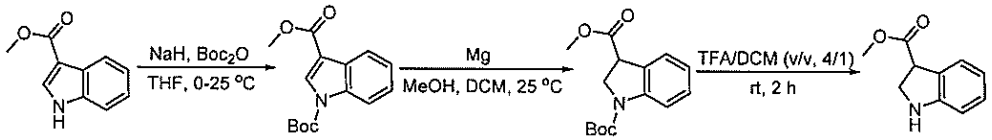


【０７５５】

メチルインドリン－３－カルボキシレート

【０７５６】

【化１０３】



【０７５７】

ステップ１：メチル１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（５ｇ、２８．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（１．７１ｇ、４２．８１ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）をゆっくり加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いてBoc_2O（９．３４ｇ、４２．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）を用いてクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５

／１）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル１Ｈ－インドール－１，３－ジカルボキシレートを黄色の固体として得た（５．３ｇ、収率６４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７５８】

ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル１Ｈ－インドール－１，３－ジカルボキシレート（２ｇ、６．９０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６０ｍＬ）およびメタノール（２１１ｍＬ）中撹拌溶液に、マグネシウム（８３８．７２ｍｇ、３４．５１ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：１０～２０％）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートを薄黄色の油状物として得た（１．１ｇ、収率５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$。

【０７５９】

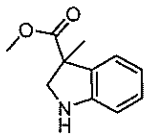
ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、トリフルオロ酢酸（１．２５ｍＬ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、メチルインドリン－３－カルボキシレート（３０８ｍｇ、収率９４％）を得、これを更には精製せずに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７６０】

中間体Ｅ１８

【０７６１】

【化１０４】

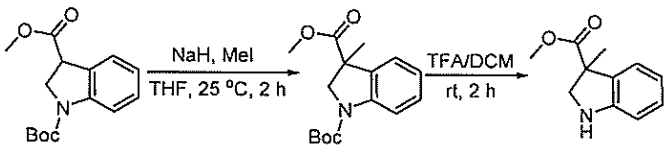


【０７６２】

メチル３－メチルインドリン－３－カルボキシレート

【０７６３】

【化１０５】



【０７６４】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（３２０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（４９１．３６ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中溶液に、２５℃で水素化ナトリウム（５０．７７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌し、ＥＡ（２００ｍＬ）で希釈し、次いで水（２０ｍＬ×３）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄

した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：１５％）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートを薄黄色の油状物として得た（２４４ｍｇ、収率７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３６［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$。

【０７６５】

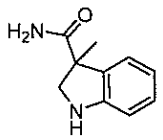
ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（２４０ｍｇ、０．８２４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（４ｍＬ）中溶液に、２５℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、真空で濃縮して、粗製のメチル３－メチルインドリン－３－カルボキシレートを得、更には精製しなかった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６６】

中間体Ｅ１９

【０７６７】

【化１０６】

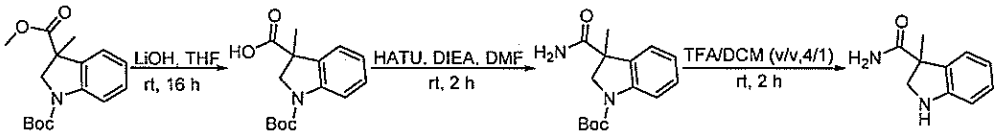


【０７６８】

３－メチルインドリン－３－カルボキサミド

【０７６９】

【化１０７】



【０７７０】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（５００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ水溶液（２Ｎ、５ｍＬ）を滴下添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、０℃で１Ｍ　ＨＣｌ溶液（１０ｍＬ）にてｐＨ約４に調整し、真空で濃縮した。残渣をＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－メチル－インドリン－３－カルボン酸（４５２ｍｇ）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７１】

ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－メチル－インドリン－３－カルボン酸（４５２ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、塩化アンモニウム（４１４．１ｍｇ、７．７４ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（６００．４ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７６５．４ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和塩化アンモニウム溶液（１５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラム

クロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－カルバモイル－３－メチル－インドリン－１－カルボキシレートを白色の固体として得た（４２０ｍｇ、収率９３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７２】

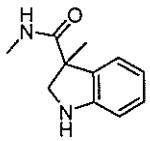
ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル３－カルバモイル－３－メチル－インドリン－１－カルボキシレートを使用する、中間体１８のステップ３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７３】

中間体Ｅ２０

【０７７４】

【化１０８】



【０７７５】

Ｎ，３－ジメチルインドリン－３－カルボキサミド

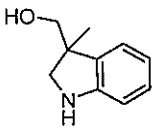
塩化アンモニウムの代わりにメチルアミン塩酸塩を使用する、中間体Ｅ１９のステップ２および３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７７６】

中間体Ｅ２１

【０７７７】

【化１０９】

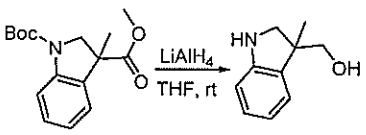


【０７７８】

（３－メチルインドリン－３－イル）メタノール

【０７７９】

【化１１０】



【０７８０】

１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（１５０ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、室温でＴＨＦ中１．０Ｍ　ＬｉＡｌＨ$_{4}$（１ｍＬ、１．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を還流下で２時間撹拌し、室温でメタノール（１０ｍＬ）を注意深く加えることによりクエンチし

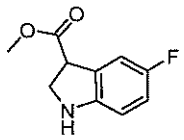
た。得られた混合物を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０～１０％）により精製して、（３－メチルインドリン－３－イル）メタノール（６０ｍｇ、収率７１％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８１】

中間体Ｅ２２

【０７８２】

【化１１１】

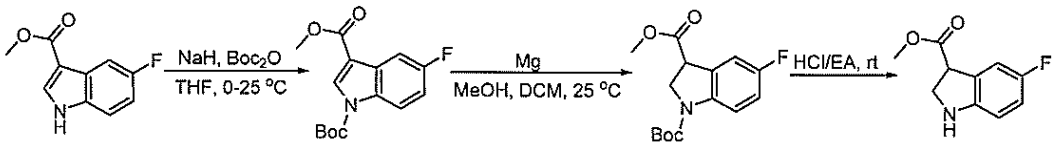


【０７８３】

メチル５－フルオロインドリン－３－カルボキシレート

【０７８４】

【化１１２】



【０７８５】

ステップ１および２：１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートの代わりに５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートを使用する、中間体Ｅ１７のステップ１および２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０７８６】

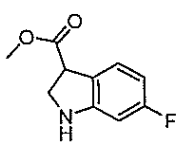
ステップ３：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－フルオロインドリン－１，３－ジカルボキシレート（１７６ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）のＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、３ｍＬ）中溶液を、室温で１時間撹拌し、真空で濃縮して、メチル５－フルオロインドリン－３－カルボキシレート（１１０ｍｇ、収率９４．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７８７】

中間体Ｅ２３

【０７８８】

【化１１３】

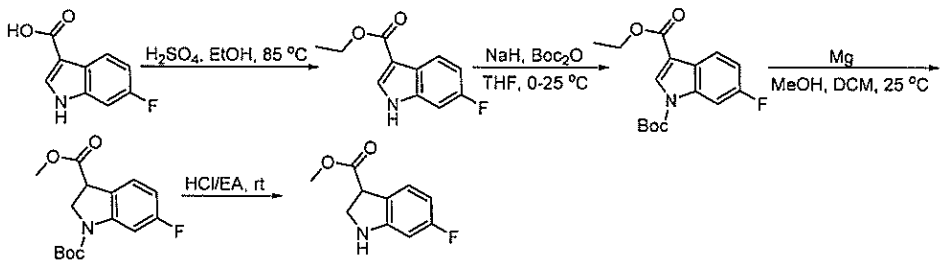


【０７８９】

メチル６－フルオロインドリン－３－カルボキシレート

【０７９０】

【化１１４】



【０７９１】

ステップ１：６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（６００ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ）のエタノール（５０ｍＬ）中溶液に、濃硫酸（０．１ｍＬ）を加えた。反応混合物を８５℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製して、エチル６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（６４６ｍｇ、収率９４．９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９２】

ステップ２および３：１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートの代わりにエチル６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートを使用する、中間体Ｅ１７のステップ１および２と同様の手順（ＭｅＯＨを用いるエステル交換反応）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９３】

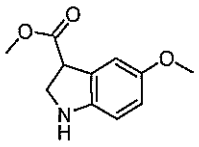
ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－フルオロインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりに１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル６－フルオロインドリン－１，３－ジカルボキシレートを使用する、中間体Ｅ２２のステップ３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９４】

中間体Ｅ２４

【０７９５】

【化１１５】



【０７９６】

メチル５－メトキシインドリン－３－カルボキシレート

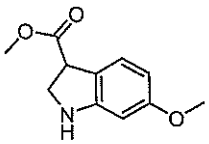
１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートの代わりに５－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートを使用する、中間体Ｅ１７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９７】

中間体Ｅ２５

【０７９８】

【化１１６】



【０７９９】

メチル６－メトキシインドリン－３－カルボキシレート

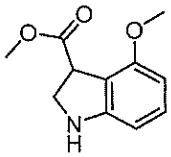
６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸の代わりに６－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸を使用する、中間体Ｅ２３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８００】

中間体Ｅ２６

【０８０１】

【化１１７】

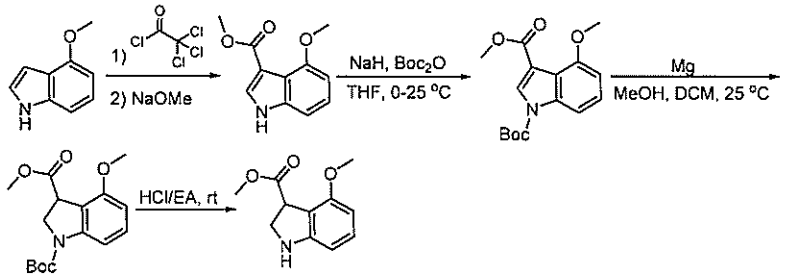


【０８０２】

メチル４－メトキシインドリン－３－カルボキシレート

【０８０３】

【化１１８】



【０８０４】

ステップ１：４－メトキシ－１Ｈ－インドール（１．４ｇ、９．５１ｍｍｏｌ）およびピリジン（３．７６ｇ、４７．５６ｍｍｏｌ、３．８５ｍＬ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２，２，２－トリクロロアセチルクロリド（８．６５ｇ、４７．５６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。０℃で１．５時間撹拌した後、混合物を真空で濃縮した。残渣をメタノール（２０ｍｌ）に溶解し、これをナトリウムメトキシド（１．５４ｇ、２８．５４ｍｍｏｌ、１．５９ｍＬ）のメタノール（５０ｍＬ）中撹拌懸濁液に２０分かけて加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、０℃に冷却し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝１％～１０％）により精製して、メチル４－メトキシ－１Ｈ－

インドール－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、収率３８％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０５】

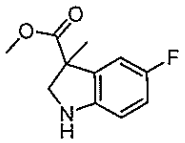
ステップ２および３および４：５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートの代わりにメチル４－メトキシ－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレートを使用する、中間体Ｅ２２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０６】

中間体Ｅ２７

【０８０７】

【化１１９】



【０８０８】

メチル５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート

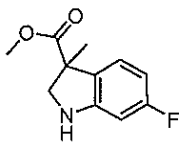
ステップ１において１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりに１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－フルオロインドリン－１，３－ジカルボキシレートを使用し、ステップ２において中間体２２のステップ３と同様のＨＣｌ／ＥＡ脱保護化条件下での、中間体Ｅ１８と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８０９】

中間体Ｅ２８

【０８１０】

【化１２０】



【０８１１】

メチル６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート

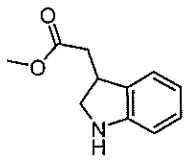
ステップ１において１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりに１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－フルオロインドリン－１，３－ジカルボキシレートを使用し、ステップ２において中間体２２のステップ３と同様のＨＣｌ／ＥＡ脱保護化条件下での、中間体Ｅ１８と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８１２】

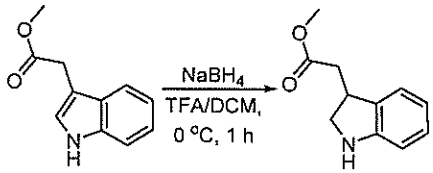
中間体Ｅ２９

【０８１３】

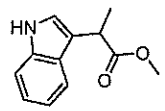
【化１２１】



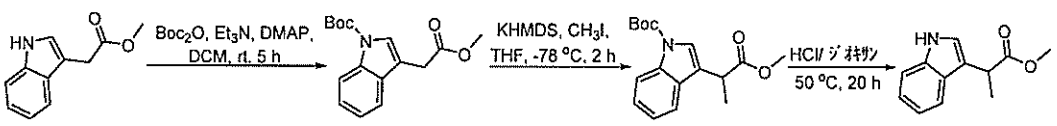
【０８１４】
メチル２－（インドリン－３－イル）アセテート
【０８１５】
【化１２２】



【０８１６】
メチル２－（１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート（５００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１６ｍＬ）およびＴＦＡ（３ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ホウ素ナトリウム（１９９．９５ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で２時間撹拌し、ＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチした。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、メチル２－インドリン－３－イルアセテートを茶褐色の油状物として得た（４７７ｍｇ、収率８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０８１７】
中間体Ｅ３０
【０８１８】
【化１２３】



【０８１９】
メチル２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート
【０８２０】
【化１２４】



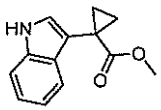
【０８２１】
ステップ１：メチル２－（１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート（１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下室温でトリエチルアミン（２．１４ｇ、２１．１４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（１２９．１３ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボネート（１．７３ｇ、７．９３ｍｍｏｌ）を加えた。５時間撹拌した後、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを薄黄色の油状物として得た（１．４６ｇ、収率９５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０７［Ｍ＋１８］$^+$。

【０８２２】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、N_2下－２０℃でＫＨＭＤＳ（２２７．５３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）を３０分かけて滴下添加した。次いで溶液を－７８℃で更に４０分間撹拌し、続いて－７８℃でヨードメタン（１４７．１８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。同一温度で１．５時間撹拌した後、反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、分離した。水性層をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－メトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た（１０５ｍｇ、収率３０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【０８２３】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－１－メチル－２－オキソ－エチル）インドール－１－カルボキシレート（５５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）の塩酸／ジオキサン（４Ｎ、１５ｍＬ）中溶液を、２５℃で４８時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（０．０１％ＴＦＡ／メタノール）により精製して、メチル２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（１１０ｍｇ、純度５１％）を無色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８２４】
中間体Ｅ３１

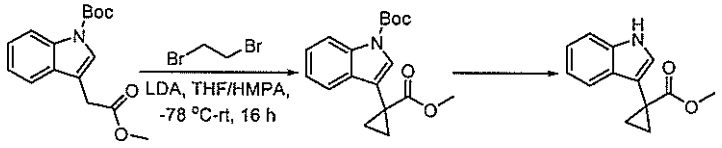
【０８２５】
【化１２５】



【０８２６】
メチル１－（１Ｈ－インドール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート

【０８２７】

【化１２６】



【０８２８】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）インドール－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．３４６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／ＨＭＰＡ（ｖ／ｖ、１０／１）（５．５ｍＬ）中溶液に、－７８℃でＬＤＡ（８１．５ｍｇ、０．７６０ｍｍｏｌ）を加え、続いて３０分後に１，２－ジブロモエタン（９７．４ｍｇ、０．５１８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応混合物を室温で終夜撹拌し、氷水を加えることによりクエンチし、分離した。水性相をジクロロメタン／メタノール（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／９）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－メトキシカルボニル）シクロプロピル－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを黄色の油状物として得た（１２０ｍｇ、収率７８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０８２９】

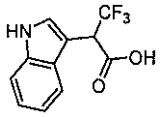
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－１－メチル－２－オキソ－エチル）インドール－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル３－（１－メトキシカルボニル）シクロプロピル－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートを使用する、中間体Ｅ３０のステップ３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３８［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

【０８３０】

中間体Ｅ３２

【０８３１】

【化１２７】

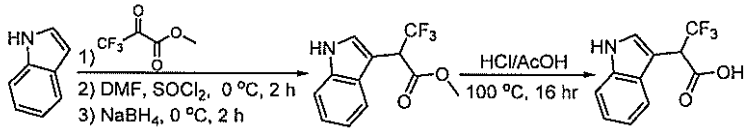


【０８３２】

３，３，３－トリフルオロ－２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸

【０８３３】

【化１２８】



【０８３４】

ステップ１：メチル３，３，３－トリフルオロ－２－オキソ－プロパノエート（４．６

８ｇ、２９．９６ｍｍｏｌ）に、激しく撹拌しながらインドール（１１７ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物は約１分で固化し、ＤＭＦ（４０ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却し、続いて$SOCl_2$（８．９１ｇ、７４．９１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。転化がＬＣＭＳにより終了したと観察されるまで、得られた混合物を同一温度で撹拌した。これに$NaBH_4$（３．４０ｇ、８９．８９ｍｍｏｌ）を少しずつゆっくり加えた。次いで混合物を０℃で３時間撹拌し、撹拌しながら飽和NH_4Cl水溶液１００ｍＬに注ぎ入れた。得られた固体を濾別し、濾液を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝０～２０％）により精製して、メチル３，３，３－トリフルオロ－２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエートを黄色の固体として得た（６．５ｇ、収率８４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３５】

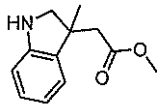
ステップ２：メチル３，３，３－トリフルオロ－２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパノエート（２．０ｇ、７．７８ｍｍｏｌ）の濃ＨＣｌ（１２ｍＬ）とＡｃＯＨ（６０ｍＬ）との混合溶媒中溶液を、激しく還流させながら１６時間撹拌し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（H_2O／ＭｅＯＨ＝１００／０～５０／５０）により精製して、３，３，３－トリフルオロ－２－（１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸を灰白色の粉体として得た（１ｇ、収率５０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３６】

中間体Ｅ３３

【０８３７】

【化１２９】

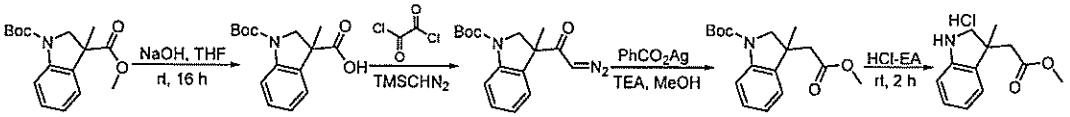


【０８３８】

メチル２－（３－メチルインドリン－３－イル）アセテート

【０８３９】

【化１３０】



【０８４０】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（７３０ｍｇ、２．５１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、水酸化ナトリウム（３．０１ｇ、７５．１７ｍｍｏｌ）の水（１．４１ｍＬ）中水溶液を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で酸性化し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製の１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－メチルインドリン－３－カルボン酸を黄色の油状物として得た（６２０ｍｇ、収率８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$。

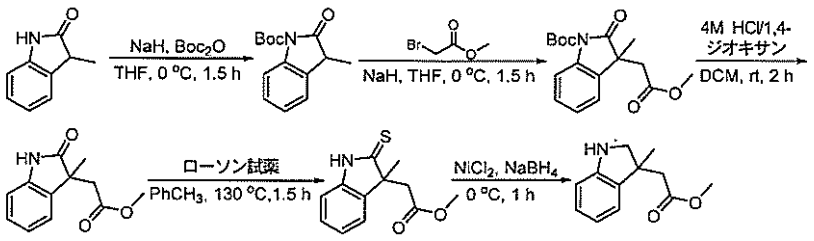
【０８４１】
ステップ２：１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－メチルインドリン－３－カルボン酸（６３０ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５ｍＬ）中混合物に、０℃で二塩化オキサリル（８６５．１ｍｇ、６．８２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（８．３ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣（６７０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（５．００ｍＬ）に溶解し、ジアゾメチル（トリメチル）シラン（２５８．７５ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）（ジエチルエーテル中２Ｍ溶液）を上記溶液にゆっくり加えた。反応混合物をN_2下２時間撹拌し、１０％クエン酸（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＤＣＭ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）との間で分配した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝０～１０％）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ジアゾアセチル）－３－メチルインドリン－１－カルボキシレートを黄色の油状物として得た（２００ｍｇ、収率５６％）。

【０８４２】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ジアゾアセチル）－３－メチルインドリン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６６４ｍｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中溶液に、安息香酸銀（７６．０ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2下室温で１．５時間撹拌し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝０～１５％）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－メチルインドリン－１－カルボキシレートを無色の油状物として得た（１００ｍｇ、収率４２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５０［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$。

【０８４３】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－メチルインドリン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ＥＡ（４Ｍ、１．５ｍＬ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中混合物を、室温で２時間撹拌し、真空で濃縮して、粗製のメチル２－（３－メチルインドリン－３－イル）アセテートを得、更には精製しなかった。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４４】
代替合成方法：

【０８４５】
【化１３１】



【０８４６】
ステップ１：３－メチルインドリン－２－オン（２０ｇ、１３５．８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２００ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（６．５２ｇ、１６３．０９ｍｍｏｌ、鉱油中６０％懸濁）を３０分かけて加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いてジ－ｔｅｒｔ－ブチルカルボネート（２９．０７ｇ、１３３．１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中溶液を滴下添加した。反応混合物を１時間撹拌し、飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水Ｎａ

$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝９／１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２－オキソインドリン－１－カルボキシレート（３０ｇ、収率７４％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－２－オキソインドリン－１－カルボキシレート（３０ｇ、１０３．１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３００ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（４．９５ｇ、１２３．７４ｍｍｏｌ、鉱油中６０％）を３０分かけて加えた。反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、続いてメチル２－ブロモアセテート（１８．９３ｇ、１２３．７４ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を１時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（１００ｍＬ）を用いてクエンチし、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝８／２）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－メチル－２－オキソインドリン－１－カルボキシレート（２８ｇ、収率８３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$。

【０８４８】

ステップ３：１，４－ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（３５ｍＬ）およびｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３－メチル－２－オキソインドリン－１－カルボキシレート（２８ｇ、８７．６８ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）中混合物を、室温で２時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）と飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（５０ｍＬ）との間で分配した。分離した水性層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、メチル２－（３－メチル－２－オキソインドリン－３－イル）アセテート（１７．６ｇ、収率８２％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８４９】

ステップ４：メチル２－（３－メチル－２－オキソインドリン－３－イル）アセテート（１５．６ｇ、７１．１６ｍｍｏｌ）およびローソン試薬（１４．７１ｇ、３６．３８ｍｍｏｌ）のトルエン（２２０ｍＬ）中混合物を、１３０℃で１．５時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝８０：２０）により精製して、メチル２－（３－メチル－２－チオキソインドリン－３－イル）アセテート（１５．５ｇ、収率７４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５０】

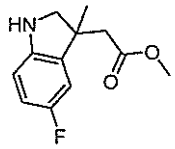
ステップ５：メチル２－（３－メチル－２－チオキソインドリン－３－イル）アセテート（９．５ｇ、４０．３７ｍｍｏｌ）および塩化ニッケル（１０．４６ｇ、８０．７５ｍｍｏｌ）の混合したＴＨＦ（７０ｍＬ）およびメタノール（７０ｍＬ）中混合物に、０℃でＮａＢＨ$_4$（９．１６ｇ、２４２．２４ｍｍｏｌ）を１時間かけて一部ずつ加えた。得られた混合物を１０分間撹拌し、セライトのパッドに通して濾過した。固体のケーキをＭｅＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空で濃縮した。残渣をＥＡ（２００ｍＬ）に溶解し、水（６０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：メタノール＝９５：５）により精製して、メチル２－（３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（６．５ｇ、収率７５％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５１】

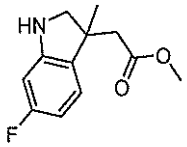
中間体Ｅ３４

【０８５２】

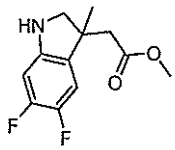
【化１３２】



【０８５３】
メチル２－（５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート
１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりに１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－フルオロ－３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートを使用する、中間体Ｅ３３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８５４】
中間体Ｅ３５
【０８５５】
【化１３３】

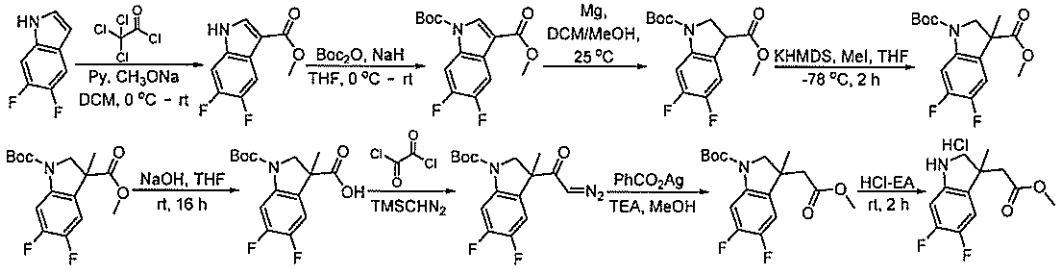


【０８５６】
メチル２－（６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート
１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりに１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル６－フルオロ－３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートを使用する、中間体Ｅ３３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８５７】
中間体Ｅ３６
【０８５８】
【化１３４】



【０８５９】
メチル２－（５，６－ジフルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート
【０８６０】

【化１３５】



【０８６１】

ステップ１および２および３：４－メトキシ－１Ｈ－インドールの代わりに５，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドールを使用する、中間体Ｅ２６のステップ１および２および３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$。

【０８６２】

ステップ４：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５，６－ジフルオロインドリン－１，３－ジカルボキシレート（９１０ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（６０ｍＬ）中溶液に、－７８℃でヨードメタン（４９４．７ｍｇ、３．４９ｍｍｏｌ）を２０分かけて加え、$Ｎ_{2}$の保護下－７８℃で１Ｍ　ＫＨＭＤＳ（３．２ｍＬ）を４５分かけて加えた。反応混合物を－７８℃で２時間撹拌し、飽和$ＮＨ_{4}Ｃｌ$水溶液（５０ｍＬ）を用いてクエンチし、分離した。水性層をＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０～２０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５，６－ジフルオロ－３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートを無色の油状物として得た（８１０ｍｇ、収率８２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７２［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$。

【０８６３】

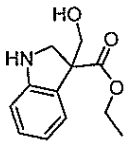
ステップ５および６および７および８：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートの代わりに１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－フルオロ－３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレートを使用する、中間体Ｅ３３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６４】

中間体Ｅ３７

【０８６５】

【化１３６】

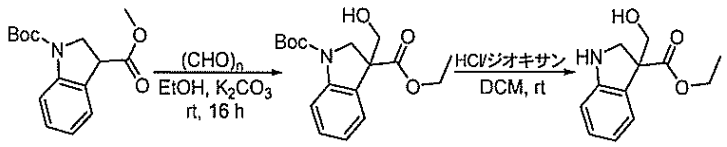


【０８６６】

エチル３－（ヒドロキシメチル）インドリン－３－カルボキシレート

【０８６７】

【化１３７】



【０８６８】

ステップ１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のエタノール（５ｍＬ）中溶液に、パラホルムアルデヒド（４８．７２ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（４４８．５３ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル３－（ヒドロキシメチル）インドリン－１，３－ジカルボキシレート（３３０ｍｇ、収率９９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ－１００］$^+$。

【０８６９】

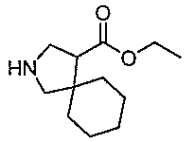
ステップ２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチルインドリン－１，３－ジカルボキシレート（３００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（３ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５ｍＬ）でｐＨ約８に中和し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製のエチル３－（ヒドロキシメチル）インドリン－３－カルボキシレート（２３９ｍｇ、収率８９．９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７０】

中間体Ｅ３８

【０８７１】

【化１３８】

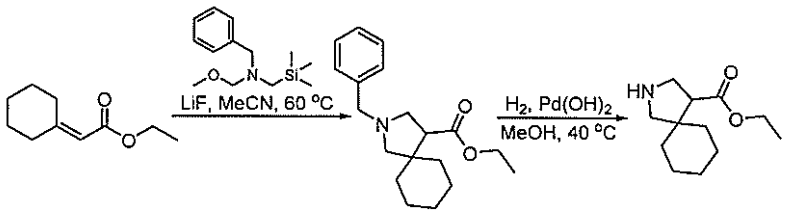


【０８７２】

エチル２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート

【０８７３】

【化１３９】



【０８７４】

ステップ１：エチル２－シクロヘキシリデンアセテート（５ｇ、２９．７２ｍｍｏｌ）

、Ｎ－（メトキシメチル）－１－フェニル－Ｎ－（トリメチルシリルメチル）メタンアミン（１４．１１ｇ、５９．４４ｍｍｏｌ）およびフッ化リチウム（２．３１ｇ、８９．１６ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中混合物を、６０℃で４８時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をＥＡ（１００ｍＬ）に溶解し、これを予め冷却したK_2CO_3水溶液（１０％、１００ｍＬ×２）、飽和$CuSO_4$水溶液（１００ｍＬ×３）およびブライン（１００ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィー（０．０３％NH_4HCO_3／ＭｅＯＨ）により精製して、エチル２－ベンジル－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート（５．５５ｇ、収率５２．７％、純度８５％）を薄黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７５】

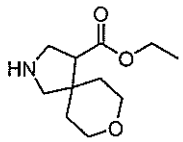
ステップ２：エチル２－ベンジル－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート（２．６５ｇ、８．７９ｍｍｏｌ）のメタノール（３０ｍＬ）中溶液に、ジヒドロキシパラジウム（６７９．１ｍｇ、４．８４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を水素雰囲気（１４ｐｓｉ）下４０℃で２４時間撹拌し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製のエチル２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレートを得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７６】

中間体Ｅ３９

【０８７７】

【化１４０】



【０８７８】

エチル８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート

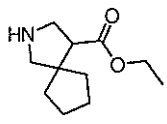
エチル２－シクロヘキシリデンアセテートの代わりにエチル２－テトラヒドロピラン－４－イリデンアセテートを使用する、中間体Ｅ３８と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８７９】

中間体Ｅ４０

【０８８０】

【化１４１】

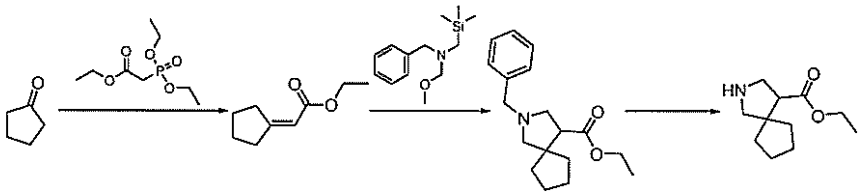


【０８８１】

エチル２－アザスピロ［４．４］ノナン－４－カルボキシレート

【０８８２】

【化１４２】



【０８８３】

ステップ１：水素化ナトリウム（２．０８ｇ、５２．０４ｍｍｏｌ、鉱油中６０％分散液）のジエチルエーテル（１２０ｍＬ）中撹拌懸濁液に、０℃でエチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（１１．６４ｇ、５１．９４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５分間撹拌し、続いてシクロペンタノン（４．２５ｇ、５０．５３ｍｍｏｌ）のジエチルエーテル（１０ｍＬ）中溶液を加えた。反応混合物を２５℃で４時間撹拌し、０℃で飽和塩化アンモニウム水溶液（３０ｍＬ）を用いてクエンチし、水（１００ｍＬ）で希釈し、ジエチルエーテル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／ジエチルエーテル＝１０／１）により精製して、エチル２－シクロペンチリデンアセテートを薄黄色の油状物として得た（６．０ｇ、収率７３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８４】

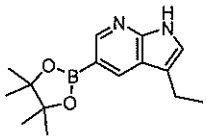
ステップ２および３：エチル２－シクロヘキシリデンアセテートの代わりにエチル２－シクロペンチリデンアセテートを使用する、中間体Ｅ３８と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８５】

中間体１２

【０８８６】

【化１４３】

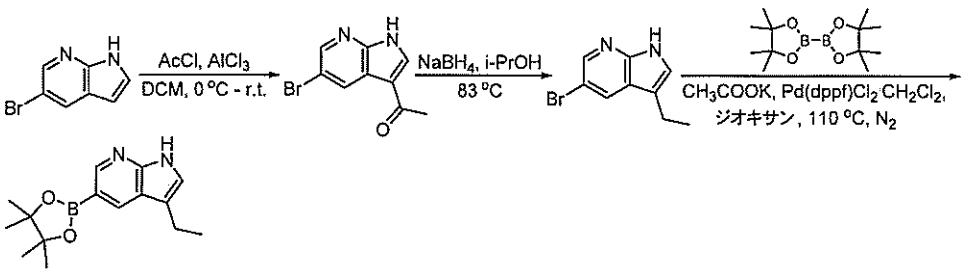


【０８８７】

３－エチル－５－（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－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【０８８８】

【化１４４】



【０８８９】

ステップ１：無水ＡｌＣｌ$_3$（３．４０ｇ、２５．５０ｍｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５０ｍＬ）中懸濁液に、Ｎ$_2$下５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（１．０１ｇ、５．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、ＡｃＣｌ（２．００ｇ、２５．５０ｍｍｏｌ、１．８ｍＬ）をこれに滴下添加した。得られた混合物を３０分間撹拌し、０℃に冷却し、溶液が透明になるまでＭｅＯＨを加えることにより注意深くクエンチした。混合物を濃縮し、残渣をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ）でｐＨ約４に調整し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をＥＡ中で超音波処理し、濾過して、１－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）エタン－１－オンを薄黄色の固体として得た（０．８７ｇ、収率７１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９０】

ステップ２：１－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（２００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）のイソプロピルアルコール（７ｍＬ）中撹拌溶液に、０℃でＮａＢＨ$_4$（１５８．２４ｍｇ、４．１８ｍｍｏｌ）を少しずつ加えた。反応混合物を８３℃で２４時間還流させ、０℃に冷却し、水（１５ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝３／２ｖ／ｖ）で精製して、５－ブロモ－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを灰白色の固体として得た（７０ｍｇ、収率３３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９１】

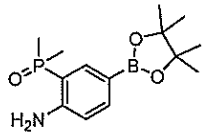
ステップ３：５－ブロモ－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２００ｍｇ、８８８．５５ｕｍｏｌ）および４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（２７０．７７ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中溶液に、ＣＨ$_3$ＣＯＯＫ（１７４．４１ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（７２．５６ｍｇ、８８．８６ｕｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素雰囲気下１１０℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１ｖ／ｖ）で精製し、ＰＥ（１０ｍＬ）中で更に超音波処理して、３－エチル－５－（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－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを白色の固体として得た（４０ｍｇ、収率９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９２】

中間体１３

【０８９３】

【化１４５】

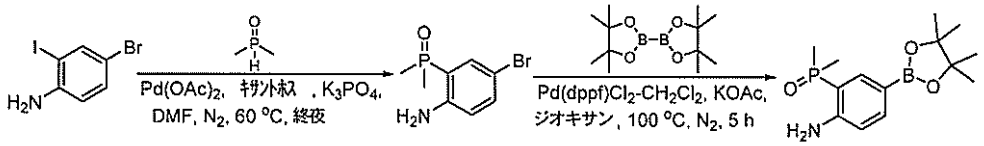


【０８９４】

（２－アミノ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０８９５】

【化１４６】



【０８９６】

ステップ１：４－ブロモ－２－ヨード－アニリン（２．０ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（６２８．７６ｍｇ、８．０６ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１５０．７１ｍｇ、６７１．３３ｕｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（７７６．８６ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（２．８５ｇ、１３．４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中混合物を、Ｎ$_2$下６０℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、ＥＡ（４０ｍＬ）で洗浄した。濾液をＨ$_2$Ｏ（４０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×３０）で抽出した。有機層をブライン（４０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝６０／１ｖ／ｖ）で精製して、（２－アミノ－５－ブロモフェニル）ジメチルホスフィンオキシドを黄色の固体として得た（１．６ｇ、収率９６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９７】

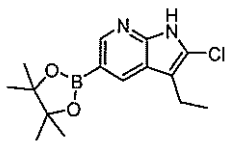
ステップ２：（２－アミノ－５－ブロモフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１．５３ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロラン（１．８８ｇ、７．４１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０３．７０ｍｇ、６１６．８０ｕｍｏｌ）およびＫＯＡｃ（１．２１ｇ、１２．３４ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中混合物を、Ｎ$_2$下１００℃で５時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、ＥＡ（１５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を濃縮し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１ｖ／ｖ）で精製して、（２－アミノ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシドを黒色の油状物として得た（１．１６ｇ、収率６４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８９８】

中間体１４

【０８９９】

【化１４７】

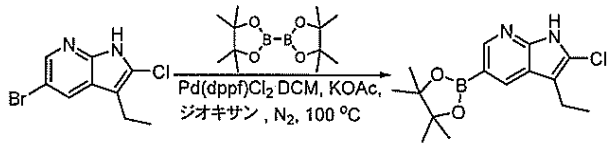


【０９００】

２－クロロ－３－エチル－５－（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－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【０９０１】

【化１４８】



【０９０２】

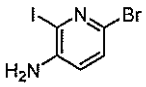
５－ブロモ－２－クロロ－３－エチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、４，４，６，６－テトラメチル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボリナン（７３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、無水ＡｃＯＫ（５６ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の無水ジオキサン（１．５ｍＬ）中混合物を、窒素により保護されたマイクロ波条件下１００℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗製の２－クロロ－３－エチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５０ｍｇ）を得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９０３】

中間体１５

【０９０４】

【化１４９】

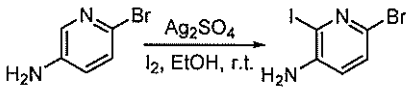


【０９０５】

６－ブロモ－２－ヨードピリジン－３－アミン

【０９０６】

【化１５０】



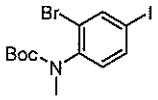
【０９０７】

６－ブロモピリジン－３－アミン（１ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）および硫酸銀（１．７７ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍＬ）中懸濁液に、ヨウ素（１．４４ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌し、ＰＥ（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をＥＡ（３０ｍＬ）中で超音波処理した。固体を濾取し、乾燥して、６－ブロモ－２－ヨード－ピリジン－３－アミンを茶褐色の固体として得た（３８０ｍｇ、収率２２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

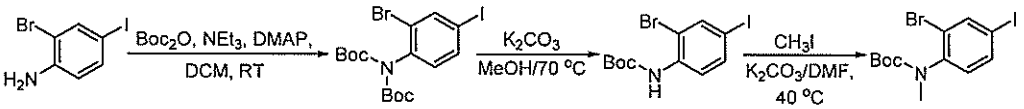
【０９０８】

中間体１６

【０９０９】
【化１５１】

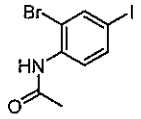


【０９１０】
ｔｅｒｔ－ブチル（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）（メチル）カルバメート
【０９１１】
【化１５２】

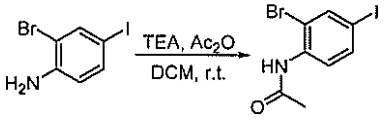


【０９１２】
ステップ１：２－ブロモ－４－ヨード－アニリン（１ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、ＴＥＡ（３３９．６６ｍｇ、４６７．８５ｕＬ）、ＤＭＡＰ（４１０．０８ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）およびBoc_2O（７３２．５８ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で５時間撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメートを白色の固体として得た（７３２．５８ｍｇ、収率４３％）。
【０９１３】
ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－カルバメート（８００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ）のメタノール（２０ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（６６５．８７ｍｇ、４．８２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を７０℃で２時間撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）カルバメートを白色の固体として得た（４６２ｍｇ、収率７２％）。
【０９１４】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）カルバメート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（２７７．７９ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（２１３．９６ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を４０℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）－Ｎ－メチル－カルバメートを黄色の固体として得た（４００ｍｇ、収率９６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６［Ｍ＋Ｈ－５５］$^+$。
【０９１５】
中間体１７
【０９１６】

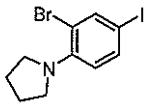
【化１５３】



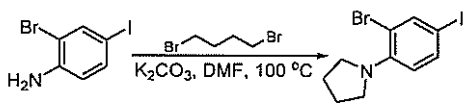
【０９１７】
Ｎ－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）アセトアミド
【０９１８】
【化１５４】



【０９１９】
２－ブロモ－４－ヨード－アニリン（１．０ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、トリエチルアミン（６８０．００ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ、０．９４ｍＬ）を、続いて無水酢酸（４１１．６３ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ、３８１．１４ｕＬ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、４０℃で４時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を濃縮して、Ｎ－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）アセトアミドを灰色の固体として得た（１．１ｇ、収率９６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０９２０】
中間体１８
【０９２１】
【化１５５】



【０９２２】
１－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）ピロリジン
【０９２３】
【化１５６】



【０９２４】
２－ブロモ－４－ヨード－アニリン（１．０ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、１，４－ジブロ

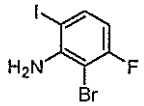
モブタン（８６９．６９ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（９２７．８４ｍｇ、６．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中混合物を、１００℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水（４０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ、１００％ｖ／ｖ）で精製して、１－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）ピロリジンを黄色の油状物として得た（２００ｍｇ、収率１７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９２５】

中間体１９

【０９２６】

【化１５７】

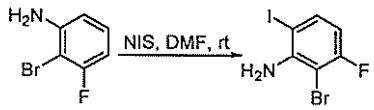


【０９２７】

２－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨードアニリン

【０９２８】

【化１５８】



【０９２９】

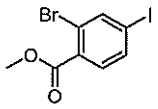
２－ブロモ－３－フルオロ－アニリン（２００ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液に、室温でＮＩＳ（２３６．８１ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中溶液を滴下添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、ＥＡ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２０／１ｖ／ｖ）で精製して、２－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨード－アニリンを茶褐色の固体として得た（３３０ｍｇ、収率９９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９３０】

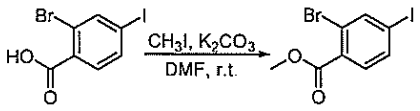
中間体２０

【０９３１】

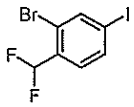
【化１５９】



【０９３２】
メチル２－ブロモ－４－ヨードベンゾエート
【０９３３】
【化１６０】



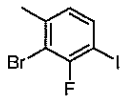
【０９３４】
２－ブロモ－４－ヨード－安息香酸（１ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８４５．５５ｍｇ、６．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中溶液に、ヨードメタン（６５１．２７ｍｇ、４．５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌し、H_2O（５０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、メチル２－ブロモ－４－ヨード－ベンゾエートを茶褐色の油状物として得た（１ｇ、収率９５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９３５】
中間体２１
【０９３６】
【化１６１】



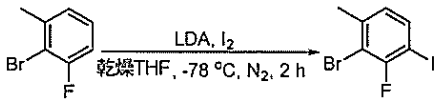
【０９３７】
２－ブロモ－１－（ジフルオロメチル）－４－ヨードベンゼン
【０９３８】
【化１６２】

【０９３９】
２－ブロモ－４－ヨードベンズアルデヒド（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、０℃でＢＡＳＴ（２８４ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２０／１ｖ／ｖ）で精製して、２－ブロモ－１－（ジフルオロメチル）－４－ヨードベンゼンを白色の固体として得た（１８０ｍｇ、収率８４％）。
【０９４０】
中間体２２
【０９４１】

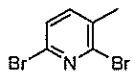
【化１６３】



【０９４２】
２－ブロモ－３－フルオロ－４－ヨード－１－メチルベンゼン
【０９４３】
【化１６４】

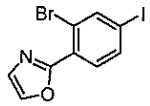


【０９４４】
２－ブロモ－１－フルオロ－３－メチル－ベンゼン（５００ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、Ｎ$_2$下－７０℃でＬＤＡ（ＴＨＦ中２Ｎ、２ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴下添加し、混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。Ｉ$_2$（２．０１ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液を、－７０℃で上記混合物に滴下添加し、得られた混合物を－７０℃で３時間撹拌した。室温に加温した後、混合物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液（２０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ＥＡ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ、１００％ｖ／ｖ）で精製して、３－ブロモ－２－フルオロ－１－ヨード－４－メチル－ベンゼンを無色の油状物として得た（１１０ｍｇ、収率１３％）。
【０９４５】
中間体２４
【０９４６】
【化１６５】

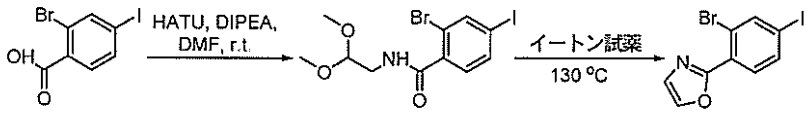


【０９４７】
２，６－ジブロモ－３－メチルピリジン
６－ブロモ－５－メチル－ピリジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．５３５ｍｍｏｌ）の４８％臭化水素酸水溶液（３ｍＬ）中溶液に、－５℃で臭素（６９．２ｍｇ、０．８５５ｍｍｏｌ）を滴下添加した。亜硝酸ナトリウム（９９．６ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の水（２ｍＬ）中溶液を、－５℃で上記混合物に滴下添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌し、－５℃に冷却し、ＫＯＨ（１００ｍｇ）の水（５ｍＬ）中溶液を用いてクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１ｖ／ｖ）により精製して、２，６－ジブロモ－３－メチル－ピリジンを白色の固体として得た（２０ｍｇ、収率１５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２

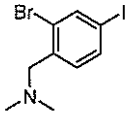
５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０９４８】
中間体２５
【０９４９】
【化１６６】



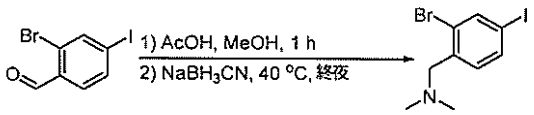
【０９５０】
２－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）オキサゾール
【０９５１】
【化１６７】



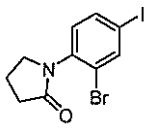
【０９５２】
ステップ１：２－ブロモ－４－ヨード－安息香酸（１ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中撹拌溶液に、ＨＡＴＵ（１．７４ｇ、４．５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．１９ｇ、９．１８ｍｍｏｌ、１．６０ｍＬ）を加えた。１０分間撹拌した後、２，２－ジメトキシエタンアミン（４１８．０８ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ、４３３．２５ｕＬ）を上記混合物に加えた。混合物を終夜撹拌し、ＥＡ（２０ｍＬ）で希釈し、$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ×２）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、２－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－４－ヨード－ベンズアミドを黄色の固体として得た（１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２［Ｍ－ＭｅＯ］$^{+}$。
【０９５３】
ステップ２：２－ブロモ－Ｎ－（２，２－ジメトキシエチル）－４－ヨード－ベンズアミド（１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）のイートン試薬（１０ｍＬ）中溶液を、１３０℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、溶液を氷水（６０ｍＬ）中に注ぎ入れた。得られた懸濁液を濾過し、乾燥して、２－（２－ブロモ－４－ヨード－フェニル）オキサゾールを灰色の固体として得た（８４０ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、収率９９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０９５４】
中間体２６
【０９５５】
【化１６８】



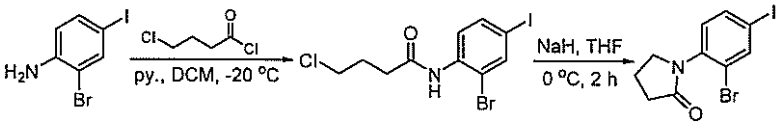
【０９５６】
１－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン
【０９５７】
【化１６９】



【０９５８】
２－ブロモ－４－ヨードベンズアルデヒド（３００ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、０．５８ｍＬ、１．１６ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（５滴）のＭｅＯＨ（８ｍＬ）中混合物を、Ｎ$_2$下室温で１時間撹拌した。次いでＮａＢＨ$_3$ＣＮ（９０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を上記混合物に加え、得られた混合物を４０℃で１６時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ１００％ｖ／ｖ、次いでＰＥ／ＥＡ＝５／１、ｖ／ｖ）で精製して、１－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミンを黄色の油状物として得た（１０ｍｇ、収率２９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９５９】
中間体２７
【０９６０】
【化１７０】



【０９６１】
１－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）ピロリジン－２－オン
【０９６２】
【化１７１】



【０９６３】
ステップ１：２－ブロモ－４－ヨードアニリン（６００ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中混合物に、ピリジン（１７５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）および４－クロロブタノイルクロリド（３１２ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を－２０℃以下で滴下添加した。反応混合物を－２０℃で３時間撹拌し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ水溶液（２Ｎ）で洗浄し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮して、Ｎ－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）－４－クロロブタンアミドを黒色の固体として得た（７００ｍｇ、収率８６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９６４】

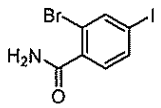
ステップ２：Ｎ－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）－４－クロロブタンアミド（７００ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（油中６０％懸濁、１３８ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下室温で２時間撹拌し、冷水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ１００％ｖ／ｖ、次いでＰＥ／ＥＡ＝５／１、ｖ／ｖ）で精製して、１－（２－ブロモ－４－ヨードフェニル）ピロリジン－２－オンを白色の固体として得た（５００ｍｇ、収率７８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６５】

中間体２８

【０９６６】

【化１７２】

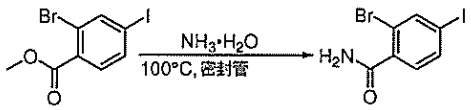


【０９６７】

２－ブロモ－４－ヨードベンズアミド

【０９６８】

【化１７３】



【０９６９】

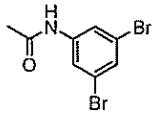
メチル２－ブロモ－４－ヨード－ベンゾエート（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の２８％水酸化アンモニウム（５ｍＬ）中混合物を、密封管中１００℃で５時間撹拌し、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮して、２－ブロモ－４－ヨード－ベンズアミドを白色の固体として得た（４００ｍｇ、収率８４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９７０】

中間体２９

【０９７１】

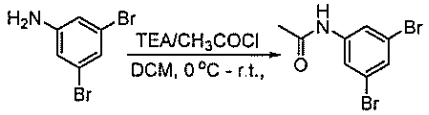
【化１７４】



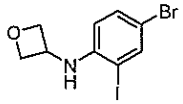
【０９７２】

Ｎ－（３，５－ジブロモフェニル）アセトアミド

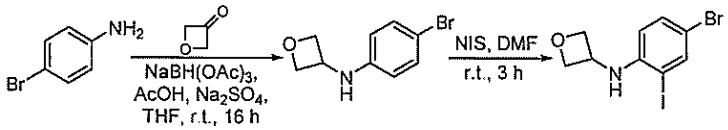
【０９７３】
【化１７５】



【０９７４】
３，５－ジブロモアニリン（２００ｍｇ、７９７．０７ｕｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＥＡ（２４１．９７ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、３３３．２９ｕＬ）および塩化アセチル（９３．８５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、７２．７５ｕＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた抽出物を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、Ｎ－（３，５－ジブロモフェニル）アセトアミドを黄色の固体として得た（１８５ｍｇ、収率７９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０９７５】
中間体３０
【０９７６】
【化１７６】



【０９７７】
Ｎ－（４－ブロモ－２－ヨードフェニル）オキセタン－３－アミン
【０９７８】
【化１７７】



【０９７９】
ステップ１：４－ブロモアニリン（４ｇ、２３．２５ｍｍｏｌ）、オキセタン－３－オン（２．１８ｇ、３０．２３ｍｍｏｌ、１．９４ｍＬ）、無水Na_2SO_4（３．３０ｇ、２３．２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中混合物を、室温で１時間撹拌した。次いで$NaBH(OAc)_3$（７．３９ｇ、３４．８８ｍｍｏｌ）を室温で上記混合物に加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$水溶液（３０ｍＬ×３）およびブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２／１ｖ／ｖ）で精製して、Ｎ－（４－ブロモフェニル）オキセタン－３－アミンを白色の固体として得た（３

．４ｇ、収率６４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８０】

ステップ２：Ｎ－（４－ブロモフェニル）オキセタン－３－アミン（１．５ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中溶液に、室温でＮＩＳ（１．４８ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中溶液を滴下添加した。混合物を室温で３時間撹拌し、飽和$NaHSO_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（６０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝４／１ｖ／ｖ）で精製して、粗製のＮ－（４－ブロモ－２－ヨード－フェニル）オキセタン－３－アミンを黄色の固体として得た（６３０ｍｇ、収率３０％、純度５０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

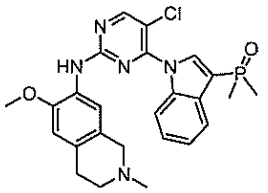
【０９８１】

例示された化合物

実施例１

【０９８２】

【化１７８】



【０９８３】

（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：中間体Ｅ１（２００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（鉱油中６０％分散液、５０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で３０分間撹拌した。上記反応混合物に０℃で２，４，５－トリクロロピリミジン（２２７．９ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を加え、次いで得られた混合物を室温で１時間撹拌し、０℃に冷却し、氷－H_2O（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製して、（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（１１０ｍｇ、収率３１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８４】

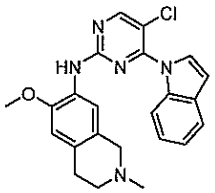
ステップ２：中間体Ｗ１（２５．４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の２－メトキシエタノール（３ｍＬ）中溶液に、（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド（３０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ中ＨＣｌ溶液（２Ｎ、０．２ｍＬ）を加えた。得られた混合物を１２０℃で２０時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１ｖ／ｖ）および分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製して、（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）ジメチルホスフィンオキシドを黄色の固体として得た（８．３ｍｇ、収率１９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, CD_3OD): δ 1.92 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 2.90-2.97 (

m, 4H), 3.59 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.83 (s, 1H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.22 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例２

【０９８５】

【化１７９】



【０９８６】

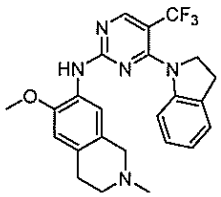
Ｎ－（５－クロロ－４－（１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において中間体Ｅ１の代わりにインドールを使用する、実施例１と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.79 (s, 3H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.26-3.27 (m, 2H), 3.94 (s, 5H), 6.75 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.60 (s, 1H).

実施例３

【０９８７】

【化１８０】



【０９８８】

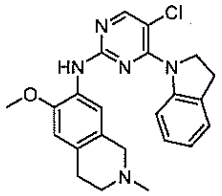
Ｎ－（４－（１Ｈ－インドール－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において中間体Ｅ１および２，４，５－トリクロロピリミジンの代わりにインドリンおよび２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジンを使用する、実施例１と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.55 (s, 3H), 2.92-2.96 (m, 4H), 3.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.45 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

実施例４

【０９８９】

【化１８１】



【０９９０】

Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：２，４，５－トリクロロピリミジン（１ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（１．５１ｇ、１０．９０ｍｍｏｌ）およびインドリン（６４９．７ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、H_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／３０、ｖ／ｖ）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリンを白色の固体として得た（９００ｍｇ、収率６１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

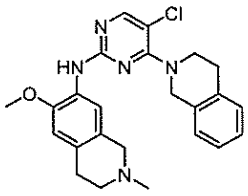
【０９９１】

ステップ２：中間体Ｗ１（３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（４１．５ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を条件Ｂ１（実施例１のステップ２にて例示した通り）下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（３５ｍｇ、収率５３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.33 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 4.27 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.93 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.24 (s, 2H).

実施例５

【０９９２】

【化１８２】



【０９９３】

Ｎ－（５－クロロ－４－（３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

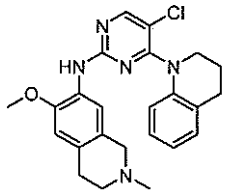
ステップ１においてインドリンの代わりに１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンを使用する、実施例４と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.66 (s, 3H), 2.99-3.05 (m, 6H), 3.84 (s, 2H),

3.89 (s, 3H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.10 (s, 1H).

実施例６

【０９９４】

【化１８３】



【０９９５】

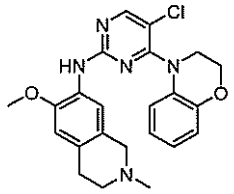
Ｎ－（５－クロロ－４－（３，４－ジヒドロキノリン－１（２Ｈ）－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１においてインドリンの代わりに１，２，３，４－テトラヒドロキノリンを使用する、実施例４と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.99-2.06 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.80-2.86 (m, 4H), 2.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.87-3.90 (m, 5H), 6.73 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.14 (s, 1H).

実施例７

【０９９６】

【化１８４】



【０９９７】

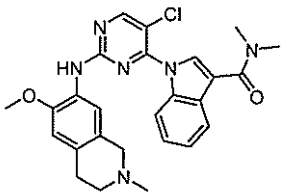
Ｎ－（５－クロロ－４－（２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１においてインドリンの代わりに３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジンを使用する、実施例４と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2.48 (s, 3H), 2.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.96 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 4.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.92-7.03 (m, 3H), 7.79 (s, 1H), 8.24 (s, 1H).

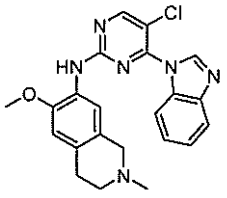
実施例８

【０９９８】

【化１８５】



【０９９９】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド
ステップ１：中間体Ｅ２（２００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（１９４．９０ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）を条件Ａ２（実施例４のステップ１にて例示した通り）下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／１、ｖ／ｖ）により精製した後、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミドを白色の固体として得た（１６５ｍｇ、収率４６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１０００】
ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド（５２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（２９．８ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（２ｍＬ）中溶液に、トリフルオロ酢酸（５３．１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下１００℃で２０時間撹拌し、室温に冷却し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製して、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミドを黄色の固体として得た（７．０ｍｇ、収率９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2.63 (s, 3H), 3.01-3.05 (m, 4H), 3.22 (s, 6H), 3.71 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).
実施例９
【１００１】
【化１８６】



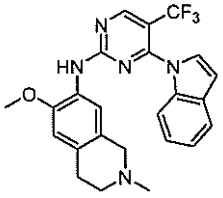
【１００２】
Ｎ－（４－（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において中間体Ｅ２の代わりに１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾールを使用する、実施例８と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.87 (s, 3H), 3.12 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.85-7.88 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.79 (s, 1H).

実施例１０

【１００３】

【化１８７】



【１００４】

Ｎ－（４－（１Ｈ－インドール－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：１Ｈ－インドール（３４９．９ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（６５０．９ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）を条件Ａ１（実施例１のステップ１にて例示した通り）下で使用し、分取ＨＰＬＣにより精製した後、１－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドールを黄色の固体として得た（８８ｍｇ、収率７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

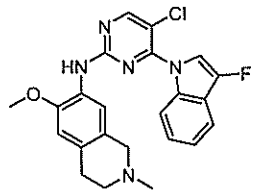
【１００５】

ステップ２：１－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（２０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１５．４ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（３ｍＬ）中溶液に、ＴｓＯＨ・H_2O（１１．６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１００℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ約８に塩基性化し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１ｖ／ｖ）により精製して、Ｎ－（４－（１Ｈ－インドール－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを白色の固体として得た（１７ｍｇ、収率５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.56 (s, 3H), 2.96-2.99 (m, 4H), 3.60 (brs, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.20-7.28 (m, 2H), 7.48 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.83 (s, 1H).

実施例１１

【１００６】

【化１８８】



【１００７】

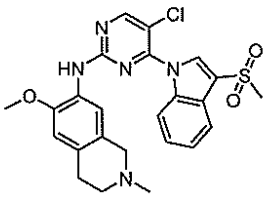
Ｎ－（５－クロロ－４－（３－フルオロ－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において１Ｈ－インドールおよび２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジンの代わりに中間体Ｅ３および２，４，５－トリクロロピリミジンを使用する、実施例１０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33-7.17 (m, 2H), 6.73 (d, J = 55.3 Hz, 1H), 3.96-3.68 (m, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例８０

【１００８】

【化１８９】



【１００９】

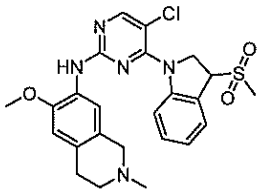
Ｎ－（５－クロロ－４－（３－（メチルスルホニル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において１Ｈ－インドールおよび２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジンの代わりに中間体Ｅ８および２，４，５－トリクロロピリミジンを使用する、実施例１０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 1H), 7.79-7.72 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

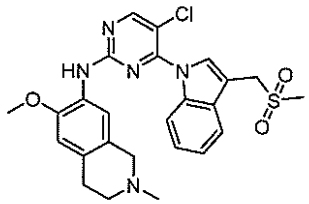
実施例８１

【１０１０】

【化１９０】

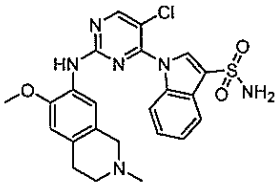


【１０１１】
Ｎ－（５－クロロ－４－（３－（メチルスルホニル）インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
ステップ１において１Ｈ－インドールおよび２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジンの代わりに中間体Ｅ９および２，４，５－トリクロロピリミジンを使用する、実施例１０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
実施例８２
【１０１２】
【化１９１】



【１０１３】
Ｎ－（５－クロロ－４－（３－（（メチルスルホニル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
ステップ１において１Ｈ－インドールおよび２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジンの代わりに中間体Ｅ１１および２，４，５－トリクロロピリミジンを使用する、実施例１０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.78 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.78 (s, 2H), 2.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
実施例８３
【１０１４】

【化１９２】



【１０１５】

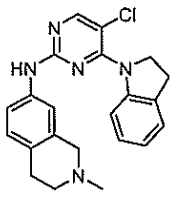
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－スルホンアミド

ステップ１において１Ｈ－インドールおよび２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジンの代わりに中間体Ｅ１５および２，４，５－トリクロロピリミジンを使用する、実施例１０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (d, J = 20.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 5.7, 3.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.16 (s, 2H), 7.12 (dd, J = 6.8, 3.7 Hz, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.31 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 14.9 Hz, 3H).

実施例１４

【１０１６】

【化１９３】



【１０１７】

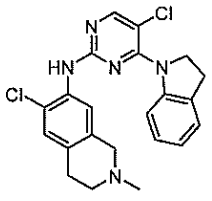
Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

中間体Ｗ２（３６．５８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣにより精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（１０．４ｍｇ、収率１２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.51 (s, 3H), 2.83-2.93 (m, 4H), 3.17 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 2H), 4.33 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93-7.02 (m, 2H), 7.12 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H).

実施例１５

【１０１８】

【化１９４】



【１０１９】

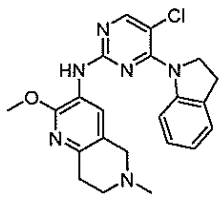
６－クロロ－Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

中間体Ｗ３（５０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（６７．６６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣにより精製した後、６－クロロ－Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（１１．６ｍｇ、収率１１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.54 (s, 3H), 2.89-2.96 (m, 4H), 3.18 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 4.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H).

実施例１９

【１０２０】

【化１９５】



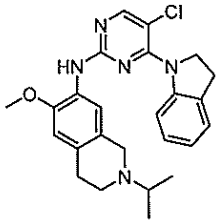
【１０２１】

Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

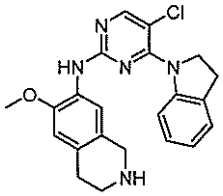
中間体Ｗ４（３０ｍｇ、１５５．２４ｕｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（４１．３１ｍｇ、１５５．２４ｕｍｏｌ）を条件Ｂ３（マイクロ波２時間）下で使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）および分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．０５％ＴＦＡ）により精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た（６．６ｍｇ、収率１０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.03 (s, 3H), 3.08-3.22 (m, 4H), 3.44-3.56 (m, 1H), 3.73-3.83 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 4.16 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.34 (s, 1H).

実施例２２

【１０２２】
【化１９６】

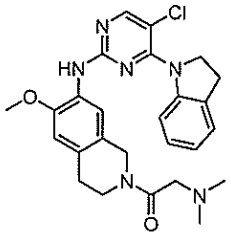


【１０２３】
Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
中間体Ｗ５（５０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（６０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３（マイクロ波２時間）下で使用し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１、ｖ／ｖ）により精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（２．５ｍｇ、収率２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.17 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.86-2.92 (m, 5H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.99 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).
実施例２３
【１０２４】
【化１９７】

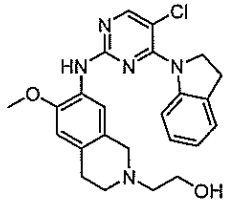


【１０２５】
Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
中間体Ｗ６（１１０ｍｇ，０．３９ｍｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（１０５ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３（マイクロ波２時間）下で使用して、Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１．０ＴｓＯＨ塩）を黄色の固体として得た（１３０ｍｇ、収率５８％）。固体を濾取した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.29 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.28-3.40 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.04 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.30 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.48 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.26 (s, 2H).
実施例２６

【１０２６】
【化１９８】



【１０２７】
１－（７－（（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オン
２－（ジメチルアミノ）酢酸（５．０６ｍｇ、４９．０３ｕｍｏｌ）、Ｎ－（５－クロロ－４－インドリン－１－イル－ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミントシレート（２０ｍｇ、３４．４８ｕｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１８．６４ｍｇ、４９．０３ｕｍｏｌ）の乾燥CH_2Cl_2（３ｍＬ）中溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（１９．０１ｍｇ、１４７．１０ｕｍｏｌ、２５．６２ｕＬ）を滴下添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製して、１－（７－（（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オンを白色の固体として得た（１３．５ｍｇ、収率５６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.57 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.75 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.88 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.32-4.36 (m, 2H), 4.42 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.98-7.04 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 8.01 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.6 Hz, 1H).
実施例２７
【１０２８】
【化１９９】



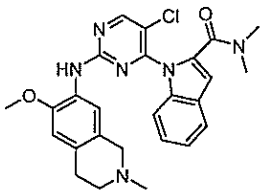
【１０２９】
２－（７－（（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オール
Ｎ－（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミントシレート（３０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）、２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）アセトアルデヒド（１３ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（２滴）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中混合物を、N_2下１時間撹拌した。次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２４ｍｇ、０１１ｍ

ｍｏｌ）を上記混合物に加え、混合物を室温で１６時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ１００％ｖ／ｖ、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝５／１ｖ／ｖ）により精製して、２－（７－（（５－クロロ－４－（インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オールを黄色の固体として得た（６．４ｍｇ、収率２０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.72 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86-2.91 (m, 4H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 4.35 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 7.02 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (s, 1H).

実施例２８

【１０３０】

【化２００】



【１０３１】

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミド

ステップ１：中間体Ｅ４（６７３ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（７８７ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）を条件Ａ１（実施例１のステップ１にて例示した通り）下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／３、ｖ／ｖ）および分取ＨＰＬＣにより精製した後、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－インドール－２－カルボキサミドを白色の固体として得た（１６０ｍｇ、収率２２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５．［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

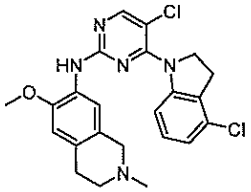
【１０３２】

ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－インドール－２－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）中溶液に、中間体Ｗ１（２８．７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２７．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１７．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（４１．２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下１００℃で１２時間撹拌し、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）で精製して、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１Ｈ－インドール－２－カルボキサミドを黄色の固体として得た（２．４ｍｇ、収率３％）［ＨＣＯＯＨ塩］。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.71 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.02-3.05 (m, 2H), 3.14-3.17 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.88 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.85 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.57 (s, 1H).

実施例１２

【１０３３】

【化２０１】



【１０３４】

Ｎ－（５－クロロ－４－（４－クロロインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：４－クロロインドリン（１１１ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（２００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を条件Ａ２（実施例４のステップ１にて例示した通り）下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２０／１、ｖ／ｖ）により精製した後、４－クロロ－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリンを白色の固体として得た（１６０ｍｇ、収率５９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

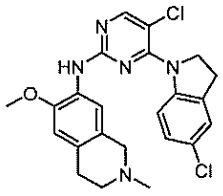
【１０３５】

ステップ２：中間体Ｗ１（６８．５ｍｇ、２９９．４３ｕｍｏｌ）および４－クロロ－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン（９０ｍｇ、２９９．４３ｕｍｏｌ）を条件Ｂ３（実施例１０のステップ２にて例示した通り）下で使用して、Ｎ－（５－クロロ－４－（４－クロロインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（ＴｓＯＨ塩）を黄色の固体として得た（１１５ｍｇ、収率８４％）。固体を濾取した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.35 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 3H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.32-4.35 (m, 1H), 4.67 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H), 7.49 (s, 1H), 7.65-7.67 (m, 3H), 8.21 (s, 1H).

実施例１３

【１０３６】

【化２０２】



【１０３７】

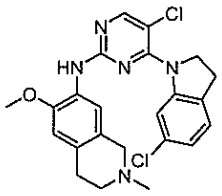
Ｎ－（５－クロロ－４－（５－クロロインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに５－クロロインドリンを使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.35 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 3.17-3.29 (m, 4H), 3.41-3.48 (m, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 4.13-4.16 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 4.64 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.38 (brs, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.65-7.72 (m, 3H), 8.20 (s, 1H).

実施例１８

【１０３８】

【化２０３】



【１０３９】

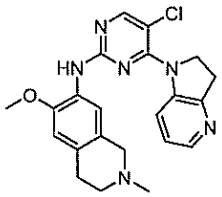
Ｎ－（５－クロロ－４－（６－クロロインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに６－クロロインドリンを使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.35 (s, 0.45H), 3.01 (s, 3H), 3.13-3.20 (m, 4H), 3.35-3.40 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 4.10-4.14 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 4.59 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 0.3H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.6-7.69 (m, 2.3H), 8.24 (s, 1H).

実施例１６

【１０４０】

【化２０４】



【１０４１】

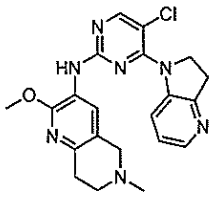
Ｎ－（５－クロロ－４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン塩酸塩を使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.39 (s, 3H), 2.67 (brs, 2H), 2.81-2.84 (m, 2H), 3.21 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 4.36 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.99-7.02 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H).

実施例２９

【１０４２】

【化２０５】



【１０４３】

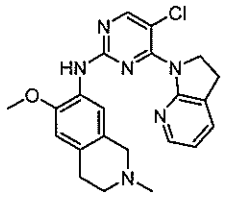
Ｎ－（５－クロロ－４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－インドール－２－カルボキサミドおよび中間体Ｗ１の代わりに１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－２，３－ジヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピリジンおよび中間体Ｗ４を使用する、実施例２８のステップ２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.51 (s, 3H), 2.89-2.92 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 4.45 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.16-7.19 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.51 (br, 1H).

実施例１７

【１０４４】

【化２０６】



【１０４５】

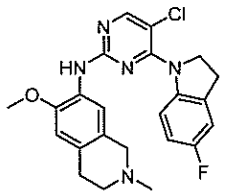
Ｎ－（５－クロロ－４－（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.44 (s, 3H), 2.71-2.74 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 3.21 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.25 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 8.30 (s, 1H).

実施例２０

【１０４６】

【化２０７】



【１０４７】

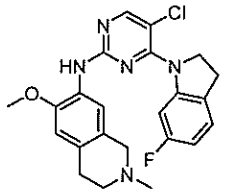
Ｎ－（５－クロロ－４－（５－フルオロインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに５－フルオロインドリンを使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, CD_3OD): δ 2.35 (s, 1.5H), 2.79 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.38 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.90-6.95 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.41 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H).

実施例２１

【１０４８】

【化２０８】



【１０４９】

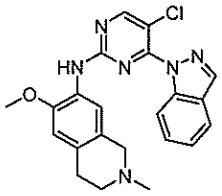
Ｎ－（５－クロロ－４－（６－フルオロインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに６－フルオロインドリンを使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, CD_3OD): δ 2.35 (s, 0.24H), 3.04 (s, 3H), 3.20 (m, 3H), 3.35-3.45 (m, 2H), 3.75-3.80 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 4.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 0.2H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 0.16H), 8.22 (s, 1H).

実施例２４

【１０５０】

【化２０９】



【１０５１】

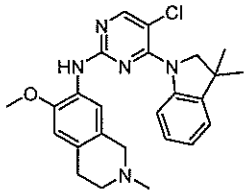
Ｎ－（５－クロロ－４－（１Ｈ－インダゾール－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において４－クロロインドリンの代わりに１Ｈ－インダゾールを使用する、実施例１２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.07 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48-7.39 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 8.9, 5.9 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.37-3.37 (m, 2H), 2.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 13.4 Hz, 3H).

実施例２５

【１０５２】

【化２１０】



【１０５３】

Ｎ－（５－クロロ－４－（３，３－ジメチルインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：３，３－ジメチルインドリン（２００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（２ｍＬ）中溶液に、２，４，５－トリクロロピリミジン（２５０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１７５．６ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物を１００℃で１８時間撹拌し、水（５ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／１０、ｖ／ｖ）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３，３－ジメチル－インドリン（３８５ｍｇ、収率９４．４１％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０５４】

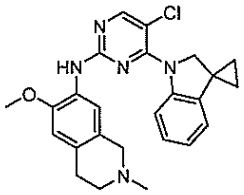
ステップ２：中間体Ｗ１（８６ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）および１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３，３－ジメチル－インドリン（１００ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３（実施例１０のステップ２にて例示した通り）下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3、０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$）により精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（３，３－ジメチルインドリン－１－イル）ピリミジン

－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（８５．５ｍｇ、収率５８．８４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.8, 7.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.29 (s, 6H).

実施例８４

【１０５５】

【化２１１】



【１０５６】

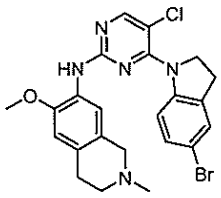
Ｎ－（５－クロロ－４－（スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］－１’－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに３，３－スピロ［シクロプロパン－１，３’－インドリン］塩酸塩を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08-6.97 (m, 1H), 6.94-6.86 (m, 1H), 6.85-6.68 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 2H), 1.03 (dd, J = 6.6, 4.5 Hz, 2H).

実施例８５

【１０５７】

【化２１２】



【１０５８】

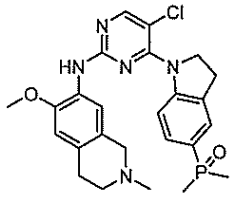
Ｎ－（４－（５－ブロモインドリン－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに５－ブロモインドリンを使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.28 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.24 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

実施例８６

【１０５９】

【化２１３】



【１０６０】

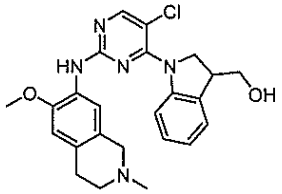
（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－５－イル）ジメチルホスフィンオキシド

Ｎ－（４－（５－ブロモインドリン－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１１０ｍｇ、２０８．６６ｕｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（２６．６５ｍｇ、３４１．４４ｕｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（１０．４２ｍｇ、１１．３８ｕｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６．５９ｍｇ、１１．３８ｕｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６９．１０ｍｇ、６８２．８８ｕｍｏｌ、９５．１８ｕＬ）のジオキサン（２ｍＬ）中混合物を、窒素でパージし、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ NH_4HCO_3）により精製して、（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－５－イル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（５７．３ｍｇ、収率５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.53-7.36 (m, 3H), 6.77 (s, 1H), 4.31 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 3.18 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.62 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

実施例８７

【１０６１】

【化２１４】



【１０６２】

（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－イル）メタノール

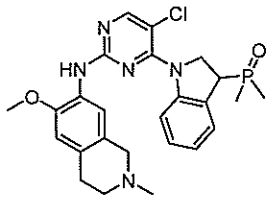
ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに中間体Ｅ６を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.70 (d, J = 4.

0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.38-4.33 (m, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54-3.38 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.14-2.95 (m, 2H), 2.92 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

実施例８８

【１０６３】

【化２１５】



【１０６４】

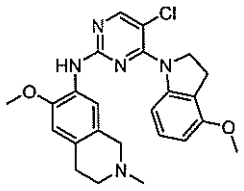
（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに中間体Ｅ７を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.70-4.48 (m, 1H), 4.35 (ddd, J = 18.3, 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.84-3.67 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.76 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (dt, J = 33.1, 16.5 Hz, 6H).

実施例８９

【１０６５】

【化２１６】



【１０６６】

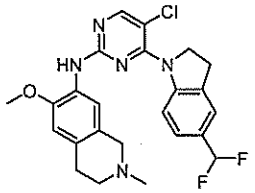
Ｎ－（５－クロロ－４－（４－メトキシインドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに中間体Ｅ１０を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 19.1, 8.0 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.01 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

実施例９０

【１０６７】

【化２１７】



【１０６８】

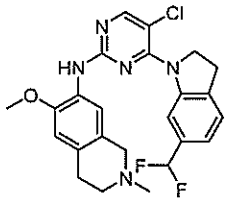
Ｎ－（５－クロロ－４－（５－（ジフルオロメチル）インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン７－７－アミン

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに中間体Ｅ１２を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49-7.39 (m, 2H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 56.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.31 (t, J = 8.3Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.19 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.56 (br, 2H), 2.31 (s, 3H).

実施例９１

【１０６９】

【化２１８】



【１０７０】

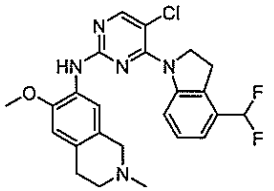
Ｎ－（５－クロロ－４－（６－（ジフルオロメチル）インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに中間体Ｅ１３を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 2H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.30 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 3.25 (s, 2H), 3.18 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H).

実施例９２

【１０７１】

【化２１９】



【１０７２】

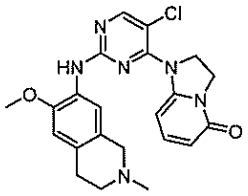
Ｎ－（５－クロロ－４－（４－（ジフルオロメチル）インドリン－１－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において３，３－ジメチルインドリンの代わりに中間体Ｅ１４を使用する、実施例２５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 13.6, 5.6 Hz, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 9.6 Hz, 3H), 3.32-3.20 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

実施例３１

【１０７３】

【化２２０】



【１０７４】

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５（１Ｈ）－オン

ステップ１：中間体Ｅ５（６５ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（５３ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）、ＮａＯ^{t}Ｂｕ（４５．９ｍｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（３．９ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（ＩＩ）（１．３ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ／ジオキサン（２ｍＬ／２ｍＬ）中混合物を、$Ｎ_2$下７０℃で１６時間撹拌し、氷冷水（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－オン（４５ｍｇ、収率２６．６３％、純度４０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０７５】

ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５－オン（４０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）および中間体

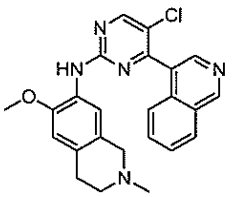
Ｗ１（１０．９ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３（実施例１０のステップ２にて例示した通り）下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－５（１Ｈ）－オンを黄色の固体として得た（２．５ｍｇ、収率９．７３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０７６】

実施例４８

【１０７７】

【化２２１】



【１０７８】

Ｎ－（５－クロロ－４－（イソキノリン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：４－イソキノリルボロン酸（１００ｍｇ、５７８．１２ｕｍｏｌ）のＤＭＥ／H_2O（３ｍＬ／１ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（１５９．８ｍｇ、１１５６ｕｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（４２．３ｍｇ、５７．８２ｕｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（１０６．０ｍｇ、５７８．１２ｕｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下１００℃で終夜撹拌し、室温に冷却し、ＥＡ（１０ｍＬ）で希釈した。濾過した後、濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝４／１ｖ／ｖ）により精製して、４－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）イソキノリンを黄色の固体として得た（５０ｍｇ、収率６３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

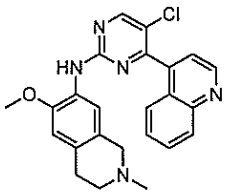
【１０７９】

ステップ２：４－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）イソキノリン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（４１．４ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３（実施例１０のステップ２にて例示した通り）下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．０５％ＴＦＡ）により精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（イソキノリン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（１２ｍｇ、収率１２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.98 (s, 3H), 3.06-3.25 (m, 3H), 3.65-3.73 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.12-4.16 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.85-7.89 (m, 2H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 9.52 (s, 1H).

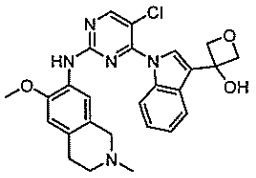
実施例４９

【１０８０】

【化２２２】



【１０８１】
Ｎ－（５－クロロ－４－（キノリン－４－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
ステップ１において４－イソキノリルボロン酸の代わりに４－キノリルボロン酸を使用する、実施例４８と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.36 (s, 1.8H), 2.54 (s, 3H), 2.90-2.95 (m, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1.2H), 7.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1.2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H).
実施例９３
【１０８２】
【化２２３】



【１０８３】
３－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）オキセタン－３－オール
ステップ１：中間体Ｅ１６（４４０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（２９３ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を条件Ａ１下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製した後、３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン－３－イル）－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（４００ｍｇ、収率５８％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１０８４】
ステップ２：３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン－３－イル）－１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（２００ｍｇ、０．４４４ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１４２ｍｇ、０．５３３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製した後、Ｎ－（４－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロ

イソキノリン－７－アミン（１７０ｍｇ、収率７３％）を赤色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

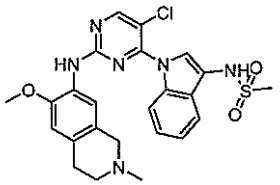
【１０８５】

ステップ３：Ｎ－（４－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）オキセタン－３－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（８０ｍｇ、１３１．９６ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）の混合溶媒中溶液に、ギ酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$／アセトニトリル）に通して精製して、３－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）オキセタン－３－オールを黄色の固体として得た（２．０ｍｇ、収率３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.46 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.39 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 30.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.33 (s, 3H).

実施例９４

【１０８６】

【化２２４】



【１０８７】

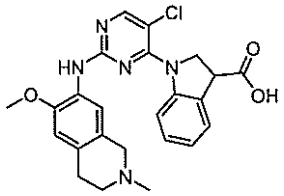
Ｎ－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メタンスルホンアミド

ステップ１：３－ニトロ－１Ｈ－インドール（１００ｍｇ、０．６１７ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（１２５ｍｇ、０．６７８ｍｍｏｌ）を条件Ａ１下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製した後、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－ニトロ－１Ｈ－インドール（７８ｍｇ、収率３０％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

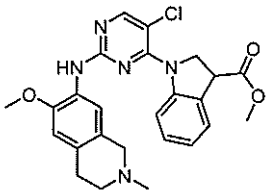
【１０８８】

ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－ニトロ－１Ｈ－インドール（７８ｍｇ、２５２．３４ｕｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（０．５ｍＬ）および水（０．２ｍＬ）の混合溶媒中溶液に、０℃で亜鉛（５．４２ｍｇ、８２．８９ｕｍｏｌ）およびNH_4Cl（５．２ｍｇ、９７．０５ｕｍｏｌ）を順次加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、セライトに通して濾過した。濾液を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、水（５ｍＬ）およびブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－アミンを茶褐色の固体として得た（６０ｍｇ、収率８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０８９】
ステップ３：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－アミン（６０ｍｇ、２１４．９６ｕｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（２ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＭｓＣｌ（１３８．０９ｍｇ、２１４．９６ｕｍｏｌ）を加えた。０℃で４時間撹拌した後、混合物を５％クエン酸水溶液（２０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ）との間で分配した。合わせた有機相を水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１０～１／５）により精製して、Ｎ－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メタンスルホンアミドを黄色の固体として得た（７５ｍｇ、収率９７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１０９０】
ステップ４：Ｎ－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メタンスルホンアミド（７５ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（４９ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製した後、Ｎ－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）メタンスルホンアミド（５．２ｍｇ、収率５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.86-7.72 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.28-7.20 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.79 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.29 (s, 2H).
実施例３２
【１０９１】
【化２２５】



【１０９２】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸
実施例１１５
【１０９３】
【化２２６】



【１０９４】

メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート

ステップ１：２，４，５－トリクロロピリミジン（２２０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）およびインドリン－３－カルボン酸（１６３ｍｇ、０．９９９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ（０．６ｍＬ）中混合物を、１５０℃で１５分間撹拌し、逆相クロマトグラフィー（水中０～８０％メタノール）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（１６０ｍｇ、収率４８．５５％、純度９４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０９５】

ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１９ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）ならびにＴｓＯＨ・H_2O（１８．４ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（２．５ｍＬ）中混合物を、８５℃で５時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ NH_4HCO_3および０．０２５％NH_3・H_2O／アセトニトリル）により精製して、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（１．８ｍｇ、収率４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.7, 3.9 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.56 (dd, J = 10.6, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.60-2.55 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).

代替合成方法：

ステップ１：中間体Ｅ１７（３００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（２９２ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４１１．４ｍｇ、３．１８ｍｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）中混合物を、１００℃で１６時間撹拌し、氷冷水（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：０～１５％）により精製して、メチル１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート（５５６ｍｇ、収率９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０９６】

ステップ２：メチル１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．６７８ｍｍｏｌ）、中間体Ｗ１（１５５ｍｇ、０．６７８ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・H_2O（１２９．１ｍｇ、０．６７９ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）中混合物を、１００℃で１６時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：０～１５％）により精製して、メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートおよびイソプロピル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートの混合物（５３０ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０（メチルエステル）、５０８（イソプロピルエステル）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０９７】

少量の混合物を分取ＨＰＬＣにより更に精製して、メチル１－（５－クロロ－２－（（

６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートを黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 15.3, 7.7 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (q, J = 10.8 Hz, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 3.79 (d, J = 15.6 Hz, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).

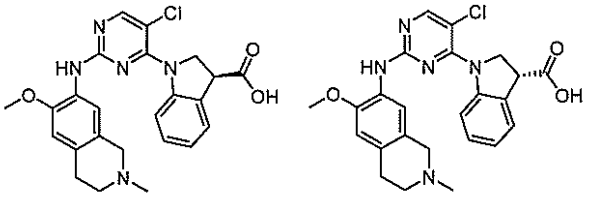
ステップ３：メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートおよびイソプロピル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート（５３０ｍｇ）ならびにＬｉＯＨ水溶液（２Ｎ、４ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物を、室温で１６時間撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に調整し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ NH_4HCO_3および０．０２５％$NH_3・H_2O$／アセトニトリル）により精製して、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（１５８ｍｇ、収率８４％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０９８】

実施例９５および９６

【１０９９】

【化２２７】



【１１００】

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸および（Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸

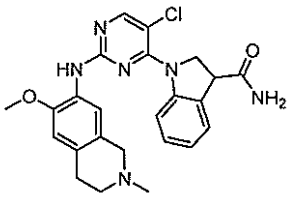
ラセミ体の１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（２０ｍｇ）をキラル分離して合成した。立体化学は確認されておらず、２種の生成物（各々４．５ｍｇ、５．１ｍｇ）は任意選択的に割り当てられた。

【１１０１】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.31-4.27 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H).

キラルＨＰＬＣ保持時間：１．２８５分；ｅｅ値：＞９９％。

【１１０２】
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H).
キラルＨＰＬＣ保持時間：２．０７８分；ｅｅ値：＞９９％。
【１１０３】
ＳＦＣ分離条件：
装置：ＳＦＣ－１５０（Ｔｈａｒ、Ｗａｔｅｒｓ）
カラム：ＩＧ　２０＊２５０ｍｍ、１０ｕｍ（Ｄａｉｃｅｌ）
カラム温度：３５℃
移動相：CO_2／ＥｔＯＨ（０．２％メタノール／アンモニア）＝５０／５０
流速：１２０ｇ／分
逆圧：１００ｂａｒ
検出波長：２１４ｎｍ
サイクル時間：８分
実施例３３
【１１０４】
【化２２８】



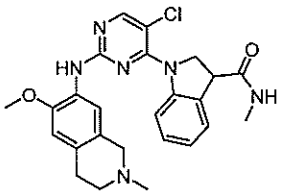
【１１０５】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキサミド
ステップ１：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、１９３．４６ｕｍｏｌ）、塩化アンモニウム（５１．７４ｍｇ、９６７．３２ｕｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１１０．３４ｍｇ、２９０．２０ｕｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５８．７３ｍｇ、５８０．３９ｕｍｏｌ、８０．９０ｕＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中混合物を、室温で３時間撹拌し、氷冷水（１５ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝０～１００％）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキサミド（１５ｍｇ、収率５０．１６％、純度１００％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１０６】
ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキサミド（４５ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（２８ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$／アセトニトリル）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）ア

ミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキサミド（２６．９ｍｇ、収率５５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 31.8, 7.8 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.3, 6.3 Hz, 1H), 4.36 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, J = 9.3, 6.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例９７

【１１０７】

【化２２９】



【１１０８】

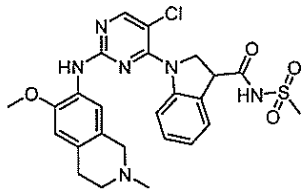
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－メチルインドリン－３－カルボキサミド

ステップ１において塩化アンモニウムの代わりにメチルアミン塩酸塩を使用する、実施例３３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H-NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.31-8.26 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s,1H), 7.42 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (dd, J = 10.4, 6.5 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22-4.05 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例９８

【１１０９】

【化２３０】



【１１１０】

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）インドリン－３－カルボキサミド

ステップ１：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（６０ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）およびＣＤＩ（３１．４７ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物を、室温で１時間撹拌し、続いてメタンスルホンアミド（２７．６ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を追加の１時間撹拌した後、

ＤＢＵ（２９．５ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。次いで反応混合物を室温で１６時間撹拌し、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０～１５％）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ－メチルスルホニル－インドリン－３－カルボキサミドを黄色の油状物として得た（４５ｍｇ、収率３７％、純度６２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

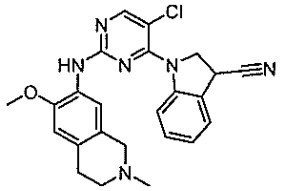
【１１１１】

ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ－メチルスルホニル－インドリン－３－カルボキサミド（４５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１３．９ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ／アセトニトリル）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－（メチルスルホニル）インドリン－３－カルボキサミド（２９ｍｇ、収率７４．１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 4.28 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.09 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.67 (s, 2H), 2.52 (s, 3H).

実施例９９

【１１１２】

【化２３１】



【１１１３】

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニトリル

ステップ１：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）およびピリジン（６７ｍｇ、０．８４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＤＣＭ（１ｍＬ）中のトリフルオロ酢酸無水物（８８．３ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。混合物を０℃で１時間および室温で６時間撹拌し、１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）を用いてクエンチした。得られた混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製の１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニトリル（６０ｍｇ、収率４０．２％、純度４０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１１４】

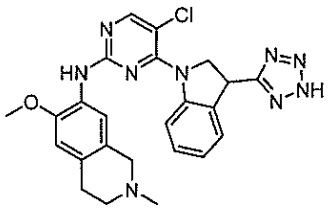
ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニトリル（６０ｍｇ、純度４０％）および中間体Ｗ１（１０．８ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および０．０２５％

ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ／アセトニトリル）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニトリル（１９．７ｍｇ、収率７７．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.58 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 10.7, 6.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.57-2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

実施例１００

【１１１５】

【化２３２】



【１１１６】

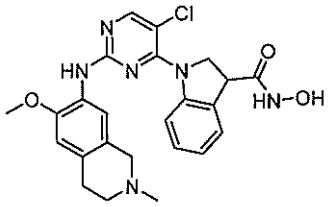
Ｎ－（４－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）インドリン－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニトリル（４５ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）、アジ化ナトリウム（９．８ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）および酢酸アンモニア（１１．６ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）中混合物を、１２０℃で５時間撹拌し、室温に冷却し、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、５ｍＬ）で希釈し、更に３０分間撹拌した。混合物をＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ギ酸）により精製して、Ｎ－（４－（３－（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）インドリン－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを白色の固体として得た（１３．４ｍｇ、収率２７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.32 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21-7.08 (m, 2H), 6.93 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.89 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.90 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).

実施例１０１

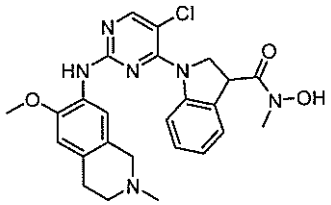
【１１１７】

【化２３３】



【１１１８】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－ヒドロキシインドリン－３－カルボキサミド
ステップ１：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸（１５０ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）、二塩化オキサリル（６１．４ｍｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物を、室温で２時間撹拌し、真空で濃縮して、粗製の１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニルクロリドを得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。
【１１１９】
ステップ２：ヒドロキシルアミン塩酸塩（７９．３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３ｍＬ）中懸濁液に、０℃でＫＯＨ（６３．８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。反応混合物をN_2下１０分間撹拌し、これに０℃でメタノール（５ｍＬ）中の１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニルクロリド（７５ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで得られた混合物を１６時間撹拌し、氷冷水（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝０～１０／１）により精製して、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ－ヒドロキシインドリン－３－カルボキサミドを白色の固体として得た（５０ｍｇ、収率４３％、純度６４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１１２０】
ステップ３：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ－ヒドロキシインドリン－３－カルボキサミド（５０ｍｇ、純度６４％）および中間体Ｗ１（１８．９ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ NH_4HCO_3および０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$／アセトニトリル）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－ヒドロキシインドリン－３－カルボキサミド（１２．６ｍｇ、収率２５．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.50-7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 10.3, 6.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08-3.99 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
実施例１０２
【１１２１】

【化２３４】



【１１２２】

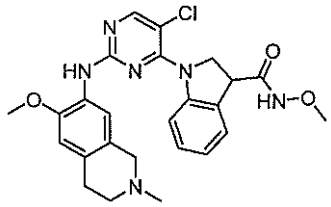
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－ヒドロキシ－Ｎ－メチルインドリン－３－カルボキサミド

ステップ２においてヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにＮ－メチルヒドロキシルアミンを使用する、実施例１０１と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 19.3, 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.90-4.79 (m, 1H), 4.51 (dd, J = 10.4, 6.4 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例１０３

【１１２３】

【化２３５】



【１１２４】

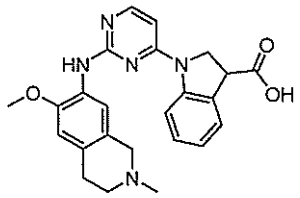
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ－メトキシインドリン－３－カルボキサミド

ステップ２においてヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにＯ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩を使用する、実施例１０１と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.51 (dd, J = 10.4, 6.7 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.56 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例１６３

【１１２５】

【化２３６】



【１１２６】

１－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸

ステップ１：メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートおよびイソプロピル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートの混合物（１００ｍｇ）ならびにＰｄ／Ｃ（１８．２ｍｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）のメタノール（１０ｍＬ）中混合物を、H_2下室温で１６時間撹拌し、セライトのパッドに通して濾過した。固体のケーキをＥＡ（２０ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空で濃縮して、粗製のメチル１－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートおよびイソプロピル１－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートの混合物を得、これを精製せずに次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６（メチルエステル）、４７４（イソプロピルエステル）［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

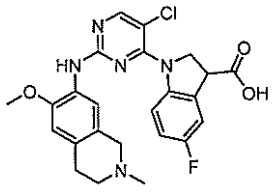
【１１２７】

ステップ２：メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートおよびイソプロピル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートの混合物の代わりにメチル１－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートおよびイソプロピル１－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレートの混合物を使用する、実施例３２の代替合成方法のステップ３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 16.9, 6.9 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.27 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 4.17-4.03 (m, 2H), 3.80 (d, J = 9.1 Hz, 3H), 3.28 (m, 2H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).

実施例１０４

【１１２８】

【化２３７】



【１１２９】

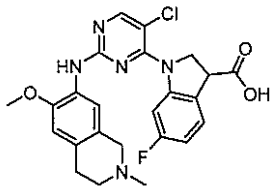
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１７の代わりに中間体Ｅ２２を使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 6.8 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.60 (dd, J = 10.5, 6.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 4.22-4.10 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 2.82 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.69 (t, J = 19.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

実施例１０５

【１１３０】

【化２３８】



【１１３１】

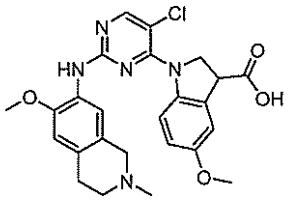
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１７の代わりに中間体Ｅ２３を使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33-8.25 (m, 1H), 8.20 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 14.4, 6.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 6.85-6.65 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 10.4, 6.1 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 1H), 3.79 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.63 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 2.31 (d, J = 20.7 Hz, 3H).

実施例１０６

【１１３２】

【化２３９】



【１１３３】

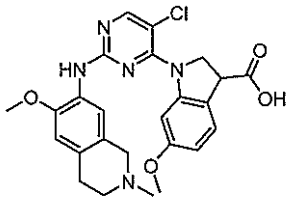
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－メトキシインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１７の代わりに中間体Ｅ２４を使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83-6.58 (m, 1H), 4.69-4.50 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 3.41 (s, 1H), 2.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

実施例１０７

【１１３４】

【化２４０】



【１１３５】

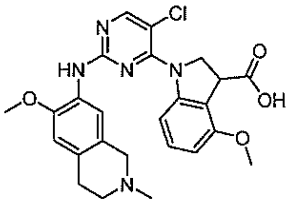
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－メトキシインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１７の代わりに中間体Ｅ２５を使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.62 (t, J = 10.0 Hz, 1H), 4.36-4.22 (m, 2H), 4.10 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.70 (d, J = 3.6 Hz, 4H), 3.33 (s, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.07 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H).

実施例１０８

【１１３６】

【化２４１】



【１１３７】

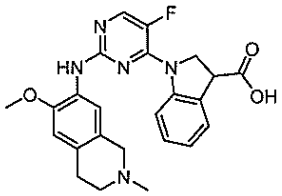
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－４－メトキシインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１７の代わりに中間体Ｅ２６を使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.11 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.51 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 9.7, 4.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 7H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.49-2.48 (m, 1H), 2.33 (s, 3H).

実施例１０９

【１１３８】

【化２４２】



【１１３９】

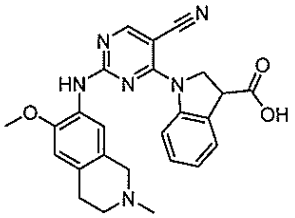
１－（５－フルオロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸

ステップ１において２，４，５－トリクロロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジンを使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 7.85(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 10.5, 5.3 Hz, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.27 (dd, J = 9.8, 5.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.41 (s, 2H), 2.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H).

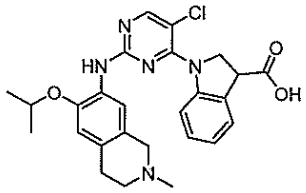
実施例１１０

【１１４０】

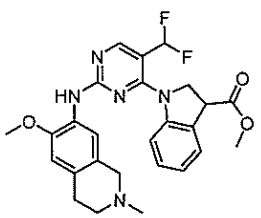
【化２４３】



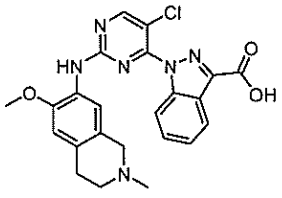
【１１４１】
１－（５－シアノ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸
ステップ１において２，４，５－トリクロロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリルを使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.13 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.41 (d, J = 65.9 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 75.7 Hz, 3H), 4.45 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).
実施例１１１
【１１４２】
【化２４４】



【１１４３】
１－（５－クロロ－２－（（６－イソプロポキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸
ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ９を使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１４４】
実施例１１２
【１１４５】
【化２４５】



【１１４６】
メチル１－（５－（ジフルオロメチル）－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート
ステップ１：２，４－ジクロロピリミジン－５－カルバルデヒド（３００ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＮ－エチル－Ｎ－（トリフルオロ－スルファニル）エタンアミン（１．３７ｇ、８．４８ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、０℃に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ約８に塩基性化し、ジクロロメタン（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、２，４－ジクロロ－５－（ジフルオロメチル）ピリミジンを薄黄色の油状物として得た（３０３ｍｇ、収率８５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１４７】
ステップ２：中間体Ｅ１７（１１５．８ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－５－（ジフルオロメチル）ピリミジン（１３０ｍｇ、０．６５３ｍｍｏｌ）を条件Ａ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製した後、メチル１－（２－クロロ－５－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート（１６０ｍｇ、収率６８．５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１４８】
ステップ３：メチル１－（２－クロロ－５－（ジフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート（１５９ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１０２．６ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製した後、メチル１－（５－（ジフルオロメチル）－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキシレート（３０ｍｇ、収率１０．９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.47-4.39 (m, 2H), 4.34 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.49-2.46 (s, 3H).
実施例１１３
【１１４９】
【化２４６】



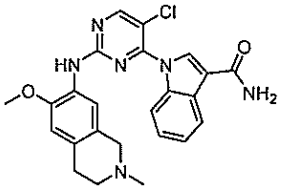
【１１５０】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸
ステップ１において中間体Ｅ１７の代わりにメチル１Ｈ－インダゾール－３－カルボキシレートを使用する、実施例３２の代替合成方法と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

／ｚ：４６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.38-8.22 (m, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55-7.28 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.38 (m, 2H), 2.82 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

実施例３４

【１１５１】

【化２４７】



【１１５２】

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキサミド

ステップ１：１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（５００ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（６２５．９９ｍｇ、３．４１ｍｍｏｌ）を条件Ａ１下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、５０／１）により精製した後、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドール－３－カルボン酸（２００ｍｇ、収率１９．８８％、純度９５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

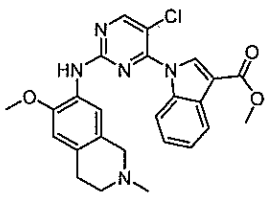
【１１５３】

ステップ２および３：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボン酸の代わりに１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドール－３－カルボン酸を使用する、実施例３３のステップ１および２と同様の手順および条件。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.87 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.29-8.15 (m, 1H), 7.78-7.64 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31-7.21 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.54 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H).

実施例１１４

【１１５４】

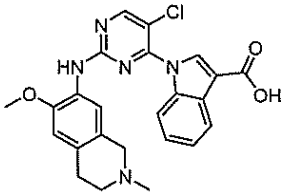
【化２４８】



【１１５５】

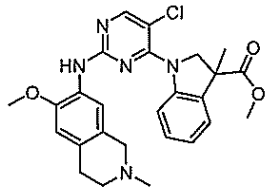
メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート

実施例３５
【１１５６】
【化２４９】

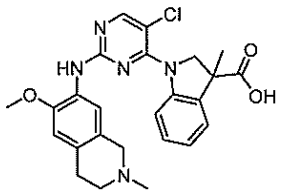


【１１５７】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸
ステップ１：メチル１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（１ｇ、５．７１ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（１．１５ｇ、６．２８ｍｍｏｌ）を条件Ａ１下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により精製した後、メチル１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（８００ｍｇ、収率４３．５％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１５８】
ステップ２：メチル１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．６２１ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１４３．２ｍｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１００／１）により精製した後、メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（１３８ｍｇ、収率４４．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 6.4, 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.24 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
ステップ３：メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボキシレート（４５４ｍｇ、０．９５０ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（４５６ｍｇ、７．６０ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ水溶液（６Ｎ、３６ｍＬ）の混合物を、５０℃で１６時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．０４％ギ酸）により精製して、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－カルボン酸（３３．１ｍｇ、収率７．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.33 (d, J = 20.1 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.34-3.33 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.30 (s, 3H)
実施例１１６
【１１５９】

【化２５０】



【１１６０】
メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート
実施例１１７
【１１６１】
【化２５１】



【１１６２】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボン酸
ステップ１：中間体Ｅ１８（１５８ｍｇ、０．８２６ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（１９７．０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４２７．２ｍｇ、３．３０ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（４ｍＬ）中混合物を、１００℃で１２時間撹拌し、室温に冷却し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、１００ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で希釈した。水性相を分離し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：３０％）により精製し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：３０％）により精製した後、メチル１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート（２５７ｍｇ、収率８９．２％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１６３】
ステップ２：メチル１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）、中間体Ｗ１（４０．６ｍｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・H_2O（２８．１ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）のイソプロパノール（３ｍＬ）中混合物を、１２０℃で１２時間撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（４ｍＬ）で中和し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3、０．０２５％$NH_3・H_2O$）により精製

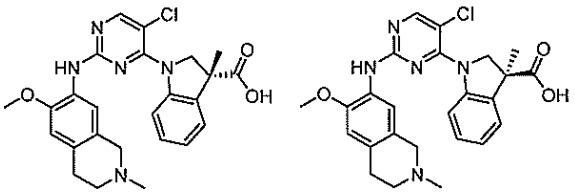
して、メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート（２０ｍｇ、収率２７．４％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 12.7, 7.8 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.75 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

ステップ３：メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム水溶液（２Ｎ、０．１ｍＬ）のＴＨＦ（２．５ｍＬ）中混合物を、室温で３時間撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に調整し、ＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ギ酸）により精製して、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボン酸を白色の固体として得た（１０．７ｍｇ、収率５５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.76 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

実施例１１８および１１９

【１１６４】

【化２５２】



【１１６５】

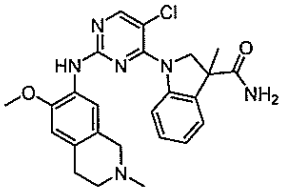
（Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボン酸および（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボン酸

ラセミ体の１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボン酸をキラル分離して合成した。立体化学は確認されておらず、２種の生成物は任意選択的に割り当てられた。

【１１６６】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.13 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.11-3.01 (m, 2H), 2.77 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.57 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

キラルＨＰＬＣ保持時間：１．０７９分；ｅｅ値：＞９９％。
【１１６７】
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.37 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.07-2.97 (m, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).
キラルＨＰＬＣ保持時間：１．５０１分；ｅｅ値：＞９９％。
【１１６８】
ＳＦＣ分離条件：
装置：ＳＦＣ－１５０（Ｔｈａｒ、Ｗａｔｅｒｓ）
カラム：ＩＧ　２０＊２５０ｍｍ、１０ｕｍ（Ｄａｉｃｅｌ）
カラム温度：３５℃
移動相：CO_2／ＥｔＯＨ（０．５％メタノール／アンモニア）＝４５／５５
流速：１２０ｇ／分
逆圧：１００ｂａｒ
検出波長：２１４ｎｍ
サイクル時間：３分
実施例１２０
【１１６９】
【化２５３】



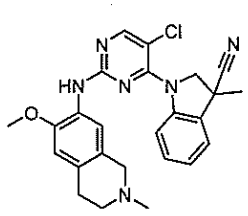
【１１７０】
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキサミド
ステップ１：中間体Ｅ１９（１４８ｍｇ、０．７９８ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（１４６．４ｍｇ、０．７９８ｍｍｏｌ）を条件Ａ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ：１／５）により精製した後、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキサミド（１９９ｍｇ、収率６９．５％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１１７１】
ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキサミド（１９９ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１３５．０ｍｇ、０．７０２ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキサミド（８２．５ｍｇ、収率２８．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (t, J =

7.7 Hz, 1H), 7.00 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

実施例１２１

【１１７２】

【化２５４】



【１１７３】

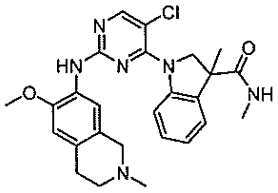
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボニトリル

１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボキサミドの代わりに１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキサミドを使用する、実施例９９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.33 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.65 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.73 (s, 3H).

実施例１２２

【１１７４】

【化２５５】



【１１７５】

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルインドリン－３－カルボキサミド

ステップ１：中間体Ｅ２０（６８ｍｇ、０．３５７ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（７２．１ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）を条件Ａ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ：１０／１）により精製した後、１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルインドリン－３－カルボキサミド（７２ｍｇ、収率５９．７％）を無色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１７６】

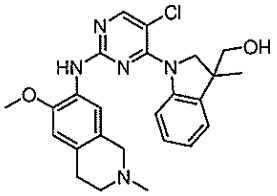
ステップ２：１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルインドリン－３－カルボキサミド（７２ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（４１

．１ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ）により精製した後、１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｎ，３－ジメチルインドリン－３－カルボキサミド（４５．６ｍｇ、収率４３．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.38 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.58 (s, 5H), 2.32 (s, 3H), 1.61 (d, J = 64.4 Hz, 3H).

実施例１２３

【１１７７】

【化２５６】



【１１７８】

（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）メタノール

ステップ１：中間体Ｅ２１（６０ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（７０ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）を条件Ａ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ：１０／１）により精製した後、（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）メタノール（８５ｍｇ、収率６４．６％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

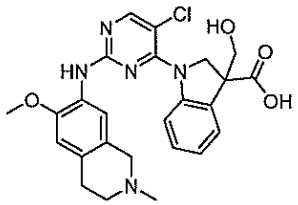
【１１７９】

ステップ２：（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）メタノール（８５ｍｇ，０．２７３ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（６２．９ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ）により精製した後、（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）メタノール（２２．４ｍｇ、１７．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz,1H),7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.01 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 2H), 3.30-3.28 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.58-2.54 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.29 (s, 3H).

実施例１２４

【１１８０】

【化２５７】



【１１８１】

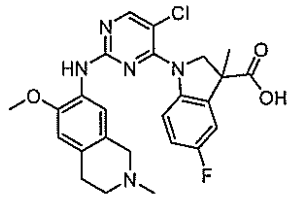
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－（ヒドロキシメチル）インドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１８の代わりに中間体Ｅ３７を使用する、実施例１１７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.75 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.49 (br, 1H), 3.33 (br, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

実施例１２５

【１１８２】

【化２５８】



【１１８３】

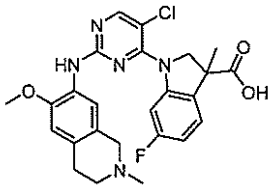
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１８の代わりに中間体Ｅ２７を使用する、実施例１１７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 8.8, 4.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.5, 2.7 Hz, 1H), 6.95 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 4H), 2.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.36 (d, J = 12.7 Hz, 3H), 1.52 (s, 3H).

実施例１２６

【１１８４】

【化２５９】



【１１８５】

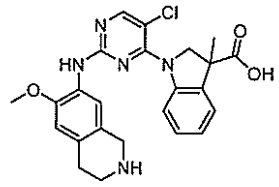
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－カルボン酸

ステップ１において中間体Ｅ１８の代わりに中間体Ｅ２８を使用する、実施例１１７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.37-7.27 (m, 1H), 7.18 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

実施例１２７

【１１８６】

【化２６０】



【１１８７】

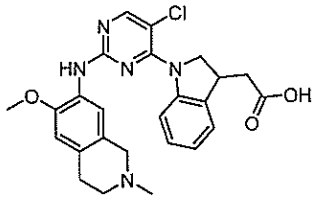
１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボン酸

ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ１１を使用する、実施例１１７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 5.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 1.60 (s, 3H).

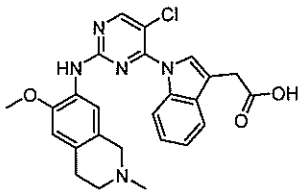
実施例１２８

【１１８８】

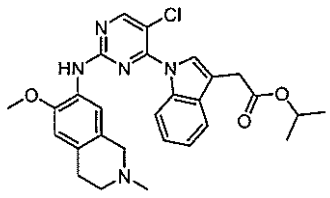
【化２６１】



【１１８９】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－イル）酢酸
ステップ１において中間体Ｅ１８の代わりに中間体Ｅ２９を使用する、実施例１１７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 21.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 22.6, 7.7 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 10.6, 7.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.84-2.70 (m, 3H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H).
実施例１２９
【１１９０】
【化２６２】



【１１９１】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸
実施例１３０
【１１９２】
【化２６３】



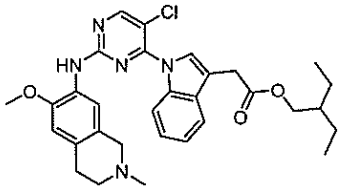
【１１９３】
イソプロピル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，

３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート

実施例１３１

【１１９４】

【化２６４】



【１１９５】

２－エチルブチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート

ステップ１：２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸（３００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（３１４．１ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）を条件Ａ１下で使用し、逆相クロマトグラフィーにより精製した後、２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸（９３ｍｇ、収率１６．０％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１９６】

ステップ２：２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸（９３ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（６６．６ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１０／１）により精製した後、イソプロピル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート（１２０ｍｇ、収率８０．０％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 6.0, 2.8 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.21 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.94 (dt, J = 12.5, 6.3 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.32 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

２－エチルブチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテートを、ステップ２において溶媒として２－エチルブタン－１－オールを使用して得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28-7.14 (m, 2H), 6.78 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 1.45 (dd, J = 12.4, 6.2 Hz, 1H), 1.29-1.23 (m, 4H), 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 6H).

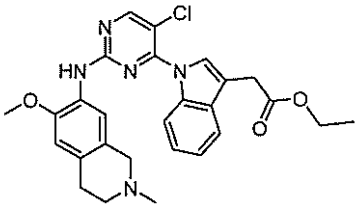
ステップ３：イソプロピル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート（１４２ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）を実施例１１７のステップ３と同様の条件下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍ

Ｍ　NH_4HCO_3）により精製した後、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸を白色の固体として得た（５７．９ｍｇ、収率４４．４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.80 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.26 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

実施例１３２

【１１９７】

【化２６５】



【１１９８】

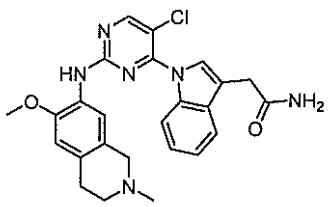
エチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテート

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸（６０ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）のエタノール（１ｍＬ）中溶液に、$SOCl_2$（２９．９ｍｇ、０．２５１ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応混合物を８５℃で３時間撹拌し、室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ８に塩基性化し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ　NH_4HCO_3および０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$／アセトニトリル）により精製して、エチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセテートを薄黄色の固体として得た（７．８ｍｇ、収率１２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.82-7.76 (m, 1H), 7.64-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28-7.16 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.11 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.20 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

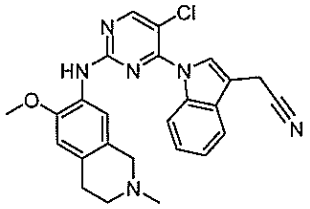
実施例１３３

【１１９９】

【化２６６】



【１２００】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセトアミド
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸（３０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（３１．９ｍｇ、０．５９６ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（３４．０ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中混合物に、ＤＩＰＥＡ（１１５．６ｍｇ、０．８９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3、０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセトアミド（９．１ｍｇ、収率３２．０％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 5.5, 3.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 2.78 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
実施例１３４
【１２０１】
【化２６７】



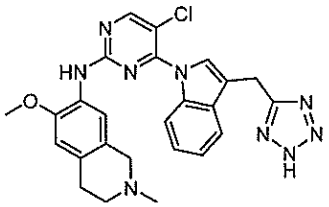
【１２０２】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセトニトリル
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセトアミド（５０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）およびピリジン（３３．２ｍｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、０℃でトリフルオロ酢酸無水物（４４．０ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を０℃で１時間および室温で６時間撹拌し、ＨＣｌ水溶液（１Ｎ、１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ／ＭｅＣＮ）により精製して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセトニトリル（１９．３ｍｇ、収率３９．７％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.35 (s, 2H), 7.89 (s, 1H),7.81 (dd, J = 6.3, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 6.1, 2.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 6.1, 3.2 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.7

8 (t, J = 5.6 Hz,2H), 2.55 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例１３５

【１２０３】

【化２６８】



【１２０４】

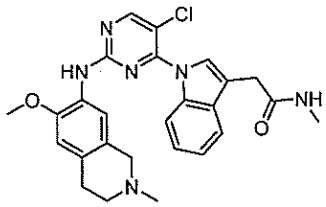
Ｎ－（４－（３－（（２Ｈ－テトラゾール－５－イル）メチル）－１Ｈ－インドール－１－イル）－５－クロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）インドリン－３－カルボニトリルの代わりに２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）アセトニトリルを使用する、実施例１００と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.25-7.16 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 2.87 (s, 4H), 2.52 (s, 3H).

実施例１３６

【１２０５】

【化２６９】



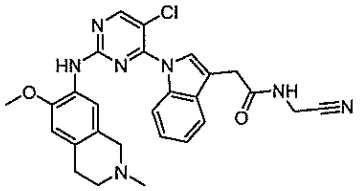
【１２０６】

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－メチルアセトアミド

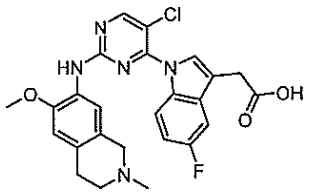
塩化アンモニウムの代わりにメチルアミンを使用する、実施例１３３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 6.2, 3.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.20 (dd, J = 6.0, 3.1 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.78 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.59 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.56 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例１３７

【１２０７】
【化２７０】

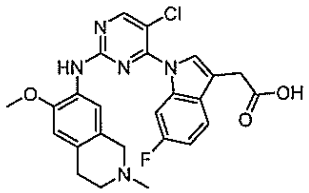


【１２０８】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－Ｎ－（シアノメチル）アセトアミド
塩化アンモニウムの代わりに２－アミノアセトニトリル硫酸を使用する、実施例１３３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.75 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.84-7.78 (m, 2H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.15 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 2.79 (s, 2H), 2.56 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).
実施例１３８
【１２０９】
【化２７１】



【１２１０】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸
２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに２－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸を使用する、実施例１２９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 28.9 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 7.46-7.24 (m, 2H), 7.04 (td, J = 9.1, 2.4 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.80 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H).
実施例１３９
【１２１１】

【化２７２】



【１２１２】

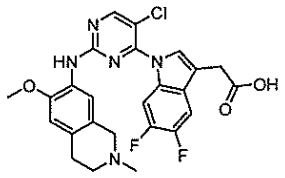
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸

２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに２－（６－フルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸を使用する、実施例１２９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.79 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67-7.52 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.08 (td, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

実施例１４０

【１２１３】

【化２７３】



【１２１４】

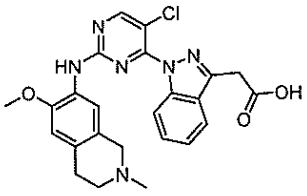
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸

２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに２－（５，６－ジフルオロ－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸を使用する、実施例１２９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.84 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.61 (dd, J = 10.8, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 6.79 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.80 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 2H), 2.32 (d, J = 13.1 Hz, 3H).

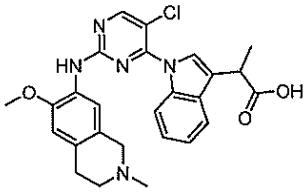
実施例１４１

【１２１５】

【化２７４】

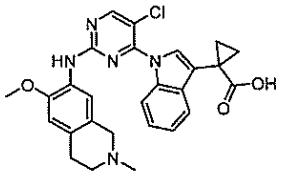


【１２１６】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）酢酸
２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに２－（１Ｈ－インダゾール－３－イル）酢酸を使用する、実施例１２９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１２１７】
実施例１４２
【１２１８】
【化２７５】

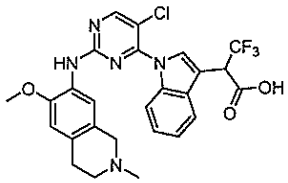


【１２１９】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）プロパン酸
２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに中間体Ｅ３０を使用する、実施例１２９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80-7.74 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24-7.15 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.93 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.77 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.49 (d, J = 7.1 Hz, 3H).
実施例１４３
【１２２０】

【化２７６】



【１２２１】
１－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸
２－（１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに中間体Ｅ３１を使用する、実施例１２９と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.49 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 2.1 Hz, 2H).
実施例１４４
【１２２２】
【化２７７】



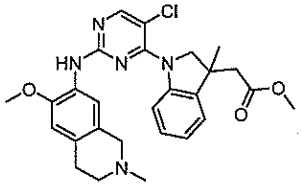
【１２２３】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン酸
ステップ１：中間体Ｅ３２（２００ｍｇ、０．８２２ｍｍｏｌ））および２，４，５－トリクロロピリミジン（２２６．３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を条件Ａ１下で使用し、逆相クロマトグラフィー（ＭｅＣＮ／０．０３％ＴＦＡ）により精製した後、２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン酸（１９０ｍｇ、収率４７．４％、純度８０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１２２４】
ステップ２：中間体Ｗ１（１１２．４ｍｇ、０．５８４ｍｍｏｌ）および２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパン酸（１９０ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）により精製した後、１－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸を白色の固体として得た（９．３ｍｇ、収率３．４％）。ＬＣ－

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.82 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.63 (br, 2H), 2.88 (br, 5H), 2.56 (br, 2H).

実施例１４５

【１２２５】

【化２７８】



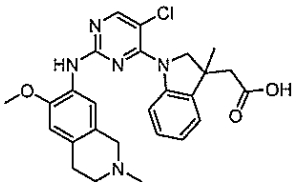
【１２２６】

メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート

実施例１４６

【１２２７】

【化２７９】



【１２２８】

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ１：中間体Ｅ３３（６７ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（３ｍＬ）中混合物に、２，４，５－トリクロロピリミジン（４５．５ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９６．１９ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。混合物を１００℃で１６時間撹拌し、氷冷水（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＰＥ＝０～１００％）により精製して、メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（８０ｍｇ、収率８３．３％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２２９】

ステップ２：メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（８０ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（５ｍＬ）中混合物に、中間体Ｗ１（５１．５ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・H_2O（４３．２ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。混合物を１００℃

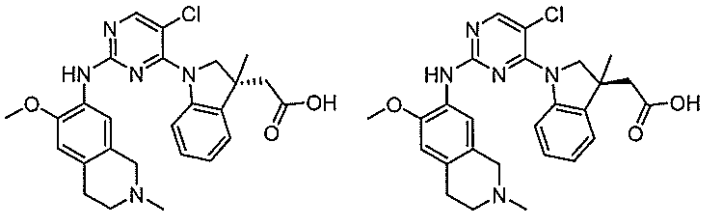
で１６時間撹拌し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ＝１０／１、３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝０～１５％）により精製して、メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（７０ｍｇ、収率４２．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.38 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.50 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.78 (dd, J = 10.3, 4.8 Hz, 3H), 2.68 (s, 1H), 2.55 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.36 (s, 3H).

ステップ３：メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（７０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ水溶液（２Ｎ、１ｍＬ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中混合物を、室温で１６時間撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に調整し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$、０．０２５％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ）により精製して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（２３．０ｍｇ、収率４６．２％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 17.2, 7.6 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

実施例１４７および１４８

【１２３０】

【化２８０】



【１２３１】

（Ｒ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸および（Ｓ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

方法１：

ステップ１：メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１５７ｍｇ）をＳＦＣキラル分離して、（Ｒ）－メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２

，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートおよび（Ｓ）－メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（各々６７ｍｇ、６３ｍｇ）を得た。立体化学は確認されておらず、２種の生成物は任意選択的に割り当てられた。

【１２３２】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。キラルＨＰＬＣ保持時間：１．８２９分；ｅｅ値：９８．３％。

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。キラルＨＰＬＣ保持時間：３．４２７分；ｅｅ値：＞９９％。

【１２３３】

ＳＦＣ分離条件：

装置：ＳＦＣ－８０（Ｔｈａｒ、Ｗａｔｅｒｓ）

カラム：ＡＤ－Ｈ　２０＊２５０ｍｍ、１０ｕｍ（Ｄａｉｃｅｌ）

カラム温度：３５℃

移動相：CO_2／ＥｔＯＨ（０．２％メタノール／アンモニア）＝５０／５０

流速：８０ｇ／分

逆圧：１００ｂａｒ

検出波長：２１４ｎｍ

サイクル時間：６．９分

ステップ２：（Ｒ）－メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートおよび（Ｓ）－メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートを、実施例１４６のステップ３と同様の条件下で各々加水分解して、（Ｒ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸および（Ｓ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（各々１７．６ｍｇ、３３．８ｍｇ）を得た。立体化学は確認されておらず、２種の生成物は任意選択的に割り当てられた。

【１２３４】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 13.7, 7.7 Hz, 2H), 7.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.62-2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

キラルＨＰＬＣ保持時間：１．３８４分；ｅｅ値：＞９９％。

【１２３５】

ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.29 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 2H), 7.10 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.57 (dd, J = 13.1, 7.1 Hz, 3H), 2.30 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 2H).

キラルＨＰＬＣ保持時間：１．１３２分；ｅｅ値：＞９９％。

【１２３６】

方法２：
ステップ１：メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートをＳＦＣキラル分離して、（Ｒ）－メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートおよび（Ｓ）－メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートを得た。立体化学は確認されておらず、２種の生成物は任意選択的に割り当てられた。
【１２３７】
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。キラルＨＰＬＣ保持時間：１．１９１分；ｅｅ値：＞９９％。
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。キラルＨＰＬＣ保持時間：１．５１９分；ｅｅ値：＞９９％。
【１２３８】
ＳＦＣ分離条件：
装置：ＳＦＣ－８０（Ｔｈａｒ、Ｗａｔｅｒｓ）
カラム：ＡＤ－Ｈ　２０＊２５０ｍｍ、１０ｕｍ（Ｄａｉｃｅｌ）
カラム温度：３５℃
移動相：CO_2／イソプロパノール（０．２％メタノール／アンモニア）＝８７／１３
流速：８０ｇ／分
逆圧：１００ｂａｒ
検出波長：２１４ｎｍ
サイクル時間：２．８分
（ステップ２および３の代表例としての１つの立体異性体）
ステップ２：中間体Ｗ１（１．３６ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（２．１ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）および$TsOH \cdot H_2O$（１．１３ｇ、５．９６ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（２５ｍＬ）中混合物を、１００℃で１２時間撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、（Ｓ）－メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１．８ｇ、収率５６．３％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１２３９】
ステップ３：水酸化リチウム水和物（２６４ｍｇ、６．３ｍｍｏｌ）の水（５ｍＬ）中溶液および（Ｓ）－メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１．６ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中混合物を、室温で１６時間撹拌し、酢酸でｐＨ約３に酸性化した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3）により精製して、（Ｓ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（８３９．３ｍｇ、収率５３．９％）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.48 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.83 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.66-2.59 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.40 (s, 3H).

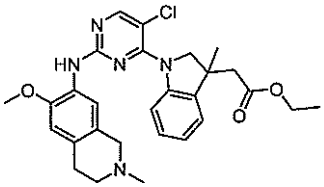
キラルＨＰＬＣ保持時間：１．１３２分；ｅｅ値：＞９９％。

【１２４０】

実施例１４９

【１２４１】

【化２８１】



【１２４２】

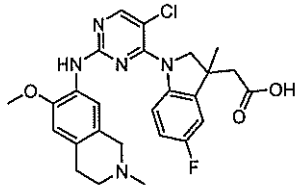
エチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－３－イル）酢酸の代わりに２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸を使用する、実施例１３２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 7.1, 1.5 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 3.3 Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.75 (dd, J = 10.1, 7.2 Hz, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.55 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

実施例１５０

【１２４３】

【化２８２】



【１２４４】

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ１：中間体Ｅ３４（２９５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（２６６．６ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１７０．５ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（２ｍＬ）中溶液を、１００℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／４）により精製して、メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（４１６ｍｇ、収率８５．０％）を灰白

色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２４５】

ステップ２：メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１００ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）、中間体Ｗ１（６２．３ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・H_2O（５１．３ｍｇ、０．２７０ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（２ｍＬ）中溶液を、１００℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ約８に中和した。混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／４）により精製して、メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１８６ｍｇ、収率８０．７％、純度６０％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

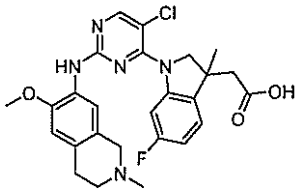
【１２４６】

ステップ３：メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１８６ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ水溶液（２Ｎ、３．５ｍＬ）のＴＨＦ（８ｍＬ）中混合物を、室温で終夜撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に調整し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ NH_4HCO_3、０．０２５％NH_3・H_2O）により精製して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（５７．６ｍｇ、収率３１．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 6.89 (td, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.44 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.78 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

実施例１５１

【１２４７】

【化２８３】



【１２４８】

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ１：中間体Ｅ３５（７８ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（６４．１ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３５．２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）のｎ－ＢｕＯＨ（２ｍＬ）中溶液を、１００℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）

で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／１０）により精製して、メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１００ｍｇ、収率７３．４％）を薄黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２４９】

ステップ２：メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（８２．７ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）、中間体Ｗ１（６３．８ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・H_2O（５３．０ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（２ｍＬ）中溶液を、１２０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ約８に中和した。混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（８１ｍｇ、収率６２．９％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

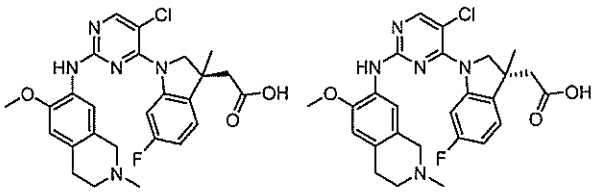
【１２５０】

ステップ３：メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（８１ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）およびＬｉＯＨ水溶液（１Ｎ、４ｍＬ）のジオキサン（４ｍＬ）中混合物を、室温で終夜撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に調整し、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3、０．０２５％NH_3・H_2O）により精製して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（２９．８ｍｇ、収率３７．８％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.46 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 14.8 Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

実施例１５２および１５３

【１２５１】

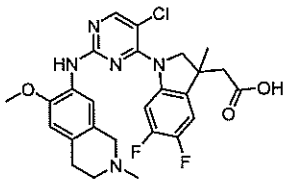
【化２８４】



【１２５２】

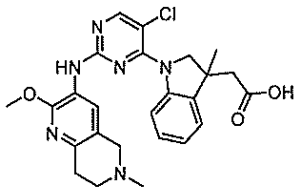
（Ｓ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸および（Ｒ）－２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－

イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸
ラセミ体の２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－６－フルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸をキラル分離して合成した。立体化学は確認されておらず、２種の生成物は任意選択的に割り当てられた。
【１２５３】
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。キラルＨＰＬＣ保持時間：１１．９１３分；ｅｅ値：８０．４％。
ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。キラルＨＰＬＣ保持時間：１６．６３１分；ｅｅ値：９８．９％。
【１２５４】
ＳＦＣ分離条件：
装置：Ｇｉｌｓｏｎ－２８１
カラム：ＩＧ　２０×２５０ｍｍ、１０ｕｍ
移動相：ｎ－ヘキサン（０．１％ジメチルアミン）／ＥｔＯＨ（０．１％ジエチルアミン）＝６５：３５
流速：４０ｍＬ／分
サイクル時間：２２分
実施例１５４
【１２５５】
【化２８５】



【１２５６】
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－５，６－ジフルオロ－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸
中間体Ｅ３３の代わりに中間体Ｅ３６を使用する、実施例１４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.45-7.36 (m, 3H), 6.75 (s, 1H), 4.46 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.27 (s, 2H), 2.77 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.56 (dd, J = 12.0, 6.2 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.31 (s, 3H).
実施例１５５
【１２５７】

【化２８６】



【１２５８】

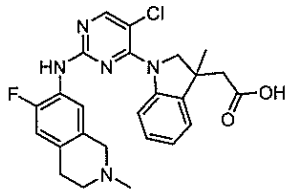
２－（１－（５－クロロ－２－（（２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ４を使用し、ステップ２においてメチルエステルの加水分解のためのステップ３を行わない、実施例１４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.35(t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 10.7Hz,1H), 3.47 (s, 3H), 3.31 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.80 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.71-2.63 (m, 1H), 2.56 (s,1H), 2.54 (s, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).

実施例１５６

【１２５９】

【化２８７】



【１２６０】

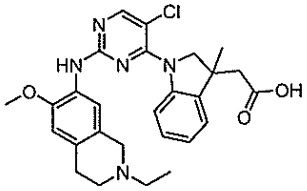
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ１：メチル２－（１－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテート（１９５．４ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）、中間体Ｗ７（１００ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）およびＴｓＯＨ・H_2O（１０５．５ｍｇ、０．５５５ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（４ｍＬ）中溶液を、１２０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でｐＨ約８に中和した。混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１）により精製して、メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートおよびイソプロピル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートの混合物（４４０ｍｇ）を薄黄色の固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６（メチルエステル）、５２４（イソプロピルエステル）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２６１】
ステップ３：メチル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートおよびイソプロピル２－（１－（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）アセテートの混合物（２２０ｍｇ）ならびにＬｉＯＨ水溶液（２Ｎ、４ｍＬ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中混合物を、室温で５時間および５０℃で１６時間撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に調整し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3）により精製して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（２６．５ｍｇ、収率１２．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.35-7.24 (m, 3H), 7.07-6.92 (m, 3H), 4.41 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.78 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

実施例１５７

【１２６２】
【化２８８】



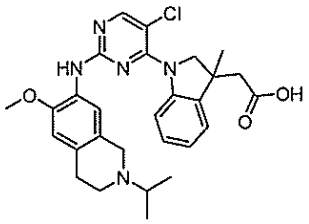
【１２６３】
２－（１－（５－クロロ－２－（（２－エチル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ８を使用する、実施例１４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (s,1H), 7.31 (dd, J = 21.0, 7.7 Hz, 2H), 7.12 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.34 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.50-2.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.08 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

実施例１５８

【１２６４】

【化２８９】



【１２６５】

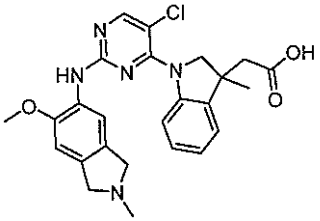
２－（１－（５－クロロ－２－（（２－イソプロピル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ５を使用する、実施例１４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 1H), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.42 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.93-2.81 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 4H), 2.66-2.54 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.06 (d, J = 6.5 Hz, 6H).

実施例１５９

【１２６６】

【化２９０】



【１２６７】

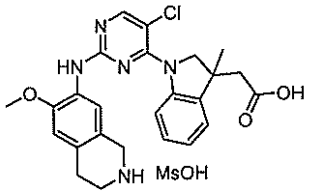
２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチルイソインドリン－５－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸

ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ９を使用する、実施例１４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.41 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 5H), 3.70 (s, 2H), 2.69 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.57 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.34 (s, 3H).

実施例１６０

【１２６８】

【化２９１】



【１２６９】

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸メタンスルホン酸

ステップ２において中間体Ｗ１の代わりに中間体Ｗ１１を使用する、実施例１４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

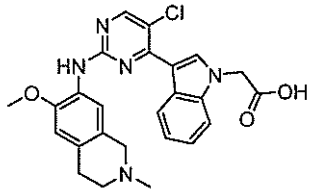
【１２７０】

２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸（４０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２０ｍＬ）中溶液に、メタンスルホン酸（８．０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で３０分間撹拌し、真空で濃縮した。残渣を水（１５ｍＬ）で希釈し、凍結乾燥して、２－（１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－イル）酢酸のメタンスルホン酸塩（３９．４ｍｇ、収率８１．３％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76-1.24 (m, 10H).

実施例１６１

【１２７１】

【化２９２】



【１２７２】

２－（３－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）酢酸

ステップ１：インドール（６００．０ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＨＦ中メチルマグネシウムブロミド溶液（１Ｍ、５ｍＬ）を加え、続いて１０分後に２，４，５－トリクロロピリミジン（４６６ｍｇ、２．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で３時間撹拌し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）とＤＣＭ（２０ｍＬ×３）との間で分配した。有機相をブライン（３０

ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（５～１０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドールを黄色の固体として得た（１６０ｍｇ、収率１２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２７３】

ステップ２：３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール（１６０ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）およびエチル２－ブロモアセテート（３０３．５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、２０１．００ｕＬ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、２５℃で重炭酸ナトリウム（２５４．５ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（２０～３０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、エチル２－（３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテートを薄黄色の油状物として得た（２２０ｍｇ、収率９３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２７４】

ステップ３：エチル２－（３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（１００ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（７８．４ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（３０～６０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製した後、イソプロピル２－（３－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（２３８ｍｇ、収率７２．９％）を薄黄色の油状物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

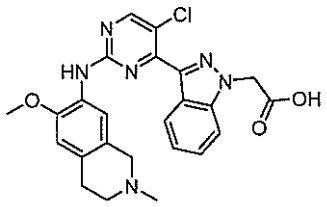
【１２７５】

ステップ４：イソプロピル２－（３－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（２３８ｍｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）および水（３ｍＬ）中溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（４８０．１ｍｇ，１１．４４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌し、ギ酸でｐＨ約５に酸性化し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸／アセトニトリル）により精製して、２－（３－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）酢酸（１２４．９ｍｇ、収率６３．４％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.47-8.30 (m, 2H), 8.23 (d, J = 32.9 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.39 (s, 3H).

実施例１６２

【１２７６】

【化２９３】



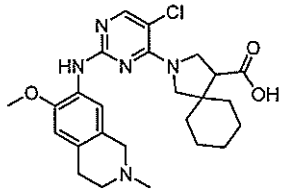
【１２７７】
２－（３－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸
ステップ１：３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中溶液に、０℃でカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３４４．９ｍｇ、３．０７ｍｍｏｌ）を少量ずつ加え、続いて１時間後エチル２－ブロモアセテート（６８４．３ｍｇ、４．１０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をＥＡ（２０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、水性相をＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１５～２０％ＥＡ／ＰＥ）により精製して、エチル２－（３－ヨード－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテートを無色の油状物として得た（５４９ｍｇ、収率８１％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１２７８】
ステップ２：エチル２－（３－ヨード－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（５２０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、１，１，１，２，２，２－ヘキサメチルジスタンナン（１．０３ｇ、３．１５ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（１８２．１ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中混合物を、N_2でパージし、１００℃で１６時間撹拌し、０℃に冷却し、１Ｍ　ＫＦ溶液（１０ｍＬ）を用いてクエンチした。得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、水（３０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン／メタノール（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／４）により精製して、エチル２－（３－（トリメチルスタンニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテートを無色の油状物として得た（１４５ｍｇ、収率２５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１２７９】
ステップ３：エチル２－（３－（トリメチルスタンニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１４５ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）、２，４，５－トリクロロピリミジン（７２．５ｍｇ、０．３９５ｍｍｏｌ）および$Pd(PPh_3)_4$（４５．７ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中混合物をN_2でパージし、１００℃で１６時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／４）により精製して、エチル２－（３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテートを白色の固体として得た（６８ｍｇ、収率４９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１２８０】
ステップ４および５：２－（３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテートの代わりにエチル２－（３－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテートを使用する、実施例１６１のステップ３および４と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７９［Ｍ＋Ｈ

] $^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.57 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 8.18 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 1H), 7.27-7.13 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 2.91 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H).

実施例１６７

【１２８１】

【化２９４】



【１２８２】

２－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボン酸

ステップ１：中間体Ｅ３８（５００ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）および２，４，５－トリクロロピリミジン（４３４．０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＤＩＰＥＡ（９１７．５ｍｇ、７．１０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、氷冷した飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝５～１５％）により精製して、エチル２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート（７９８ｍｇ、収率９４．１％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２８３】

ステップ２：エチル２－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（６３．８ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ＝５～１０％）により精製した後、エチル２－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレート（１１６ｍｇ、収率７０．３％、純度８７％）を薄黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

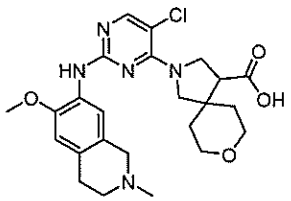
【１２８４】

ステップ３：メチル１－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－メチルインドリン－３－カルボキシレートの代わりにエチル２－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボキシレートを使用する、実施例１１７のステップ３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.55 (s, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76-1.24 (m, 10H).

実施例１６８

【１２８５】

【化２９５】



【１２８６】

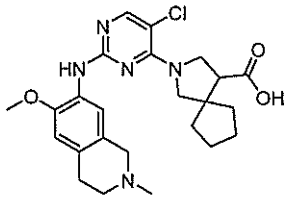
２－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－８－オキサ－２－アザスピロ［４．５］デカン－４－カルボン酸

中間体Ｅ３８の代わりに中間体Ｅ３９を使用する、実施例１６７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.99 (t, J = 10.3 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.56-1.44 (m, 3H).

実施例１６９

【１２８７】

【化２９６】



【１２８８】

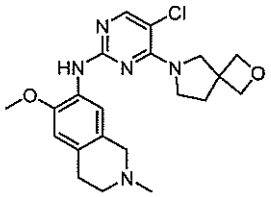
２－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－２－アザスピロ［４．４］ノナン－４－カルボン酸

中間体Ｅ３８の代わりに中間体Ｅ４０を使用する、実施例１６７と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 3.95 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.57 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.89 (s, 1H), 1.69-1.54 (m, 6H), 1.49 (s, 1H).

実施例１７０

【１２８９】

【化２９７】



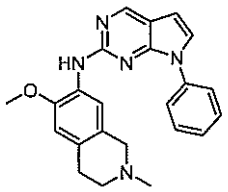
【１２９０】
Ｎ－（５－クロロ－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
ステップ１：２，４，５－トリクロロピリミジン（１ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）および水酸化ナトリウム水溶液（１Ｎ、１ｍＬ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中混合物を、室温で３時間撹拌し、１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ約６に酸性化し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を２０％CH_2Cl_2／石油エーテル中で再結晶化することにより精製して、２，５－ジクロロピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３７４ｍｇ、収率２９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１２９１】
ステップ２：２，５－ジクロロピリミジン－４（３Ｈ）－オン（３５１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（３４７．９ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝４／１）により精製した後、５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（４１９ｍｇ、収率７８．４％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１２９２】
ステップ３：５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４（３Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）の三塩化ホスホリル（１ｍＬ）中溶液を、９５℃で１８時間撹拌し、室温に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、粗製のＮ－（４，５－ジクロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１６０ｍｇ、収率３６％、純度３０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１２９３】
ステップ４：Ｎ－（４，５－ジクロロピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１４０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ、純度３０％）および２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン（１６．８ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）を条件Ａ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ　NH_4HCO_3、０．０２５％$NH_3\cdot H_2O$）により精製した後、Ｎ－（５－クロロ－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１１．８ｍｇ、収率２２．９％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.72 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.64 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.87 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.

68 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.25 (t, J = 7.0 Hz, 2H).

実施例３６

【１２９４】

【化２９８】



【１２９５】

６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１５３ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－２－ヨード－ベンゼン（４２２．７８ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（４１３．０９ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３７９．４９ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）および（１Ｓ，２Ｓ）－Ｎ^{1}，Ｎ^{2}－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（２８２．９５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中混合物を、Ｎ$_{2}$下１２０℃で１８時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液をＨ$_{2}$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、分離した。水性相を酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／１５ｖ／ｖ）により精製して、２－クロロ－７－フェニル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンを黄色の固体として得た（４０ｍｇ、収率１７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

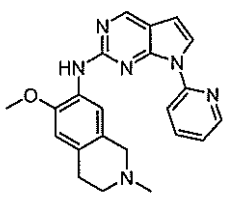
【１２９６】

ステップ２：２－クロロ－７－フェニル－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（６０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（６０．３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を条件Ｂ４（実施例２８のステップ２にて例示した通り）下で使用し、分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＦＡ）により精製した後、６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（２１．４ｍｇ、収率２１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 Mhz, CD_3OD): δ (ppm) 2.73 (s, 3H), 2.98-3.01 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H), 7.47 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.57-7.62 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.68 (s, 1H).

実施例３７

【１２９７】

【化２９９】



【１２９８】

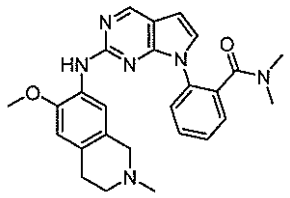
６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（７－（ピリジン－２－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において１－ブロモ－２－ヨード－ベンゼンの代わりに２－ブロモピリジンを使用する、実施例３６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７［Ｍ＋Ｈ］。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2.99 (s, 3H), 3.11-3.14 (m, 2H), 3.44-3.47 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 4.23 (s, 2H), 6.63 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.50-8.51 (m, 1H), 8.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H).

実施例３８

【１２９９】

【化３００】



【１３００】

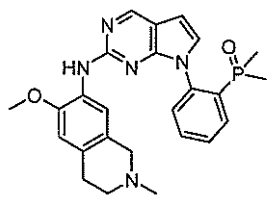
２－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

ステップ１において１－ブロモ－２－ヨード－ベンゼンの代わりにブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドを使用する、実施例３６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５７［Ｍ＋Ｈ］。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 2.56 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 3.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.16 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.20 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.57-7.59 (m, 1H), 7.61-7.66 (m, 1H), 7.72-7.79 (m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (brs, 1H), 8.72 (s, 1H).

実施例３９

【１３０１】

【化３０１】



【１３０２】

（２－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１５３ｍｇ、９９６．２９ｕｍｏｌ）、（２－ブロモフェニル）ボロン酸（６００．２５ｍｇ、２．９９ｍｍｏｌ）およびＣｕ（ＯＡｃ）$_2$（３６１．９ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１２ｍＬ）中混合物に、室温でＮＥｔ$_3$（４０３．３ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）を加えた

。混合物を室温で４日間撹拌し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／５ｖ／ｖ）により精製して、７－（２－ブロモフェニル）－２－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンを白色の固体として得た（３６ｍｇ、収率１２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３０３】

ステップ２：７－（２－ブロモフェニル）－２－クロロ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（６２．３ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）により精製した後、Ｎ－（７－（２－ブロモフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを黄色の固体として得た（９４ｍｇ、収率６２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

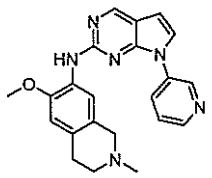
【１３０４】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードインドール－１－カルボキシレートの代わりにＮ－（７－（２－ブロモフェニル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンを使用する、中間体Ｅ１のステップ３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 1.43 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.00 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 6.73 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.39 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.48-7.51 (m, 1H), 7.64-7.70 (m, 1H), 7.80-7.89 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.13-8.20 (m, 1H), 8.76 (s, 1H).

実施例４０

【１３０５】

【化３０２】



【１３０６】

６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（７－（ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：２－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．５００ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）、３－ピリジルボロン酸（１．０００ｇ、８．１４ｍｍｏｌ）および二酢酸銅（０．８８７ｇ、４．８８ｍｍｏｌ）の混合物を、O_2下ピリジン（１２．５ｍＬ）中６０℃で１６時間撹拌し、真空で濃縮し、水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／５）により精製して、２－クロロ－７－（ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（５２０ｍｇ、収率６２．３％、純度９０％）を得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３０７】

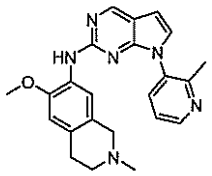
ステップ２：２－クロロ－７－（３－ピリジル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、０．４３４ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（１００ｍｇ、０．５２０ｍｍｏｌ）

を条件Ｂ４下で使用し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ　NH_4HCO_3、０．０２５％NH_3・H_2O／ＭｅＣＮ）により精製した後、メトキシ－２－メチル－Ｎ－（７－（ピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（４０．９ｍｇ、収率２４．４％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.1, 4.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.57 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 66.6 Hz, 3H).

実施例４１

【１３０８】

【化３０３】



【１３０９】

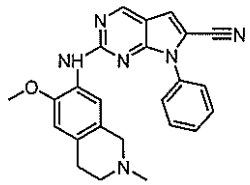
６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（７－（２－メチルピリジン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１において３－ピリジルボロン酸の代わりに（２－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸を使用する、実施例４０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59-7.35 (m, 2H), 6.71 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 2.32 (s, 6H).

実施例１６４

【１３１０】

【化３０４】



【１３１１】

２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリル

ステップ１：５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミン（１．５ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）および１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１９２．８７ｍｇ、２６３．５８ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍＬ）中撹拌混合物に、室温でトリエチルアミン（８００．１６ｍｇ、７．９１ｍｍｏｌ、１．１０ｍＬ）および３，３－ジエトキシプロパ－１－イン（１．０１ｇ、７．９１ｍ

ｍｏｌ、１．１３ｍＬ）を順次加えた。混合物をN_2でパージし、室温で１０分間撹拌し、続いてＣｕＩ（５０．２０ｍｇ、２６３．５８ｕｍｏｌ）を加えた。反応混合物をN_2で再度パージし、６０℃で４８時間撹拌し、室温に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を水（５０ｍＬ）で希釈し、分離した。水性相をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（５％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルから２０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）により精製して、２－クロロ－５－（３，３－ジエトキシプロパ－１－イニル）－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミンを黄色の固体として得た（１．１８ｇ、収率６７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３１２】

ステップ２：２－クロロ－５－（３，３－ジエトキシプロパ－１－イニル）－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミン（４００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でＴＨＦ中１Ｎ　ＴＢＡＦ（６．０３ｍｍｏｌ、６ｍＬ）を加えた。反応混合物を６０℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、H_2O（５０ｍＬ）およびジクロロメタン（５０ｍＬ）で希釈した。相を分離し、水性層をジクロロメタン（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（１０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルから３０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテル）により精製して、２－クロロ－６－（ジエトキシメチル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジンを灰色の固体として得た（２８０ｍｇ、収率７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３１３】

ステップ３：２－クロロ－６－（ジエトキシメチル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（５７．８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ４下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ：５～１０％）により精製した後、Ｎ－（６－（ジエトキシメチル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（６０ｍｇ、収率４０．９％）を灰白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３１４】

ステップ４：Ｎ－（６－（ジエトキシメチル）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）－６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（６０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で１２Ｎ　ＨＣｌ（０．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を３０分間撹拌し、２Ｎ　ＮａＯＨでｐＨ８に塩基性化し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルバルデヒドを灰色の固体として得た（５０ｍｇ、収率９８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３１５】

ステップ５：２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルバルデヒド（５０ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）およびピラジン（１９．７ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）のエタノール（１ｍＬ）中撹拌溶液に、室温でヒドロキシルアミン塩酸塩（１０．３ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で２時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水

し、濾過した。濾液を真空で濃縮して、２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルバルデヒドオキシムを黄色の固体として得た（５２ｍｇ、収率９９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

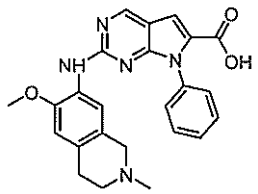
【１３１６】

ステップ６：２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルバルデヒドオキシム（５２ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）のＴＥＡ（２ｍＬ）中撹拌溶液に、無水酢酸（２４．７８ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を９０℃で２時間撹拌し、室温に冷却し、真空で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸／ＭｅＣＮ）により精製して、２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボニトリルを黄色の固体として得た（３．１ｍｇ、収率６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.24 (br, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.78-7.63 (m, 5H), 7.61-7.59 (m, 1H)), 6.74 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.28 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

実施例１６５

【１３１７】

【化３０５】



【１３１８】

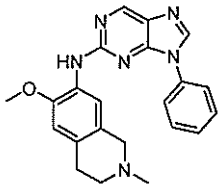
２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸

２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルバルデヒド（３０ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の水（３ｍＬ）およびエタノール（３ｍＬ）の混合溶媒中溶液に、水酸化ナトリウム（１４．５ｍｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）および酸化銀（３３．６ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で１６時間撹拌し、室温に冷却し、水（２０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ３～４に酸性化した。混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－フェニル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（４．４ｍｇ、収率１４．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.25 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.26 (s, 2H), 2.74-2.73 (m, 2H), 2.61-2.59 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

実施例４３

【１３１９】

【化３０６】



【１３２０】

６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（９－フェニル－９Ｈ－プリン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

ステップ１：２，４－ジクロロ－５－ニトロ－ピリミジン（１ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２０ｍＬ）中溶液に、室温でアニリン（０．９６ｍｇ、１０．３１ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。次いで混合物を室温で１時間撹拌し、濾過した。濾液を濃縮して、２－クロロ－５－ニトロ－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミンを黄色の固体として得た（８００ｍｇ、収率６２％）。ＬＣ－ＳＭ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３２１】

ステップ２：２－クロロ－５－ニトロ－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミン（５００ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の酢酸エチル／ＥｔＯＨ／H_2O（６ｍＬ／２７ｍＬ／３ｍＬ）中混合物に、室温でＦｅ（５５７．１ｍｇ、９．９７ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（７４．７ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、メタノール（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１ｖ／ｖ）により精製して、２－クロロ－N^4－フェニル－ピリミジン－４，５－ジアミンを淡黄色の固体として得た（３５０ｍｇ、収率７９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３２２】

ステップ３：２－クロロ－N^4－フェニル－ピリミジン－４，５－ジアミン（３００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のオルトギ酸トリエチル（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、濃ＨＣｌ（０．６ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／２ｖ／ｖ）により精製して、２－クロロ－９－フェニル－プリンを黄色の固体として得た（２２０ｍｇ、収率７０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

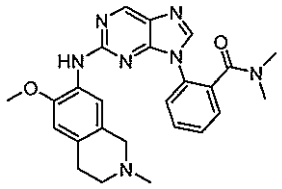
【１３２３】

ステップ４：２－クロロ－９－フェニル－プリン（３０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（２５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ４下で使用し、分取ＨＰＬＣ（０．０５％ＴＦＡ／ＭｅＣＮ）により精製した後、６－メトキシ－２－メチル－Ｎ－（９－フェニル－９Ｈ－プリン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（８ｍｇ）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７［Ｍ＋Ｈ］。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.07 (s, 3H), 3.12-3.13 (m, 1H), 3.19-3.27 (m, 1H), 3.39-3.48 (m, 1H), 3.74-3.75 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 4.25-4.41 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 7.66-7.89 (m, 2H), 7.91 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.67 (s, 1H).

実施例４４

【１３２４】

【化３０７】



【１３２５】

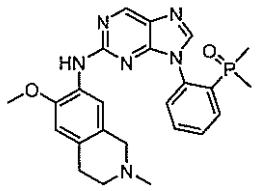
２－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミド

ステップ１においてアニリンの代わりに２－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチルベンズアミドを使用する、実施例４３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５８［Ｍ＋Ｈ］。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.73 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.03 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 6.81 (s, 1H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.68-7.76 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H).

実施例４５

【１３２６】

【化３０８】



【１３２７】

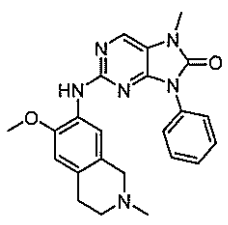
（２－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－９Ｈ－プリン－９－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１においてアニリンの代わりに（２－アミノフェニル）ジメチルホスフィンオキシドを使用する、実施例４３と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６３［Ｍ＋Ｈ］。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.62 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 7.60-7.63 (m, 1H), 7.81-7.91 (m, 2H), 8.01-8.07 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.45 (brs, 1H), 8.85 (s, 1H).

実施例１６６

【１３２８】

【化３０９】



【１３２９】
２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－メチル－９－フェニル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン
ステップ１：２－クロロ－Ｎ^{4}－フェニル－ピリミジン－４，５－ジアミン（４１０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０ｍＬ）中溶液に、ＣＤＩ（３０１．２９ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、分離した。水性相をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（８０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、２－クロロ－９－フェニル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンを薄黄色の固体として得た（２６４ｍｇ、収率５８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

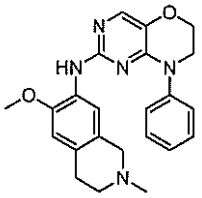
【１３３０】
ステップ２：２－クロロ－９－フェニル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（２３０ｍｇ、９３２．４９ｕｍｏｌ）およびヨードメタン（４６３．３ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（１１１．９ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、鉱油中６０％分散液）を加えた。混合物を０～２５℃で６時間撹拌し、水（１０ｍＬ）を用いてクエンチし、分離した。水性相をジクロロメタン／メタノール（ｖ／ｖ、１０／１、２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０～４０％ＥｔＯＡｃ）に通して精製して、２－クロロ－７－メチル－９－フェニル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オンを薄黄色の固体として得た（８０ｍｇ、収率２４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３３１】
ステップ３：２－クロロ－７－メチル－９－フェニル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（７０ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（２１．４ｍｇ、０．２６８ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ／ＭｅＣＮ）により精製した後、２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－７－メチル－９－フェニル－７，９－ジヒドロ－８Ｈ－プリン－８－オン（４４．２ｍｇ、収率３９．５％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.28-3.20 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.34 (s, 3H).

実施例４６

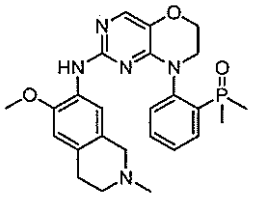
【１３３２】

【化３１０】



【１３３３】
Ｎ－（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－８－フェニル－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オ

キサジン－２－アミン
ステップ１：２，４－ジクロロ－５－メトキシ－ピリミジン（１．００ｇ、５．５９ｍｍｏｌ）のジオキサン（１５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．４４ｇ、１１．１７ｍｍｏｌ、１．９５ｍＬ）およびアニリン（０．５２０ｍｇ、５．５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下１２０℃で終夜撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１ｖ／ｖ）により精製して、２－クロロ－５－メトキシ－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミンを黄色の固体として得た（９５０ｍｇ、収率７２％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１３３４】
ステップ２：２－クロロ－５－メトキシ－Ｎ－フェニル－ピリミジン－４－アミン（１００ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃で三臭化ホウ素（１．０６ｇ、４．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素下室温で３日間撹拌し、０℃でＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中に注ぎ入れ、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／１ｖ／ｖ、次いでＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１ｖ／ｖ）により精製して、４－アニリノ－２－クロロ－ピリミジン－５－オールを白色の固体として得た（９４ｍｇ、収率１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１３３５】
ステップ３：４－アニリノ－２－クロロ－ピリミジン－５－オール（９４ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液に、炭酸カリウム（１７５．８５ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－２－クロロ－エタン（９１．２ｍｇ、０．６３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１６時間撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝２／１）により精製して、２－クロロ－８－フェニル－６，７－ジヒドロピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オキサジンを白色の固体として得た（６０ｍｇ、収率５７％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１３３６】
ステップ４：２－クロロ－８－フェニル－６，７－ジヒドロピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オキサジン（５０ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（４６．２ｍｇ、０．２０２ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用して、Ｎ－（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－８－フェニル－７，８－ジヒドロ－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オキサジン－２－アミン（４８ｍｇ、収率５９％）を白色の固体として得、これを濾取した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.03 (s, 3H), 3.06-3.10 (m, 1H), 3.12-3.28 (m, 2H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.80-3.81 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 4.09 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.44 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.52-7.54 (m, 2H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.72 (s, 1H).
実施例４７
【１３３７】
【化３１１】



【１３３８】

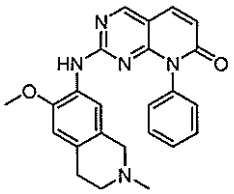
（２－（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－６Ｈ－ピリミド［５，４－ｂ］［１，４］オキサジン－８（７Ｈ）－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１においてアニリンの代わりに２－ジメチルホスホリルアニリンを使用する、実施例４６と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.63 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 1.80 (d, J = 13.6 Hz, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.98 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.46-3.55 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 2H), 4.38-4.45 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.98-8.04 (m, 1H), 8.46 (brs, 1H).

実施例１７１

【１３３９】

【化３１２】



【１３４０】

２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－８－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン

ステップ１：５－ブロモ－２，４－ジクロロ－ピリミジン（１．２ｇ、５．２７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中溶液に、０℃でトリエチルアミン（６３９．４５ｍｇ、６．３２ｍｍｏｌ、８８０．７８ｕＬ）およびアニリン（５２９．６４ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥｔＯＡｃ＝０～５０％）により精製して、５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－フェニルピリミジン－４－アミンを黄色の固体として得た（１．２ｇ、収率７６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３４１】

ステップ２：５－ブロモ－２－クロロ－Ｎ－フェニルピリミジン－４－アミン（２８３ｍｇ、９９４．５９ｕｍｏｌ）、アクリル酸（３５８．４ｍｇ、４．９７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２９ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中溶液に、ビス（ベンゾニトリル）パラジウム（ＩＩ）クロリド（１９．０７ｍｇ、４９．７３ｕｍｏｌ）およびトリス－ｏ－トリルホスファン（１５．１４ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下７０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を何ら精製せずに次のステップに使用した。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３４２】

ステップ３：上記反応混合物に無水酢酸（５４０．００ｍｇ、５．２９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで混合物を８０℃で２４時間撹拌し、真空で濃縮した。残渣をＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）で希釈し、分離した。有機相を１Ｎ　ＨＣｌ（１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過した。濾液を真空で濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝０～６０％）に通して精製して、２－クロロ－８－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オンを黄色の固体として得た（８８ｍｇ、収率３４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

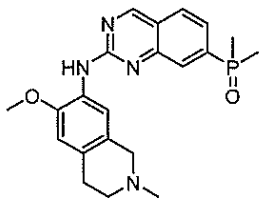
【１３４３】

ステップ４：２－クロロ－８－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（４０ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（３５．５ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、分取ＨＰＬＣ（１０ｍＭ NH_4HCO_3、０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$／ＭｅＣＮ）により精製した後、２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－８－フェニルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（１７．１ｍｇ、収率２６．６％）を白色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.81 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.53 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.49 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.91 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

実施例１７２

【１３４４】

【化３１３】



【１３４５】

（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）キナゾリン－７－イル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：７－ブロモ－２－クロロキナゾリン（１００ｍｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）および中間体Ｗ１（９４．８ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ）を条件Ｂ３下で使用し、シリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ：５／１）により精製した後、７－ブロモ－Ｎ－（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）キナゾリン－２－アミン（９０ｍｇ、収率５２．１％）を黄色の固体として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

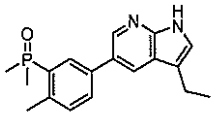
【１３４６】

ステップ２：７－ブロモ－Ｎ－（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）キナゾリン－２－アミン（８０ｍｇ、２００．３６ｕｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（２３．５ｍｇ、３００．５４ｕｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（９．２ｍｇ、１０．０２ｕｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５．８ｍｇ、１０．０２ｕｍｏｌ）およびトリエチルアミン（６０．８ｍｇ、６０１．０８ｕｍｏｌ）のジオキサン（１ｍＬ）中混合物を窒素でパージし、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／１０ｍＭ NH_4HCO_3、０．０２５％$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、（２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）キナゾリン－７－イル）ジメチルホスフィンオキシドを黄色の固体として得た（２．９ｍｇ、収率３．６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 12.7, 7.7 Hz, 2H), 7.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.81 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.61 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.75 (d, J = 13.4 Hz, 6H).

実施例５０

【１３４７】

【化３１４】



【１３４８】

（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－メチルフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：中間体１２（２００ｍｇ、７３４．８９ｕｍｏｌ）、２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼン（１８１．８４ｍｇ、６１２．４１ｕｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５０．０１ｍｇ、６１．２４ｕｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２５３．９２ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．６ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下８０℃で３時間撹拌し、室温に冷却し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ／ＥＡ＝１／９ｖ／ｖ）で精製して、５－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを薄黄色の粉体として得た（１００ｍｇ、収率４９％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$）。

【１３４９】

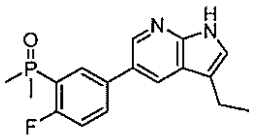
ステップ２：５－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（４９ｍｇ、１５４．４８ｕｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（１４．４７ｍｇ、１８５．３８ｕｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（１．７３ｍｇ、７．７２ｕｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４．４７ｍｇ、７．７２ｕｍｏｌ）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（３６．０７ｍｇ、１６９．９３ｕｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気により保護されたマイクロ波条件下１４０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）で精製して、（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－メチルフェニル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（１４．６ｍｇ、収率３０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３５０】

実施例５１

【１３５１】

【化３１５】



【１３５２】

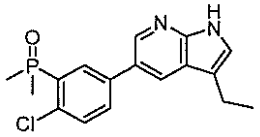
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに２－ブロモ－１－フルオロ－４－ヨードベンゼンを使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

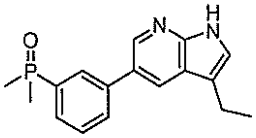
【１３５３】

実施例５２

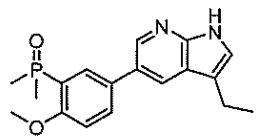
【１３５４】
【化３１６】



【１３５５】
（２－クロロ－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
実施例５３
【１３５６】
【化３１７】

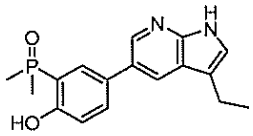


【１３５７】
（３－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに２－ブロモ－１－クロロ－４－ヨードベンゼンを使用する、実施例５０と同様の手順。実施例５３をステップ２における副生成物として得た。
【１３５８】
（２－クロロ－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド：ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３５９】
（３－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド：ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
実施例５４
【１３６０】
【化３１８】

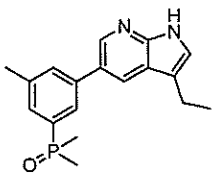


【１３６１】
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－メトキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに２－ブロモ－４－ヨード－１－メトキシベンゼンを使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３６２】
実施例５５

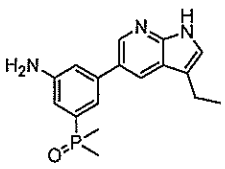
【１３６３】
【化３１９】



【１３６４】
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
実施例５４（２８ｍｇ、８５．２８ｕｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中撹拌溶液に、室温で三臭化ホウ素（６８．６７ｍｇ、２７４．１０ｕｍｏｌ、０．２ｍＬ）を滴下添加した。反応混合物を室温で２時間撹拌し、ＭｅＯＨを加えることにより注意深くクエンチした。得られた混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）で精製して、（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（２１ｍｇ、収率７８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３６５】
実施例５６
【１３６６】
【化３２０】

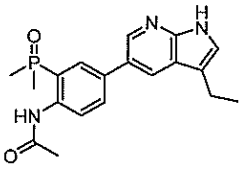


【１３６７】
（３－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－５－メチルフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに１，３－ジブロモ－５－メチル－ベンゼンを使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３６８】
実施例５７
【１３６９】
【化３２１】

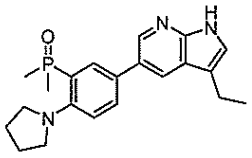


【１３７０】
（３－アミノ－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）

フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに３，５－ジブロモアニリンを使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３７１】
実施例５８
【１３７２】
【化３２２】

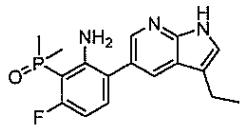


【１３７３】
Ｎ－（２－（ジメチルホスホリル）－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）アセトアミド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体１７を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３７４】
実施例５９
【１３７５】
【化３２３】

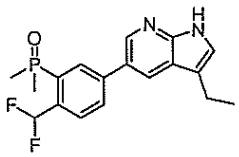


【１３７６】
Ｎ－（２－ブロモ－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）アセトアミド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体１８を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３７７】
実施例６０
【１３７８】

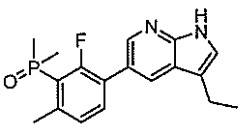
【化３２４】



【１３７９】
（２－アミノ－３－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－６－フルオロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体１９を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【１３８０】
実施例６１
【１３８１】
【化３２５】



【１３８２】
（２－（ジフルオロメチル）－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２１を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４９［Ｍ＋Ｈ］＋。
【１３８３】
実施例６２
【１３８４】
【化３２６】



【１３８５】
（３－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－フルオロ－６－メチルフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２２を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３１［Ｍ＋Ｈ

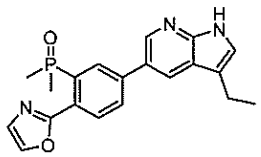
］＋。

【１３８６】

実施例６３

【１３８７】

【化３２７】



【１３８８】

（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（オキサゾール－２－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

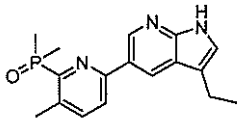
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２５を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１３８９】

実施例６４

【１３９０】

【化３２８】



【１３９１】

（６－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３－メチルピリジン－２－イル）ジメチルホスフィンオキシド

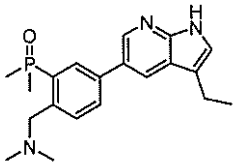
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２４を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１３９２】

実施例６５

【１３９３】

【化３２９】



【１３９４】

（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２

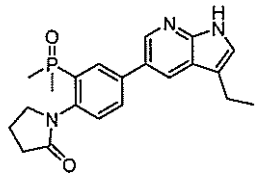
６を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１３９５】

実施例６６

【１３９６】

【化３３０】



【１３９７】

１－（２－（ジメチルホスホリル）－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ピロリジン－２－オン

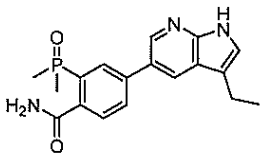
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２７を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１３９８】

実施例６７

【１３９９】

【化３３１】



【１４００】

２－（ジメチルホスホリル）－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンズアミド

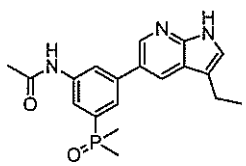
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２８を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１４０１】

実施例６８

【１４０２】

【化３３２】



【１４０３】

Ｎ－（３－（ジメチルホスホリル）－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）アセトアミド

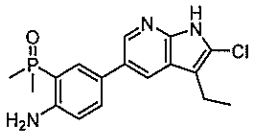
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２９を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４０４】

実施例６９

【１４０５】

【化３３３】



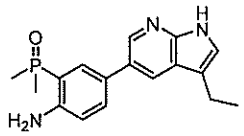
【１４０６】

（２－アミノ－５－（２－クロロ－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

実施例７０

【１４０７】

【化３３４】



【１４０８】

（２－アミノ－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンおよび中間体１２の代わりに２－ブロモ－４－ヨードアニリンおよび中間体１４を使用する、実施例５０と同様の手順。

【１４０９】

（２－アミノ－５－（２－クロロ－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド：［ＨＣＯＯＨ塩］ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８［Ｍ＋Ｈ］。

【１４１０】

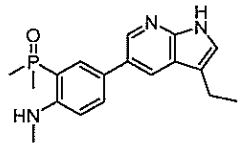
（２－アミノ－５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド：［ＨＣＯＯＨ塩］をステップ２における副生成物として得た。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４１１】

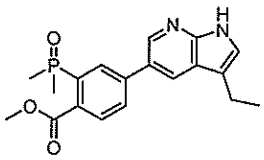
実施例７１

【１４１２】

【化３３５】

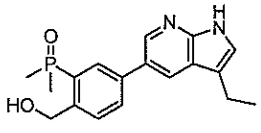


【１４１３】
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（メチルアミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
ステップ１および２：ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体１６を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１４１４】
ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（ジメチルホスホリル）－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）（メチル）カルバメート（２５ｍｇ、５８．４８ｕｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＴＦＡ（１．４８ｇ、１２．９８ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。蒸発させた後、残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）で精製して、（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（メチルアミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシドを黄色の固体として得た（１８ｍｇ、収率９４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１４１５】
実施例７２
【１４１６】
【化３３６】

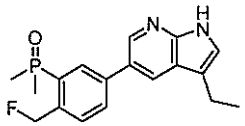


【１４１７】
メチル２－（ジメチルホスホリル）－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾエート
ステップ１において２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに中間体２０を使用する、実施例５０と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１４１８】
実施例７３
【１４１９】

【化３３７】

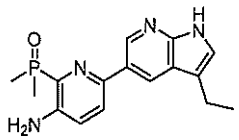


【１４２０】
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
メチル２－ジメチルホスホリル－４－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ベンゾエート（１３９．６１ｍｇ、３９１．７８ｕｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、０℃で四水素化アルミニウムリチウム（２６．５８ｍｇ、７８３．５６ｕｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を室温で１時間撹拌し、氷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れ、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／０．１％トリフルオロ酢酸）で精製して、（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（１００ｍｇ、収率７８％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１４２１】
実施例７４
【１４２２】
【化３３８】



【１４２３】
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（フルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（２００ｍｇ、６０９．１２ｕｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に、０℃でＤＡＳＴ（１１７．８２ｍｇ、７３０．９４ｕｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．０５％トリフルオロ酢酸）で精製して、（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（フルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（２．５ｍｇ、収率１．５％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１４２４】
実施例７５
【１４２５】

【化３３９】



【１４２６】

（３－アミノ－６－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：中間体１５（３３０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（１０３．４０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２４．７９ｍｇ、１１０．４０ｕｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（１２７．７６ｍｇ、２２０．８０ｕｍｏｌ）およびリン酸カリウム（４６８．７０ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中混合物を、窒素下５０℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液をH_2O（２０ｍＬ）で希釈した。得られた混合物をＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中ＭｅＯＨ、０％ｖ／ｖから１００％ｖ／ｖ）で精製して、６－ブロモ－２－ジメチルホスホリル－ピリジン－３－アミンを白色の固体として得た（１８０ｍｇ、収率６０％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４２７】

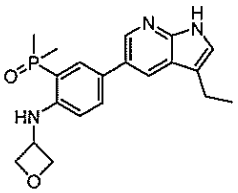
ステップ２：６－ブロモ－２－ジメチルホスホリル－ピリジン－３－アミン（１００ｍｇ、４０１．５３ｕｍｏｌ）、中間体１２（１３１．１３ｍｇ、４８１．８４ｕｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（２９．３８ｍｇ、４０．１５ｕｍｏｌ）および炭酸カリウム（１１０．９９ｍｇ、８０３．０７ｕｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中混合物を、窒素下９０℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＥＡ（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（２０ｍＬ）およびブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１０／１ｖ／ｖ）で精製して、（３－アミノ－６－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）ピリジン－２－イル）ジメチルホスフィンオキシドを黄色の固体として得た（２ｍｇ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４２８】

実施例７６

【１４２９】

【化３４０】



【１４３０】

（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（オキセタン－３－イルアミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

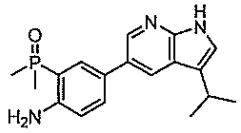
ステップ１において中間体１５の代わりに中間体３０を使用する、実施例７５と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４３１】

実施例７７

【１４３２】

【化３４１】



【１４３３】

（２－アミノ－５－（３－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：１－（５－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）エタノン（５９０ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２５ｍＬ）中溶液に、０℃で水素化ナトリウム（油中６０％分散、７１．９９ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を一部ずつ加え、混合物を０℃で１時間撹拌した。ＴｓＣｌ（７１４．９０ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ）を０℃で上記混合物に一部ずつ加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、H_2O（２０ｍＬ）を用いてクエンチし、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝２／３ｖ／ｖ）で精製して、１－（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）エタン－１－オンを黄色の固体として得た（８００ｍｇ、収率８３％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４３４】

ステップ２：１－（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）エタン－１－オン（１．６２ｇ、４．１２ｍｍｏｌ）の乾燥ＴＨＦ（２０ｍＬ）中溶液に、０℃でメチルマグネシウムブロミド（エーテル中３Ｍ、６．８７ｍＬ、２０．６ｍｍｏｌ）を滴下添加した。混合物を０℃で２時間撹拌し、氷水（５０ｍＬ）中に注ぎ入れ、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥＡ／ＰＥ＝１／４ｖ／ｖ）で精製して、２－（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）プロパン－２－オールを黄色の固体として得た（９００ｍｇ、収率７６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４３５】

ステップ３：２－（５－ブロモ－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル）プロパン－２－オール（９００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でEt_3SiH（１．２８ｇ、１０．９９ｍｍｏｌ、１．７６ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（１．２５ｇ、１０．９９ｍｍｏｌ、８４７．０２ｕＬ）を加えた。混合物を室温で終夜撹拌し、氷水（２０ｍＬ）中に注ぎ入れ、飽和$NaHCO_3$水溶液でｐＨ４～５に塩基性化し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中ＥＡ、３％ｖ／ｖから１０％ｖ／ｖ）で精製して、５－ブロモ－３－イソプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３

－ｂ］ピリジンを白色の固体として得た（５７０ｍｇ、収率６６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４３６】

ステップ４：５－ブロモ－３－イソプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（２００ｍｇ、５０８．５２ｕｍｏｌ）、中間体１３（２２５．１１ｍｇ、７６２．７８ｕｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2－CH_2Cl_2（４１．５３ｍｇ、５０．８５ｕｍｏｌ）およびK_2CO_3（２１０．８５ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ）のジオキサン（３ｍＬ）およびH_2O（０．４３ｍＬ）中混合物を、N_2下１００℃で終夜撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濃縮し、残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１ｖ／ｖ）で精製して、（２－アミノ－５－（３－イソプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシドを茶褐色の油状物として得た（２９０ｍｇ、収率１００％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４３７】

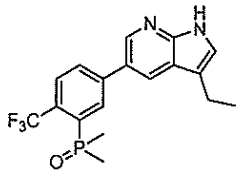
ステップ５：（２－アミノ－５－（３－イソプロピル－１－トシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１００ｍｇ、２０７．６６ｕｍｏｌ）のメタノール（５ｍＬ）中溶液に、室温でＮａＯＨ水溶液（３Ｎ、３ｍＬ、９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２時間還流させ、濃縮した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、希薄ＨＣｌ溶液（１Ｎ）でｐＨ約５に調整し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＭｅＣＮ／０．１％ＨＣＯＯＨ）で精製して、（２－アミノ－５－（３－イソプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシドを白色の固体として得た（１０．８ｍｇ、収率１６％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４３８】

実施例７８

【１４３９】

【化３４２】



【１４４０】

（５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ステップ１：２－ブロモ－４－ヨード－１－メチルベンゼンの代わりに５－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）アニリンを使用する、実施例５０のステップ１と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４４１】

ステップ２：５－（３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－２－（トリフルオロメチル）アニリン（５０ｍｇ、１６３．７７ｕｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に、－７８℃でフッ化ホウ素エチルエーテル（９２．９８ｍｇ、６５５．１０ｕｍｏｌ、８２．２８ｕＬ）および亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９．１１ｍｇ、５７３．２１ｕｍｏｌ、６８．１８ｕＬ）を加えた。混合物をこの温度で１０分間撹拌し、室温に加温し、３０分間撹拌した。混合物をEt_2O（１０ｍＬ）で希釈し、濾過して固体を

除去した。濾液を濃縮し（２０℃未満）、得られたジアゾニウム塩を０℃でＫＩ（４０．７８ｍｇ、２４５．６６ｕｍｏｌ）およびヨウ素（１４．６６ｍｇ、１１４．６４ｕｍｏｌ）のアセトン（５ｍＬ）中混合物に加えた。得られた混合物を室温で終夜撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製して、３－エチル－５－（３－ヨード－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを黄色の固体として得た（３０ｍｇ、収率４４％）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４４２】

ステップ３：５－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）－３－エチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンの代わりに３－エチル－５－（３－ヨード－４－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジンを使用する、実施例５０のステップ２と同様の手順。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		
A61P 11/00 (2006.01)	A61P	11/00	
A61P 1/00 (2006.01)	A61P	1/00	
C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14	CSP
A61K 31/506 (2006.01)	A61K	31/506	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	
A61K 31/538 (2006.01)	A61K	31/538	
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	471/04	112
C07D 519/00 (2006.01)	C07D	471/04	104Z
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	519/00	311
C07D 491/107 (2006.01)	C07D	471/04	108Q
C07D 487/04 (2006.01)	C07D	405/14	
A61K 31/519 (2006.01)	C07D	491/107	
C07D 498/04 (2006.01)	C07D	487/04	140
A61K 31/517 (2006.01)	A61K	31/519	
A61K 31/437 (2006.01)	C07D	487/04	144
A61K 31/675 (2006.01)	C07D	498/04	111
C07F 9/6558 (2006.01)	C07D	471/04	116
C07F 9/6561 (2006.01)	A61K	31/517	
A61P 35/02 (2006.01)	A61K	31/437	
	A61K	31/675	
	C07F	9/6558	
	C07F	9/6561	Z
	A61P	35/02	

・レーン ２９２１
(72)発明者 チュー，シャオティアン
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４６５，ニュートン，テンプル・ストリート １３７
(72)発明者 フェン，ソン
中華人民共和国シャンハイ２０１２０４，プードン，ボーフア・ロード ２３７，ビルディング ４７，ルーム ６０２
(72)発明者 ウー，レイ
中華人民共和国シャンハイ２０１２０３，プードン・ニュー・ディストリクト，ジーウェイ・ロード ３５，ビルディング ２２，ユニット ６０２
(72)発明者 ファン，ウェイ
中華人民共和国シャンハイ２０１２９９，シンデシ・ロード １１５ ７５－３０１
(72)発明者 リウ，ハオ
アメリカ合衆国カリフォルニア州９２１３１，サンディエゴ，サイプレス・バレー １１９１８
(72)発明者 リウ，ロンチャン
アメリカ合衆国ニュージャージー州０８８２４，ケンドール・パーク，シェファード・ウェイ １５
(72)発明者 ウェン，ケイト・シン
中華人民共和国シャンハイ２０１２０３，プードン・ニュー・ディストリクト，ソンタオ・ロード ２００，５０－１０１
(72)発明者 チョウ，フア
中華人民共和国シャンハイ２００１３５，プードン・ニュー・エリア，ミャオプー・ロード，レーン ２１８，ルーム ７０１，ナンバー ５

審査官 土橋 敬介

(56)参考文献
中国特許出願公開第１０４８７６９１４（ＣＮ，Ａ）
中国特許出願公開第１０６１８８０２９（ＣＮ，Ａ）
特表２００９－５４２６０４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／１４３６９２（WO，Ａ１）
国際公開第２００９／０８４６９５（WO，Ａ１）
特表２０１０－５１４６９３（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）