(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-521099
(P2025-521099A)
(43)公表日　令和7年7月8日(2025.7.8)

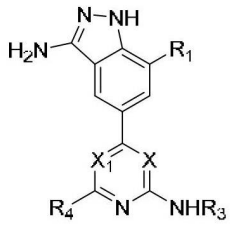
(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D	401/04	CSP　4C086
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00　111	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	43/00　105	
A61P 29/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61K 31/4439	*(2006.01)*	A61P	29/00	

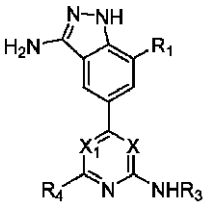
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全979頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566665(P2024-566665)
(86)(22)出願日　令和5年5月11日(2023.5.11)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月14日(2025.1.14)
(86)国際出願番号　PCT/GB2023/051242
(87)国際公開番号　WO2023/218201
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　2206901.7
(32)優先日　令和4年5月11日(2022.5.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

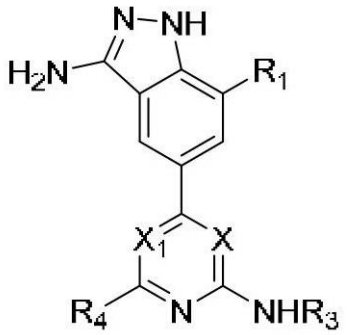
(71)出願人　511085460
キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテッド
イギリス国，イー２０・１ジェイキュー，ロンドン レッドマン・プレイス２番
(74)代理人　100099623
弁理士　奥山 尚一
(74)代理人　100125380
弁理士　中村 綾子
(74)代理人　100142996
弁理士　森本 聡二
(74)代理人　100166268
弁理士　田中 祐
(74)代理人　100180231
弁理士　水島 亜希子
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＩＫＫ阻害剤

(57)【要約】
本発明は、以下に示される構造式（Ｉ）を有する、ＩＫＫアルファ抑制化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物：
【化１】

(I)
（式中、Ｒ１、Ｘ、Ｒ３、Ｒ４およびＸ１はそれぞれ本明細書に定義されるとおりである）
に関する。本発明はまた、これらの化合物を調製する方法、これらを含む医薬組成物、ならびにがんなどの増殖性障害、およびＩＫＫ－アルファ活性が関与する他の疾患または状態の処置におけるそれらの使用に関する。


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下に示される構造式（Ｉ）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物：
【化１】



(I)

（式中、
R_1は、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{100}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$アリールから選択され；
（ｉ）R_fおよびR_gは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールも、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_l)R_k$、$N(R_l)SO_2R_k$、またはNR_lR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kおよびR_lは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
Ｘは、ＮまたはCR_2であり；R_2は、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまた

は複数のR200置換基によって任意選択的に置換されており；
R200は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（CH_2）$_z$$OR_m$、（$CH_2$）$_z$C（Ｏ）$R_m$、（$CH_2$）$_z$C（Ｏ）$OR_m$、（$CH_2$）$_z$OC（Ｏ）$R_m$、（$CH_2$）$_z$C（Ｏ）N（$R_o$）$R_p$、（$CH_2$）$_z$N（$R_n$）C（Ｏ）$R_m$、（$CH_2$）$_z$S（Ｏ）$_y$$R_m$、（$CH_2$）$_z$$SO_2$N（$R_o$）$R_p$、（$CH_2$）$_z$N（$R_n$）$SO_2R_m$、（$CH_2$）$_z$$NR_oR_p$、（$CH_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（$CH_2$）$_z$ヘテロシクリル、（$CH_2$）$_z$ヘテロアリール、または（$CH_2$）$_z$アリールから選択され；
（ｉ）R_mおよびR_nは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R200置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、C（Ｏ）R_q、C（Ｏ）OR_q、OC（Ｏ）R_q、C（Ｏ）N（R_q）R_r、N（R_r）C（Ｏ）R_q、S（Ｏ）$_y$$R_q$、$SO_2$N（$R_r$）$R_q$、N（$R_r$）$SO_2R_q$、または$NR_rR_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qは、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R_3は、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、（CH_2）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（CH_2）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（CH_2）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～８Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分も、１つまたは複数のR300置換基によって任意選択的に置換されており；
R300は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（CH_2）$_z$$OR_s$、（$CH_2$）$_z$C（Ｏ）$R_s$、（$CH_2$）$_z$C（Ｏ）$OR_s$、（$CH_2$）$_z$OC（Ｏ）$R_s$、（$CH_2$）$_z$C（Ｏ）N（$R_v$）$R_u$、（$CH_2$）$_z$N（$R_t$）C（Ｏ）$R_s$、（$CH_2$）$_z$N（$R_t$）C（Ｏ）$OR_s$、（$CH_2$）$_z$S（Ｏ）$_y$$R_s$、（$CH_2$）$_z$$SO_2$N（$R_v$）$R_u$、（$CH_2$）$_z$N（$R_t$）$SO_2R_s$、（$CH_2$）$_z$$NR_uR_v$から選択され；
（ｉ）R_sおよびR_tは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（CH_2）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（CH_2）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成R_oおよびR_p、ならびにR_s、R_t、R_uおよびR_vについて存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の

置換基によって任意選択的にさらに置換されており；
（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_w、$C(O)R_w$、$C(O)OR_w$、$OC(O)R_w$、$C(O)N(R_w)R_x$、$N(R_x)C(O)R_w$、$S(O)_yR_w$、$SO_2N(R_x)R_w$、$N(R_x)SO_2R_w$、またはNR_wR_xから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_wは、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_xは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択されるか；
またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－または－Ｎ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており；
Ｑは、水素、ハロ、シアノまたは式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

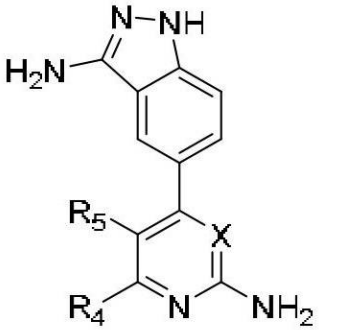
（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y1})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）、または$N(R_{y1})C(O)$であり、R_{y1}は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑは、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

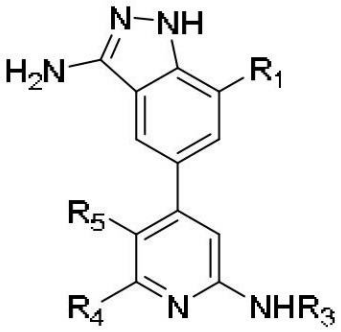
$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

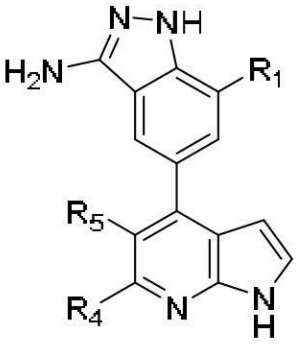
（式中、
L_3は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y2})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくは$N(R_{y2})C(O)$、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
W_1は、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１～４Ｃ）アルキルアミノ、ジ［（１～４Ｃ）アルキル］アミノＣ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～４Ｃ）アルキル、$(CH_2)_{0\sim3}$－ヘテロシクリルまたはシアノから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
R_4は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
X_1は、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはＣR_5であり、R_5は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
ｙは、０、１または２から独立して選択され；
ｚは、０、１、２または３から独立して選択され；
但し、

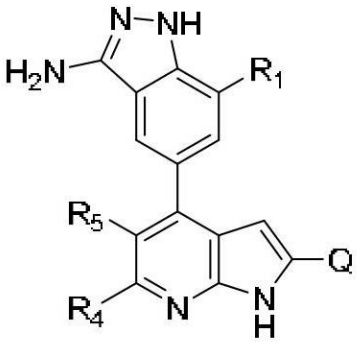
（ｉ）R_2およびR_3が共に水素である場合、R_1は水素ではなく；
（ｉｉ）R_1およびR_3が共に水素である場合、R_2は水素ではなく；
（ｉｉｉ）R_2およびR_3が結合して－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成する場合、R_1は水素ではなく；
（ｉｖ）Ｘが、Ｎであり、R_3が水素である場合、R_1は水素ではなく；
（ｖ）L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1はアリールでもヘテロアリールでもない）。

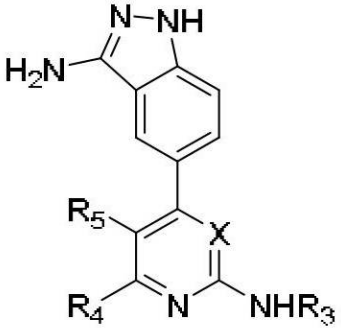
【請求項２】
以下に示される構造式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）または（Ｉｅ）：
【化２】

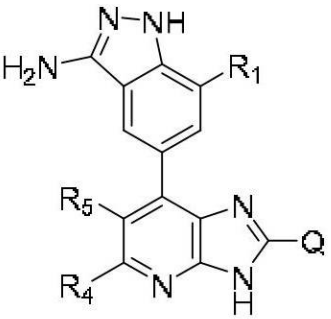

(Ia)


(Ib)


(Ic)


(Id)


(Ie)


(If)

（式中、R_1、Ｘ、R_3、R_4、R_5およびＱは、それぞれ請求項１に定義されるとおりである）
を有する化合物である、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溶媒和物。

【請求項３】
R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_l)R_k$、$N(R_l)SO_2R_k$、またはNR_lR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kおよびR_lが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１もしくは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溶媒和物。

【請求項４】

R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、$(CH_2)_z$－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよい３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_l)R_k$、$N(R_l)SO_2R_k$、またはNR_lR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kおよびR_lが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項５】

R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_z$

Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、（ＣＨ２）ｚ－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１から４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項６】

Ｒ１が、水素、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のＲ１００置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項７】

Ｒ１が、

（ｉ）水素；

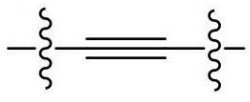
（ｉｉ）ハロ；

（ｉｉｉ）メチル；

（ｉｖ）ＣＦ３；

（ｖ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化３】



；

（ｖｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；

（ｖｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール

から選択され；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはOR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１から６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項８】

R_1が、

（ｉ）水素；

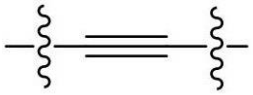
（ｉｉ）ハロ；

（ｉｉｉ）メチル；

（ｉｖ）CF_3；

（ｖ）R_{100}によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化４】



；

（ｖｉ）R_{100}によって任意選択的に置換されているフェニル；

（ｖｉｉ）R_{100}によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール

から選択され；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはOR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

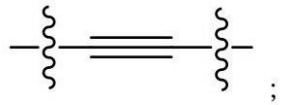
請求項１から７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項９】

R_1が、

（ｉ）水素；

（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化５】



；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１０】
Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルが、１つまたは複数のＲ２００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ

）R_q、C（O）N（R_q）R_r、N（R_r）C（O）R_q、S（O）$_y R_q$、SO_2N（R_r）R_q、N（R_r）SO_2R_q、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１１】

Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、C（O）R_q、C（O）OR_q、OC（O）R_q、C（O）N（R_q）R_r、N（R_r）C（O）R_q、S（O）$_y R_q$、SO_2N（R_r）R_q、N（R_r）SO_2R_q、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１２】

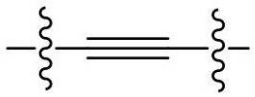
Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、または５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（１～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテ

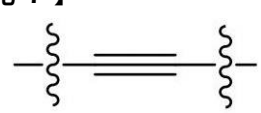
ロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；
（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１３】
Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、または（２～６Ｃ）アルキニルから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニルが、１つまたは複数のＲ$_{200}$置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ$_{200}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）ＳＯ$_2$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；
（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１４】
Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、
（ｉ）水素；

（ｉｉ）フルオロ；
（ｉｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化６】



；

（ｉｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１５】
Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、
（ｉ）水素；または
（ｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化７】



から選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテ

ロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；
（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１６】

ＸがＣＲ$_2$である、請求項１から１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１７】

Ｒ$_3$が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－（ＣＨ$_2$）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のＲ$_{300}$置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ$_{300}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_s$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｎ（Ｒ$_t$）ＳＯ$_2$Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_u$Ｒ$_v$から選択され；
（ｉ）Ｒ$_s$およびＲ$_t$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_u$およびＲ$_v$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_u$およびＲ$_v$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成Ｒ$_o$およびＲ$_p$、ならびにＲ$_s$、Ｒ$_t$、Ｒ$_u$およびＲ$_v$について存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；
（ｉｉ）Ｒ$_{300}$置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている、

請求項１から１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１８】
R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、－（CH_2）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（CH_2）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）R_u、Ｓ（Ｏ）$_y$$R_s$、（$CH_2$）$_z$$NR_uR_v$から選択され；
（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（CH_2）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（CH_2）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、
（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている、
請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１９】
R_3が、水素またはアセチルから選択される、請求項１から１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２０】
R_4が、水素またはフルオロから選択される、請求項１から１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２１】
R_5が、水素、シアノまたはフルオロから選択される、請求項１から２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２２】
Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）、またはＮ（R_{y1}）Ｃ（Ｏ）であり、R_{y1}は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシ

アルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはO、S、SO、SO_2、N（R_{y2}）、C（O）、C（O）O、OC（O）、C（O）N（R_{y2}）、もしくはN（R_{y2}）C（O）、S（O）$_2$N（R_{y2}）、N（R_{y2}）SO_2から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルであり；
W_1は、（１～２Ｃ）アルキルまたはハロから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2が存在しない場合、Q_1がアリールでもヘテロアリールでもない、
請求項１から２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２３】
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－フェニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
７－ブロモ－５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（エチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（プロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－（ヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－｛２－［（Ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
２－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
４－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ブタン－１－オール；
５－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタン－１－オール；
５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール；
５－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ３－メチルプロパン－１，３－ジアミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド；
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－イソペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロヘキシル尿素；

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－ヒドロキシエチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－ヒドロキシプロピル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－メトキシエチル）尿素；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－ベンジル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）ベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（３－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（２－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）尿素；

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ｏ－トリル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－エチルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）尿素；
５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル３－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
メチル４－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール；
６－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；

１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンタ－４－イン－１－オン；
５－（２－アミノ－３－シクロプロピルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタン－１－オール；
１－（２－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）シクロヘキサン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタン－１－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３－アミノフェニル）－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアルデヒド；
エチル３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゾエート；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
（４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（２－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フラン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チアゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロプロピルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェネチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン；
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル；
２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
Ｎ１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド；

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－モルホリノプロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ

－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
エチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）スルファミン酸；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
７－（フラン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロペンチルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロヘキシルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－（ピペリジン－１－イル）ヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
６－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘキサ－５－イン酸；
７－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘプタ－６－イン酸；
７－（４－フェノキシブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］

ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－フェノキシヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ネオペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－フェネチル－１Ｈ－ピロロ［

２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ブチル（エチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジイソプロピルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（（イソペンチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロヘキシルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（フェニルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－N^2，N^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン；
５－（２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－N^3，N^3－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン；
５－（２－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－

１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（アゼパン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（シクロヘキシルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
メチル４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
５－（２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イ

ルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（７－（４－アセトアミドフェニル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド；
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル
から選択される、請求項１から２２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２４】
請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項２５】
（ｉ）治療に使用するための；
（ｉｉ）ＩＫＫアルファ調節に応答性の疾患もしくは状態の処置に使用するための；
（ｉｉｉ）増殖性障害（例えば、がん）の処置に使用するための；または
（ｉｖ）炎症の処置に使用するための、
請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項２４に記載の医薬製剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、抑制性κＢキナーゼ（ＩＫＫ）活性、特にＩＫＫのアルファサブユニット（ＩＫＫα）の阻害剤として機能するある特定の化合物に関する。したがって、本発明の化合物は、少なくとも部分的に、異常なまたは不適切なＩＫＫ（特にＩＫＫα）活性によって媒介される疾患または状態を処置するために使用され得る。がんは、異常なまたは不適

切なＩＫＫ（特にＩＫＫα）活性に関連する状態の一例である。本発明はさらに、ＩＫＫ（特にＩＫＫα）活性が関与する疾患または状態を処置するための化合物の使用、これらの化合物を調製する方法、およびこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【０００２】

がんは、細胞増殖の変化によって引き起こされる。正確に何が細胞を悪性化させ、制御されていない無秩序な様式で増殖させるかが、ここ数十年にわたる集中的な研究の焦点となっている。この研究は、このような悪性腫瘍を可能にする主要な経路に関連する分子標的の特定につながった。

【０００３】

Ｂ細胞の核因子カッパ軽鎖エンハンサー由来の核因子カッパＢ（ＮＦ－κＢ）は、炎症、免疫応答の調節、細胞成長、増殖、アポトーシス、ならびに分化および発達の態様の、表現型としての結果を支える多様な生物学的応答に関与する５つの転写因子のファミリーを表す［１～５］。ＮＦ－κＢシグナル伝達は、現在、これらのファミリーメンバーのホモ二量体複合体とヘテロ二量体複合体の両方の動員を介するカノニカル（古典的（ｃｌａｓｓｉｃａｌ））経路またはノンカノニカル（代替）経路のいずれかとして認識されている（図１；［１～５］）。集合的に、ＮＦ－κＢタンパク質は、ＲｅｌＡ（ｐ６５）、ＲｅｌＢ、ｃ－Ｒｅｌ、ＮＦ－κＢ１（ｐ１０５／ｐ５０）およびＮＦ－κＢ２（ｐ１００／ｐ５２）の５つの異なるアイソフォームである［１～５］。不活性状態では、これらのタンパク質は、典型的には、ＩκＢα、ＩκＢβ、およびＩκＢεのアイソフォームを含む抑制性κＢ（ＩκＢ）タンパク質と会合しており、ｐ１０５およびｐ１００タンパク質の場合、アンキリンリピートから構成されるそれらのＣ末端ＩκＢ様構造（それぞれＩκＢδおよびＩκＢγ）により、それらを自己結合抑制性形態で維持するのは、それらの固有のタンパク質構造である［１～５］。ＮＦ－κＢタンパク質の活性化および遊離は、典型的には、いくつかの細胞外リガンド、およびＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）をもたらす薬剤に応答して起こり、ＩκＢ分子からの解離後にＤＮＡ結合タンパク質二量体の核局在化をもたらす［１～５］。

【０００４】

カノニカル経路は、ＴＮＦαおよびＩＬ－１βなどのサイトカイン、ならびに細菌エンドトキシンリポ多糖（ＬＰＳ）などの病原体関連分子プロファイル（ＰＡＭＰ）に応答して活性化され得る［６、７］。この応答は、典型的には、迅速かつ一過性であり、選択されたＩκＢタンパク質のＩＫＫβ媒介リン酸化を必要とする古典的な抑制性κＢキナーゼ（ＩＫＫ）複合体（ＩＫＫα／β／γ）によって媒介される［６、７］。対照的に、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路の活性化は、比較的遅く、数時間にわたって、主にｐ５２－ＲｅｌＢ二量体のＩＫＫα媒介性遊離をもたらし、遺伝子転写を駆動する［１～７］。この遅い応答は、経路の上流成分内のタンパク質発現／安定化への依存を反映している。ＴＮＦαおよびＩＬ－１βは、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路を活性化する能力を有するが、活性化を駆動するのは、典型的には、より大きなＴＮＦスーパーファミリーの代替メンバーである［３、４］。これには、リンホトキシンβ（ＬＴ－β）、ＬＩＧＨＴとして知られる関連腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー１４（ＴＮＦＳＦ１４）、ＴＮＦ様弱アポトーシス誘導因子（ＴＷＥＡＫ）、ＣＤ４０リガンド（ＣＤ４０Ｌ）、ＮＦ－κＢリガンドの受容体活性化因子（ＲＡＮＫＬ）およびＢ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）が含まれる［１、３、４］。

【０００５】

分子研究と遺伝子研究の組合せにより、ＴＮＦ受容体関連因子（ＴＲＡＦ）ファミリー、特にＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ３、細胞性アポトーシス抑制因子（ｃＩＡＰ）の形態のユビキチン化および付随するタンパク質分解のモジュレーターの一連の特定可能なアダプター分子の動員を介して、そのコグネート受容体を活性化するＴＮＦスーパーファミリーリガンドのパラダイムを中心に、受容体媒介性ノンカノニカルＮＦ－κＢ活性化が構築されることが示されている。これらのタンパク質は、細胞キナーゼＮＦ－κＢ誘導キナーゼ

（ＮＩＫ）、ＭＡＰキナーゼキナーゼキナーゼ（ＭＡＰ３Ｋ）ファミリーの１４番目のメンバー、およびＩＫＫαの関与および活性化を可能にして、ｐ５２－ＲｅｌＢタンパク質複合体の遊離を決定する（図１；［１～５］）。

【０００６】

細胞環境において、静止非刺激条件下で、ＮＩＫは、ＮＩＫに焦点を当てたプロテアソーム分解に基づいて低発現レベルで維持される。しかし、受容体が活性化されると、ＮＩＫが安定化され、タンパク質発現が増加して、経路活性化が可能になる［１６］。プロテアソーム媒介分解の程度を制御することによって、ＮＩＫ発現の重要な調節因子として作用するのはＴＲＡＦ３である［１６］。受容体が活性化すると、プロテアソーム媒介性タンパク質分解の焦点が、ＮＩＫからＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ３のものに切り替わり、ＮＩＫ発現が安定化し、ｐ１００プロセシングに向けた一連のシグナル伝達イベントが開始される［１７～２０］。次いで、ＮＩＫをユビキチン化するためのユビキチンリガーゼとして機能するｃＩＡＰタンパク質が、ＴＲＡＦ３を分解の標的とし、ＮＩＫタンパク質レベルを上昇させる。

【０００７】

ＮＩＫタンパク質が安定化すると、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路の第１の成分として、それはＩＫＫαのリン酸化を触媒し、ｐ１００へのＩＫＫαの動員およびｐ１００のリン酸化を支持し、その後のｐ１００ユビキチン化およびプロテアソーム媒介分解を駆動してｐ５２を遊離させる［１６］。基底条件下では、ｐ１００は、典型的には、ＲｅｌＢとの二量体複合体で存在し、分解が刺激されると、核へ移行することができるｐ５２－ＲｅｌＢ二量体を生成して異なる遺伝子の転写を開始する（図１）。

【０００８】

ＮＩＫとＩＫＫαの両方が、成熟ｐ５２－ＲｅｌＢタンパク質二量体を遊離させるためのｐ１００のリン酸化において重要な役割を果たす。しかし、ＩＫＫαは現在、ｐ１００リン酸化の主要なモジュレーターと見なされているが、ＮＩＫへの共依存性があり、ｐ１００の共役したリン酸化およびプロセシングをもたらして転写活性である成熟ｐ５２を生成する［２２］。トランスフェクトされた細胞において、ＮＩＫは、ｐ１００のリン酸化、ユビキチン化、およびプロセシングを刺激することができるが［２３、２４］、組換えＮＩＫ自体は、インビトロでｐ１００のリン酸化を示さない［２４、２５］。細胞ベースの環境では、ＮＩＫは、ＩＫＫαの関与および活性化によって下流シグナル伝達を媒介し、ｐ１００のＣ末端領域のリン酸化をもたらし［２５］、これは、カノニカルＮＦ－κＢ活性化に関連する他のＩＫＫアイソフォーム、βおよびγとは無関係である［２６、２７］。ＩＫＫαは、ｐ１００をリン酸化し、ノンカノニカルＮＦ－κＢ活性化のみを調節したが、ｐ１００プロセシングの誘導においては、ＮＩＫほど有効ではない［２３］。これらの知見の下、さらなる研究により、次いで、ＮＩＫが、ＩＫＫαのタンパク質基質としてのｐ１００への動員およびｐ１００との結合を介して、ｐ１００プロセシングの調節において重要な役割を有することが特定された［２２］。まとめると、ｐ１００とのＮＩＫ－ＩＫＫα相互作用は、特定のセリン残基、主にＳｅｒ８６８／８７０でのｐ１００のリン酸化をもたらす［２４］。これらの部位は、ｐ１００　Ｃ末端ＮＩＫ応答性ドメイン（ＮＲＤ）内のホスホデグロンの成分であり、リン酸化されると、ｐ１００の最終的なプロセシングを駆動してｐ５２を生成するＳＣＦ$^{\beta TrCP}$ユビキチンリガーゼ複合体の一部としてβＴｒＣＰ結合をもたらす。

【０００９】

ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは無関係に、ＮＩＫ－ＩＫＫαキナーゼレベルではシグナル分岐の例もあることがいくつかの研究で確認されている。これらは、異なる細胞外条件に依存し得［２９］、ｐ１００がＩＫＫα媒介性リン酸化のための唯一の基質ではないことを実証する。ＩＫＫαは、触媒リン酸化を介して、いくつかの細胞タンパク質を直接調節し、それにより、細胞転写を直接的または間接的に調節する［６、７］。これには、ＮＦ－κＢファミリーとは異なる転写因子、例えば、Ｅ２Ｆ１［３０、３１］、β－カテニン［３２］、ＣＢＰ［３３］、ならびにレチノイン酸および甲状腺ホルモン受容体（

ＳＭＲＴ）［３４］のサイレンシングメディエーター、および細胞周期調節因子サイクリンＤ１［３５］などの転写抑制因子が含まれる。追加の基質には、転写／炎症の調節因子としての活性化ＳＴＡＴ１のタンパク質阻害剤（ＰＩＡＳ１）［３６］、ステロイドホルモンファミリー受容体のエストロゲン受容体（ＥＲ）［３７］およびアンドロゲン受容体（ＡＲ）［３８］とそれらの会合するステロイド受容体補因子（ＳＲＣ）－３［３７、３９、４０］、ならびに有糸分裂プロセスに寄与するオーロラキナーゼＡ［４１、４２］も含まれる。ＩＫＫαによるこれらのタンパク質の状態の直接調節は、ｐ５３［４３、４４］およびＥＺＨ２［４４］などの追加の調節タンパク質ならびに追加の有糸分裂キナーゼポロ様キナーゼ（ＰＬＫ）４［４５］の転写に関係している。したがって、ＩＫＫαは、ＮＦ－κＢ依存性遺伝子転写とＮＦ－κＢ非依存性遺伝子転写の両方の調整された調節の重要なスイッチとして機能し、これは、後天的な特徴または表現型の発達を開始および／または永続させるイベントに関連する結果を支えており、ここではＨａｎａｈａｎ＆Ｗｅｉｎｂｅｒｇによって特定および定義されるがん「ホールマーク」として認識されている［４６，４７］。遺伝子欠失および再構成［４８、４９］、ｓｉＲＮＡ「ランダウン」［３５］、ならびに過剰発現戦略［５０］などのいくつかの実験的アプローチを使用して明かされた、ＩＫＫα媒介シグナル伝達によって駆動される転写調節は、２００遺伝子を超える可能性があり、これらの遺伝子／タンパク質の誘導／抑制イベントは、特定の「ホールマーク」の特徴、特に腫瘍が「増殖シグナル伝達を維持する」、「細胞死に抵抗する」、「成長抑制因子を回避する」、ならびに「ゲノム不安定性および変異」を促進する能力の獲得を支持する。より顕著なのは、サイトカイン（例えば、ＩＬ－１β、ＩＬ－６［４８、４９］）およびケモカイン（例えば、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２１、ＣＸＣＬ１２、ＣＸＣＬ１３およびＢＡＦＦ［２７、５１、５２］）の誘導ならびに接着分子（例えば、ＶＣＡＭ；［４８～５０］）、マスピン［５０；５３］およびＭＭＰ［５０］の発現を異なる細胞／組織の状況で調節することによって、長期的な腫瘍発生に関連する表現型である「血管新生の誘導」ならびに「浸潤および転移の活性化」を支えるのに役立つ遺伝子／タンパク質の調節におけるＩＫＫαの役割である。また、がんの特定のサブタイプにおいて、腫瘍再活性化を支持するｈＴＥＲＴプロモーターにおける特定の変異、Ｃ２５０Ｔの獲得［５４］により、腫瘍がＩＫＫα媒介性ノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達「中毒」になり、よって、「複製能を可能にする」潜在的可能性が特定されることも明らかである。まとめると、この酵素の攪乱は、上記の腫瘍細胞の複数のホールマークに対する広範囲の効果を有することができるだろう。さらに、主要なサイトカイン、ケモカインおよびマトリックスメタロプロテイナーゼアイソフォームの調節におけるＩＫＫαの影響を考慮すると、この酵素に対する介入は、腫瘍微小環境内の腫瘍－間質コミュニケーションおよびマトリックス組成に対する有意な効果を有し得、「腫瘍促進炎症」のより良い理解を定義し得る。

【００１０】

この転写プロセスが受容体媒介性活性化によって完全に駆動されるわけではないことが今や認識されるので、がん環境におけるＩＫＫα依存性、ＮＦ－κＢ依存性および非依存性の遺伝子転写の調節の追加の複雑性もまたここで明らかである。固形腫瘍（例えば、膵臓腺癌）と血液学的環境（例えば、多発性骨髄腫）の両方について、ＩＫＫα媒介シグナル伝達の構成的活性化が、経路における上流ＴＲＡＦおよびｃＩＡＰ成分の発現の調節、またはこれらのまったく同じ成分の変異の結果として報告されており、最終的にはアゴニストの非存在下での経路の構成的活性化をもたらす。さらに、ＩＫＫαの切断されたｐ４５形態が、いくつかの結腸直腸がん、特にＢ－Ｒａｆ^{Ｖ６００Ｅ}変異体バックグラウンドを有するものにおいて特定されている［５５、５６］。これは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバーに依存しない様式でｐ４５　ＩＫＫα媒介核シグナル伝達を駆動するため、腫瘍発生に追加の機序および転写の多様性をもたらし、潜在的な介入に治療的に影響を及ぼす。

【００１１】

近年、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路およびその中のＩＫＫαの役割は、複数の固形腫

瘍および血液がんの発症および進行にますます関係づけられている。結果として、潜在的に有用なＩＫＫα阻害剤を特定する必要性および欲求がある。

【００１２】

本発明は、上記を念頭に置いて考案された。

参考文献

[1] Sun SC. Non-canonical NF-κB signaling pathway. Cell Res. 2011 Jan;21(1):71-85.

[2] Razani B, Reichardt AD, Cheng G. Non-canonical NF-κB signaling activation and regulation: principles and perspectives. Immunol Rev. 2011 Nov;244(1):44-54.

[3] Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-κB Signaling in Health and Disease. Trends Mol Med. 2016 May;22(5):414-429.

[4] Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. Nat Rev Immunol. 2017 Sep;17(9):545-558.

[5] Xia L, Tan S, Zhou Y, Lin J, Wang H, Oyang L, Tian Y, Liu L, Su M, Wang H, Cao D, Liao Q. Role of the NFκB-signalingpathway in cancer. Onco Targets Ther. 2018 Apr 11;11:2063-2073.

[6] Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Jan;8(1):49-62.

[7] Gamble C, McIntosh K, Scott R, Ho KH, Plevin R, Paul A. Inhibitory kappa B Kinases as targets for pharmacological regulation. Br J Pharmacol. 2012 Feb;165(4):802-19.

[16] Liao G, Zhang M, Harhaj EW, Sun SC. Regulation of the NF-kappaB-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation. J Biol Chem. 2004 Jun 18;279(25):26243-50.

[17] Vallabhapurapu S, Matsuzawa A, Zhang W, Tseng PH, Keats JJ, Wang H, Vignali DA, Bergsagel PL, Karin M. Nonredundant and complementary functions of TRAF2 and TRAF3 in a ubiquitination cascade that activates NIK-dependent alternative NF-kappaB signaling. Nat Immunol. 2008 Dec;9(12):1364-70.

[18] Vince JE, Wong WW, Khan N, Feltham R, Chau D, Ahmed AU, Benetatos CA, Chunduru SK, Condon SM, McKinlay M, Brink R, Leverkus M, Tergaonkar V, Schneider P, Callus BA, Koentgen F, Vaux DL, Silke J. IAP antagonists target cIAP1 to induce TNFalpha-dependent apoptosis. Cell. 2007 Nov 16;131(4):682-93.

[19] Varfolomeev E, Blankenship JW, Wayson SM, Fedorova AV, Kayagaki N, Garg P, Zobel K, Dynek JN, Elliott LO, Wallweber HJ, Flygare JA, Fairbrother WJ, Deshayes K, Dixit VM, Vucic D. IAP antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs, NF-kappaB activation, and TNFalpha-dependent apoptosis. Cell. 2007Nov 16;131(4):669-81

[20] Zarnegar BJ, Wang Y, Mahoney DJ, Dempsey PW, Cheung HH, He J, Shiba T, Yang X, Yeh WC, Mak TW, Korneluk RG, Cheng G. Noncanonical NF-kappaB activation requires coordinated assembly of a regulatory complex of the adaptors cIAP1, cIAP2, TRAF2 and TRAF3 and the kinase NIK. Nat Immunol. 2008Dec;9(12):1371-8

[22] Xiao G, Fong A, Sun SC. Induction of p100 processing by NF-kappaB-inducing kinase involves docking IkappaB kinase alpha (IKKalpha) to p100 and IKKalpha-mediated phosphorylation. J Biol Chem. 2004 Jul 16;279(29):30099-105

[23] Xiao G, Harhaj EW, Sun SC. NF-kappaB-inducing kinase regulates t

he processing of NF-kappaB2 p100. Mol Cell. 2001 Feb;7(2):401-9.
[24] Liang C, Zhang M, Sun SC. beta-TrCP binding and processing of NF-kappaB2/p100 involve its phosphorylation at serines 866 and 870. Cell Signal. 2006 Aug;18(8):1309-17
[25] Senftleben U, Cao Y, Xiao G, Greten FR, Krahn G, Bonizzi G, Chen Y, Hu Y, Fong A, Sun SC, Karin M. Activation by IKKalpha of a second, evolutionaryconserved, NF-kappa B signaling pathway. Science. 2001 Aug 24;293(5534):1495-9.
[26] Claudio E, Brown K, Park S, Wang H, Siebenlist U. BAFF-induced NEMO-independent processing of NF-kappa B2 in maturing B cells. Nat Immunol. 2002 Oct;3(10):958-65
[27] Dejardin E, Droin NM, Delhase M, Haas E, Cao Y, Makris C, Li ZW, Karin M, Ware CF, Green DR. The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways. Immunity. 2002 Oct;17(4):525-35.
[29] Wang RP, Zhang M, Li Y, Diao FC, Chen D, Zhai Z, Shu HB. Differential regulation of IKK alpha-mediated activation of IRF3/7 by NIK. Mol Immunol. 2008 Apr;45(7):1926-34.
[30] Tu Z, Prajapati S, Park KJ, Kelly NJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. IKK alpha regulates estrogen-induced cell cycle progression by modulating E2F1 expression. J Biol Chem. 2006Mar 10;281(10):6699-706.
[31] Ammirante M, Kuraishy AI, Shalapour S, Strasner A, Ramirez-Sanchez C, Zhang W, Shabaik A, Karin M. An IKKα-E2F1-BMI1 cascade activated by infiltrating B cells controls prostate regeneration and tumor recurrence. Genes Dev. 2013 Jul 1;27(13):1435-40.
[32] Lamberti C, Lin KM, Yamamoto Y, Verma U, Verma IM, Byers S, Gaynor RB. Regulation of beta-catenin function by the IkappaB kinases. J Biol Chem. 2001 Nov 9;276(45):42276-86
[33] Huang WC, Ju TK, Hung MC, Chen CC. Phosphorylation of CBP by IKKalpha promotes cell growth by switching the binding preference of CBP from p53 to NF-kappaB. Mol Cell. 2007 Apr 13;26(1):75-87
[34] Hoberg JE, Popko AE, Ramsey CS, Mayo MW. IkappaB kinase alpha-mediated derepression of SMRT potentiates acetylation of RelA/p65 by p300. Mol Cell Biol. 2006 Jan;26(2):457-71.
[35] Kwak YT, Li R, Becerra CR, Tripathy D, Frenkel EP, Verma UN. IkappaB kinase alpha regulates subcellular distribution and turnover of cyclin D1 by phosphorylation. J Biol Chem. 2005 Oct 7;280(40):33945-52.
[36] Liu B, Yang Y, Chernishof V, Loo RR, Jang H, Tahk S, Yang R, Mink S, Shultz D, Bellone CJ, Loo JA, Shuai K. Proinflammatory stimuli induce IKKalpha-mediated phosphorylation of PIAS1 to restrict inflammation and immunity. Cell. 2007 Jun 1;129(5):903-14
[37] Park KJ, Krishnan V, O'Malley BW, Yamamoto Y, Gaynor RB. Formation of an IKKalpha-dependent transcription complex is required for estrogen receptor-mediated gene activation. Mol Cell. 2005 Apr 1;18(1):71-82
[38] Jain G, Voogdt C, Tobias A, Spindler KD, Moller P, Cronauer MV, Marienfeld RB. IκB kinases modulate the activity of the androgen receptor in prostate carcinoma cell lines. Neoplasia. 2012 Mar;14(3):178-89.
[39] Wu RC, Qin J, Hashimoto Y, Wong J, Xu J, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Regulation of SRC-3 (pCIP/ACTR/AIB-1/RAC-3/TRAM-1) Coactivator activity by I kappa B kinase. Mol Cell Biol. 2002May;22(10):3549-61.

[40] Wu RC, Qin J, Yi P, Wong J, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Selective phosphorylations of the SRC-3/AIB1 coactivator integrate genomic reponses to multiple cellular signaling pathways. Mol Cell. 2004Sep 24;15(6):937-49.
[41] Prajapati S, Tu Z, Yamamoto Y, Gaynor RB. IKKalpha regulates the mitotic phase of the cell cycle by modulating Aurora A phosphorylation. Cell Cycle. 2006 Oct;5(20):2371-80.
[42] Irelan JT, Murphy TJ, DeJesus PD, Teo H, Xu D, Gomez-Ferreria MA, Zhou Y, Miraglia LJ, Rines DR, Verma IM, Sharp DJ, Tergaonkar V, Chanda SK. A role for IkappaB kinase 2 in bipolar spindle assembly. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 23;104(43):16940-5.
[43] Schumm K, Rocha S, Caamano J, Perkins ND. Regulation of p53 tumour suppressor target gene expression by the p52 NF-kappaB subunit. EMBO J. 2006 Oct 18;25(20):4820-32.
[44] Iannetti A, Ledoux AC, Tudhope SJ, Sellier H, Zhao B, Mowla S, Moore A, Hummerich H, Gewurz BE, Cockell SJ, Jat PS, Willmore E, Perkins ND. Regulation of p53 and Rb links the alternative NF-κB pathway to EZH2 expression and cell senescence. PLoS Genet. 2014 Sep 25;10(9):e1004642
[45] Ledoux AC, Sellier H, Gillies K, Iannetti A, James J, Perkins ND. NFκB regulates expression of Polo-like kinase 4. Cell Cycle. 2013 Sep 15;12(18):3052-62
[46] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
[47] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
[48] Li X, Massa PE, Hanidu A, Peet GW, Aro P, Savitt A, Mische S, Li J, Marcu KB. IKKalpha, IKKbeta, and NEMO/IKKgamma are each required for the NF-kappa B-mediated inflammatory response program. J Biol Chem. 2002 Nov 22;277(47):45129-40.
[49] Massa PE, Li X, Hanidu A, Siamas J, Pariali M, Pareja J, Savitt AG, Catron KM, Li J, Marcu KB. Gene expression profiling in conjunction with physiological rescues of IKKalpha-null cells with wild type or mutant IKKalpha reveals distinct classes of IKKalpha/NF-kappaB-dependent genes. J Biol Chem. 2005 Apr 8;280(14):14057-69
[50] Nadiminty N, Dutt S, Tepper C, Gao AC. Microarray analysis reveals potential target genes of NF-kappaB2/p52 in LNCaPprostate cancer cells. Prostate. 2010 Feb 15;70(3):276-87.
[51] Wharry CE, Haines KM, Carroll RG, May MJ. Constitutive non-canonical NFkappaB signaling in pancreatic cancer cells. Cancer Biol Ther. 2009 Aug;8(16):1567-76.
[52] Ammirante M, Shalapour S, Kang Y, Jamieson CA, Karin M. Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 14;111(41):14776-81.
[53] Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, Nedospasov S, Karin M. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. Nature. 2010 Mar 11;464(7286):302-5.
[54] Li Y, Zhou QL, Sun W, Chandrasekharan P, Cheng HS, Ying Z, Lakshmanan M, Raju A, Tenen DG, Cheng SY, Chuang KH, Li J, Prabhakar S, Li

M, Tergaonkar V. Non-canonical NF-κB signalling and ETS1/2 cooperatively drive C250T mutant TERT promoter activation. Nat Cell Biol. 2015 Oct;17(10):1327-38.
[55] Margalef P, Fernandez-Majada V, Villanueva A, Garcia-Carbonell R, Iglesias M, Lopez L, Martinez-Iniesta M, Villa-Freixa J, Mulero MC, Andreu M, Torres F, Mayo MW, Bigas A, Espinosa L. A truncated form of IKKα is responsible for specific nuclear IKKactivity in colorectal cancer. Cell Rep. 2012 Oct 25;2(4):840-54.
[56] Margalef P, Colomer C, Villanueva A, Montagut C, Iglesias M, Bellosillo B, Salazar R, Martinez-Iniesta M, Bigas A, EspinosaL. BRAF-induced tumorigenesis is IKKα-dependent but NF-κB-independent. Sci Signal. 2015 Apr 21;8(373):ra38.

【発明の概要】

【００１３】

本発明の第１の態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００１４】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混和して含む医薬組成物が提供される。

【００１５】

本発明のさらなる態様によると、インビトロまたはインビボでＩＫＫα活性を阻害する方法であって、細胞を有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法が提供される。

【００１６】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置を必要とする患者において、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１７】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置を必要とする患者において増殖性障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１８】

本発明のさらなる態様によると、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１９】

本発明のさらなる態様によると、治療に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。

【００２０】

本発明のさらなる態様によると、医薬として使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。

【００２１】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置に使用するための、本明細書に定義

される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物が提供される。

【００２２】

本発明のさらなる態様によると、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、がんがヒトのがんである。

【００２３】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性の阻害に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００２４】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００２５】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２６】

本発明のさらなる態様によると、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２７】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２８】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２９】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を調製する方法が提供される。

【００３０】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物を調製する方法によって得ることができるか、または得られたか、または直接得られた、化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００３１】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に示される合成方法のいずれか１つに使用するのに適した、本明細書に定義される新規な中間体が提供される。

【００３２】

本発明のある態様に関する任意選択の、適切な、および好ましい特徴を含む特徴は、本発明の任意の他の態様に関する任意選択の、適切な、および好ましい特徴を含む特徴でもあり得る。

【図面の簡単な説明】

【００３３】

【図１】図１は、ＮＦ－κＢシグナル伝達は、現在、これらのファミリーメンバーのホモ二量体複合体とヘテロ二量体複合体の両方の動員を介するカノニカル（古典的）経路またはノンカノニカル（代替）経路のいずれかとして認識されていることを示す図である。

【図２】図２は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化

合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果を示す図である。
【図３】図３は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１９０（ＳＵ１６８０）の効果を示す図である。
【図４】図４は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８６（ＳＵ１６８６）の効果を示す図である。
【図５】図５は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６７（ＳＵ１６８８）の効果を示す図である。
【図６】図６は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１５５（ＳＵ１６９９）の効果を示す図である。
【図７】図７は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果を示す図である。
【図８】図８は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果を示す図である。
【図９】図９は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるｐ１０５およびｐ６５のＴＮＦａ刺激リン酸化ならびにＩｋＢａ分解に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）、実施例１９０（ＳＵ１６８０）、実施例１８６（ＳＵ１６８６）、実施例１６７（ＳＵ１６８８）、実施例１５５（ＳＵ１６９９）および実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果を示す図である。
【図１０】図１０は、実施例１３７（ＳＵ１４３３）で４８時間の処理は、ＰＣ３Ｍ、ＬＮＣａＰ、ＰＡＮＣ１およびＭｉａＰａｃａ－２細胞の生存率を低下させたことを示す図である。
【図１１】図１１は、８日間の連続処理後のＰＣ３ＭおよびＰＡＮＣ１細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果を示す図である。
【図１２】図１２は、８日間の連続処理後のＰＣ３Ｍ細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）および実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果を示す図である。
【図１３】図１３は、実施例１３７（ＳＵ１４３３）は、１日１回の５０ｍｇ／ｋｇのｉ．ｐ．投与により、ＰＣ３Ｍ異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍成長を２１日間でおよそ６０％阻害することを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００３４】
定義
特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に示される以下の意味を有する。
【００３５】
「処置すること」または「処置」への言及は、状態の確立された症状の予防および緩和を含む。したがって、状況、障害または状態の「処置すること」または「処置」は、（１）状況、障害または状態に罹患し得るかまたはその素因があり得るが、状況、障害または状態の臨床症状も亜臨床症状もまだ経験しておらず、示してもいないヒトにおいて発症する状況、障害または状態の臨床症状の出現を予防または遅延すること、（２）状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患の発症またはその再発（維持処置の場合）またはその少なくとも１つの臨床症状もしくは亜臨床症状を停止、低減または遅延すること、または（３）疾患を軽減または減弱すること、すなわち、状況、障害もしくは状態またはその臨床症状もしくは亜臨床症状の少なくとも１つの退縮を引き起こすことを含む。
【００３６】
「治療有効量」は、疾患を処置するために哺乳動物に投与された場合に、このような疾患の処置を行うのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される哺乳動物の年齢、体重等に応じて変化する。例えば、ヒトまたは他の哺乳動物では、治療有効量は実験室もしくは臨床現場において実験的に決定することができる、または治療有効量は、処置される特定の疾患および対象について、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）もしくは同等の外国の規制機関のガイドラインによって要求

される量であり得ることを理解すべきである。適切な剤形、投薬量、および投与経路の決定は、医薬および医学の分野の当業者の技能の範囲内であることを認識すべきである。

【００３７】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「対象」および「患者」は、動物（例えば、哺乳動物）、特にヒトを指す。適切には、「対象」および「患者」は、ヒト以外の動物（例えば、家畜および家庭用ペット）であってもヒトであってもよい。

【００３８】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」は、他の成分（例えば、製剤に関してなど）と一般的に化学的および／もしくは物理的に適合性であり、ならびに／またはそのレシピエント（例えば、対象など）と一般的に生理学的に適合性である材料を指す。

【００３９】

本明細書において、「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基と分岐鎖アルキル基の両方を含む。「プロピル」などの個々のアルキル基への言及は、直鎖バージョンのみに特化しており、「イソプロピル」などの個々の分岐鎖アルキル基への言及は、分岐鎖バージョンのみに特化している。例えば、「（１～６Ｃ）アルキル」は、（１～４Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルキル、プロピル、イソプロピルおよびｔ－ブチルを含む。

【００４０】

単独でまたは接頭語として使用される「（ｍ～ｎＣ）」または「（ｍ～ｎＣ）基」という用語は、ｍ～ｎ個の炭素原子を有する任意の基を指す。

【００４１】

「アルキレン」基は、２つの他の化学基の間に位置し、それらを接続する役割を果たすアルキル基である。例えば、「（１～６Ｃ）アルキレン」は、１～６個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の分岐飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン（－ＣＨ$_2$－）、エチレン異性体（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－および－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、プロピレン異性体（－ＣＨ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－、－Ｃ（ＣＨ$_3$）$_2$－、および－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）、ペンチレン（－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－）などを意味する。

【００４２】

「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合が基内に存在する、２個以上の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニルおよびブタ－２，３－エニルが挙げられ、全ての可能な幾何（Ｅ／Ｚ）異性体が挙げられる。

【００４３】

「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合が基内に存在する、２個以上の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。アルキニル基の例としては、アセチレニルおよびプロピニルが挙げられる。

【００４４】

「（ｍ～ｎＣ）シクロアルキル」は、ｍ～ｎ個の炭素原子を含有する飽和炭化水素環系を意味する。例示的なシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびビシクロ［２．２．１］ヘプチルが挙げられる。

【００４５】

「アルコキシ」という用語は、Ｏ－結合直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシおよびｔ－ブトキシが挙げられる。

【００４６】

「ハロアルキル」という用語は、１個または複数の水素原子がハロゲン（例えば、フッ素）原子によって置き換えられているアルキル基を指すために本明細書で使用される。ハロアルキル基の例としては、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$および－ＣＦ$_3$が挙げられる。

【００４７】

「ハロ」および「ハロゲノ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード、適切にはフルオロ、クロロおよびブロモ、より適切にはフルオロおよびクロロを指す。

【００４８】

「カルボシクリル」、「炭素環式」または「炭素環」という用語は、非芳香族の飽和または部分飽和の単環式、縮合、架橋、またはスピロ二環式炭素含有環系を意味する。単環式炭素環式環は、約３～１２個（適切には３～７個）の環原子を含有する。二環式炭素環は、環内に６～１７員原子、適切には７～１２員原子を含有する。二環式炭素環式環は、縮合、スピロ、または架橋環系であり得る。炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルおよびスピロ［３．３］ヘプタニルが挙げられる。

【００４９】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「複素環」という用語は、非芳香族の飽和または部分飽和の単環式、縮合、架橋、またはスピロ二環式複素環式環系を意味する。単環式複素環式環は、環内に約３～１２個（適切には３～７個）の環原子と窒素、酸素または硫黄から選択される１～５個（適切には、１個、２個または３個）のヘテロ原子を含有する。二環式複素環は、環内に７～１７員原子、適切には７～１２員原子を含有する。二環式複素環式環は、縮合、スピロ、または架橋環系であり得る。複素環式基の例としては、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、および置換環状エーテルなどの環状エーテルが挙げられる。窒素を含有する複素環には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリルなどが含まれる。典型的な硫黄含有複素環には、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ－１，３－ジチオール、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン、およびヘキサヒドロチエピンが含まれる。他の複素環には、ジヒドロ－オキサチオリル、テトラヒドロ－オキサゾリル、テトラヒドロ－オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロ－オキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロ－オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンゾイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルが含まれる。硫黄を含有する複素環については、ＳＯまたはSO_2基を含有する酸化硫黄複素環も含まれる。例としては、テトラヒドロチエン１，１－ジオキシドおよびチオモルホリニル１，１－ジオキシドなどのテトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシド型およびスルホン型が挙げられる。複素環は、１つまたは２つのオキソ（＝Ｏ）置換基またはチオキソ（＝Ｓ）置換基を含んでもよい。１つまたは２つのオキソ（＝Ｏ）置換基またはチオキソ（＝Ｓ）置換基を有するヘテロシクリル基に適した値は、例えば、２－オキソピロリジニル、２－チオキソピロリジニル、２－オキソイミダゾリジニル、２－チオキソイミダゾリジニル、２－オキソピペリジニル、２，５－ジオキソピロリジニル、２，５－ジオキソイミダゾリジニルまたは２，６－ジオキソピペリジニルである。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素または硫黄から選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する飽和単環式３～７員ヘテロシクリル、例えばアゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル１，１－ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル１，１－ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルまたはホモピペラジニルである。当業者が認識するように、いずれの複素環も、炭素原子または窒素原子を介するなど、任意の適切な原子を介して別の基に結合していてもよい。しかし、本明細書におけるピペリジノまたはモルホリノへの言及は、環窒素を介して結合しているピペリジン－１－イルまたはモルホリン－４－イル環を指す。

【００５０】

「架橋環系」により、２つの環が３個以上の原子を共有する環系が意味される。例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ、第４版、Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、１３１～１３３頁、１９９２を参照されたい。架橋ヘテロシクリル環系の例としては、アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン

、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン、アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタンおよびキヌクリジンが挙げられる。

【００５１】

「スピロ二環式環系」により、２つの環系が１個の共通のスピロ炭素原子を共有している、すなわち、複素環式環が、単一の共通のスピロ炭素原子を通してさらなる炭素環式環または複素環式環に結合していることが意味される。スピロ環系の例としては、６－アザスピロ［３．４］オクタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン、６－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナンおよび２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナンが挙げられる。

【００５２】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「芳香族」は、４ｎ＋２個のπ電子（ｎは整数である）を含有する単環式または多環式の環系を指す。芳香族は、炭素原子のみを含有する環系（すなわち、アリール）、およびＮ、ＯまたはＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する環系（すなわち、「複素芳香族」または「ヘテロアリール」）を指し、これらを含むものとして理解されるべきである。芳香族環系は置換されていても非置換であってもよい。

【００５３】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「非芳香族」は、拡張共役π系の一部ではない少なくとも１つの二重結合を有する単環式または多環式の環系を指す。本明細書で使用される場合、非芳香族は、炭素原子のみを含有する環系、およびＮ、ＯまたはＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する環系を指し、これらを含む。非芳香族環系は置換されていても非置換であってもよい。

【００５４】

「ヘテロアリール」または「複素芳香族」という用語は、窒素、酸素または硫黄から選択される１個または複数（例えば１～４個、特に１個、２個または３個）のヘテロ原子を組み込んだ芳香族の単環式環、二環式環または多環式環を意味する。ヘテロアリールという用語は、一価種と二価種の両方を含む。ヘテロアリール基の例は、５～１２環員、より通常は５～１０環員を含有する単環式基および二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、５員もしくは６員の単環式環または９員もしくは１０員の二環式環、例えば縮合した５員環および６員環または２つの縮合した６員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には窒素、硫黄および酸素から選択される最大約４個のヘテロ原子を含有し得る。典型的には、ヘテロアリール環は、最大３個のヘテロ原子、より通常は最大２個、例えば単一のヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリール環が、少なくとも１個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環内の窒素原子は、イミダゾールもしくはピリジンの場合にように塩基性であり得る、またはインドールもしくはピロールの窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は５個未満となる。

【００５５】

ヘテロアリールの例としては、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，３，５－トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ［２，３－ｂ］フラニル、２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］－ピラニル、５Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］－ｏ－オキサジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｄ］－オキサゾリル、４Ｈ－イミダゾ［４

，５－ｄ］チアゾリル、ピラジノ［２，３－ｄ］ピリダジニル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル、イミダゾ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」はまた、少なくとも１つの環が芳香環であり、１つまたは複数の他の環が非芳香族の、飽和環または部分飽和環であり、但し、少なくとも１つの環が、窒素、酸素または硫黄から選択される１個または複数のヘテロ原子を含有する、部分芳香族の二環式または多環式の環系を網羅する。部分芳香族ヘテロアリール基の例としては、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフラニル、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチエニル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾフラニル、インドリル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジニルおよび３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニルが挙げられる。

【００５６】

５員ヘテロアリール基の例としては、それだけに限らないが、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、オキサトリアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基およびテトラゾリル基が挙げられる。

【００５７】

６員ヘテロアリール基の例としては、それだけに限らないが、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびトリアジニルが挙げられる。

【００５８】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したベンゼン環；

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピリジン環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピリミジン環；

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピロール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピラゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピラジン環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したイミダゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したオキサゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したイソオキサゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したチアゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したイソチアゾール環；

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したチオフェン環；

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したフラン環；

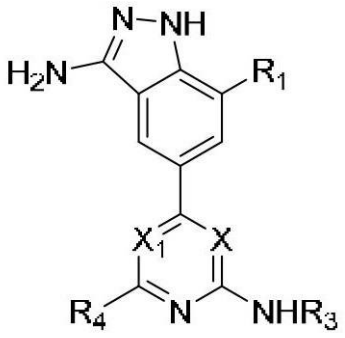
１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員または６員複素芳香族環に縮合したシクロヘキシル環；および

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員または６員複素芳香族環に縮合したシクロペンチル環

から選択される基であり得る。

【００５９】
５員環に縮合した６員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、それだけに限らないが、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル（例えば、アデニニル、グアニニル）基、インダゾリル基、ベンゾジオキソリル基およびピラゾロピリジニル基が挙げられる。
【００６０】
２つの縮合６員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、それだけに限らないが、キノリニル基、イソキノリニル基、クロマニル基、チオクロマニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンゾジオキサニル基、キノリジニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾジアジニル基、ピリドピリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基およびプテリジニル基が挙げられる。
【００６１】
「アリール」という用語は、５～１２個の炭素原子を有する環式または多環式の芳香環を意味する。アリールという用語は、一価種と二価種の両方を含む。アリール基の例としては、それだけに限らないが、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。特定の実施形態では、アリールがフェニルである。
【００６２】
本明細書はまた、２つ以上の官能基を含む基を記載するためにいくつかの複合用語を使用する。このような用語は、当業者によって理解されよう。例えば、（３～６Ｃ）シクロアルキル（ｍ～ｎＣ）アルキルは、（３～６Ｃ）シクロアルキルによって置換された（ｍ～ｎＣ）アルキルを含む。
【００６３】
「任意選択的に置換された」という用語は、置換されている基、構造、または分子のいずれかおよび置換されていない基、構造、または分子のいずれかを指す。「R^1基内のある／任意のＣＨ基、CH_2基、CH_3基またはヘテロ原子（すなわち、ＮＨ）は任意選択的に置換されている」という用語は、適切には、R^1基の水素基の（いずれか）１つが妥当な規定された基によって置換されていることを意味する。
【００６４】
任意選択の置換基が「１つまたは複数」の基から選択される場合、この定義は、指定される基の１つから選択される全ての置換基または指定される基の２つ以上から選択される置換基を含むと理解されるべきである。一部の実施形態では、１つまたは複数が、１つ、２つまたは３つを指す。別の実施形態では、１つまたは複数が１つまたは２つを指す。特定の実施形態では、１つまたは複数が１つを指す。
【００６５】
「本発明の化合物」という句は、一般的と具体的の両方で、本明細書に開示される化合物を意味する。
【００６６】
「約」は、例えば、量または期間などの測定可能な値と合わせて本明細書で使用される場合、例えば、前記値の測定における実験誤差を考慮するために、値の合理的な変動を包含することを意図している。
【００６７】
化合物
一態様では、本発明は、以下に示される構造式（Ｉ）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物：

【化１】



(I)

（式中、
R_1は、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{100}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$アリールから選択され；
（ｉ）R_fおよびR_gは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールも、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_l)R_k$、$N(R_l)SO_2R_k$、またはNR_lR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kおよびR_lは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
Ｘは、ＮまたはCR_2であり；R_2は、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{200}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、（

$CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$アリールから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qは、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

R_3は、水素、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｏ（３～７Ｃ）シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｏ$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～８Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{300}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_s$、$(CH_2)_zC(O)R_s$、$(CH_2)_zC(O)OR_s$、$(CH_2)_zOC(O)R_s$、$(CH_2)_zC(O)N(R_v)R_u$、$(CH_2)_zN(R_t)C(O)R_s$、$(CH_2)_zN(R_t)C(O)OR_s$、$(CH_2)_zS(O)_yR_s$、$(CH_2)_zSO_2N(R_v)R_u$、$(CH_2)_zN(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$から選択され；

（ｉ）R_sおよびR_tは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成R_oおよびR_p、ならびにR_s、R_t、R_uおよびR_vについて存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_w、$C(O)R_w$、$C(O)OR_w$、$OC(O)$

R_w、C（O）N（R_w）R_x、N（R_x）C（O）R_w、S（O）$_y R_w$、SO_2N（R_x）R_w、N（R_x）SO_2R_w、またはNR_wR_xから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_wは、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_xは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択されるか；
またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－または－Ｎ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており；
Ｑは、水素、ハロ、シアノまたは式：

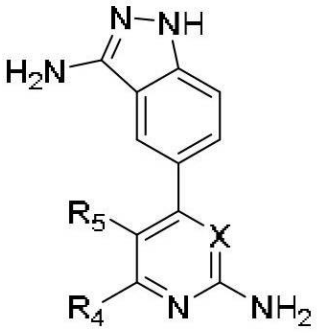
$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

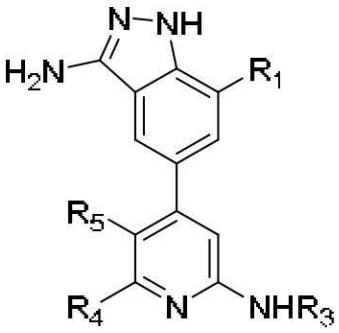
（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、N（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）、またはN（R_{y1}）Ｃ（Ｏ）であり、R_{y1}は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑは、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

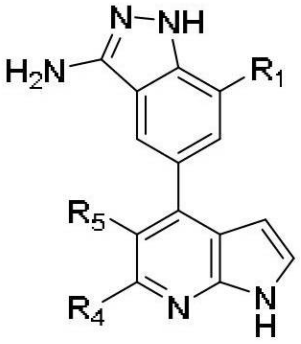
$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

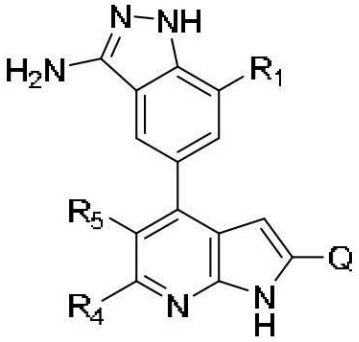
（式中、
L_3は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、N（R_{y2}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはN（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）、S（O）$_2$N（R_{y2}）、N（R_{y2}）SO_2から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
W_1は、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１～４Ｃ）アルキルアミノ、ジ［（１～４Ｃ）アルキル］アミノＣ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～４Ｃ）アルキル、（CH_2）$_{0～3}$－ヘテロシクリルまたはシアノから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
R_4は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
X_1は、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはＣR_5であり、R_5は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
ｙは、０、１または２から独立して選択され；
ｚは、０、１、２または３から独立して選択され；
但し、
（ｉ）R_2およびR_3が共に水素である場合、R_1は水素ではなく；
（ｉｉ）R_1およびR_3が共に水素である場合、R_2は水素ではなく；
（ｉｉｉ）R_2およびR_3が結合して－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成する場合、R_1は水素ではなく；
（ｉｖ）Ｘが、Ｎであり、R_3が水素である場合、R_1は水素ではなく；

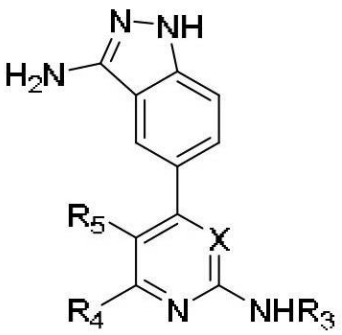
（ｖ）Ｌ１、Ｙ１およびＬ２の全てが存在しない場合、Ｑ１はアリールでもヘテロアリールでもない）
に関する。
【００６８】
さらなる態様では、本発明は、Ｒ３が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）１～３（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ２）０～３（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ２）１～３（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３フェニル、－Ｓ（Ｏ）２Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）２－（１～８Ｃ）アルキルから選択され；いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分も、１つまたは複数の本明細書に定義されるＲ３００置換基によって任意選択的に置換されている、上に定義される式Ｉの化合物に関する。
【００６９】
本発明の特定の化合物は、例えば、以下に示される構造式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）または（Ｉｅ）：
【化２】

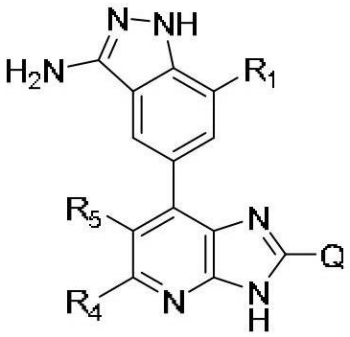

(Ia)


(Ib)


(Ic)


(Id)


(Ie)


(If)

（式中、Ｒ１、Ｘ、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＱはそれぞれ本明細書に定義されるとおりである）
のうちの１つを有する、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物を含む。
【００７０】

本発明の特定の化合物は、例えば、特に明記しない限り、R_1、X、R_2、R_3、R_4、X_1、R_5およびQならびに任意の付随する置換基の各々が、上記または以下のパラグラフ（１）～（４３）のいずれかに定義される意味のいずれかを有する、式（Ｉ）［下位式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）もしくは（Ｉｆ）を含む］の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物を含む。

（１）R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_l)R_k$、$N(R_l)SO_2R_k$、またはNR_lR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kおよびR_lが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（２）R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、$(CH_2)_z$－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよい３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、C

（Ｏ）ＯＲｋ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｋ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｌ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｌ）Ｃ（Ｏ）Ｒｋ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｋ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｌ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｌ）ＳＯ２Ｒｋ、またはＮＲｌＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、ＲｋおよびＲｌが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（３）Ｒ１が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のＲ１００置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｆ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｆ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、（ＣＨ２）ｚ－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（４）Ｒ１が、水素、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のＲ１００置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（５）Ｒ１が、

（ｉ）水素；

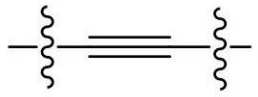
（ｉｉ）ハロ；

（ｉｉｉ）メチル；

（ｉｖ）ＣＦ３；

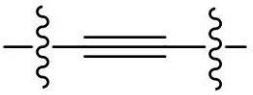
（ｖ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化３】



；

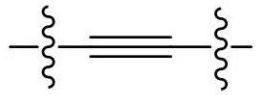
（ｖｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｖｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（６）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化４】



；

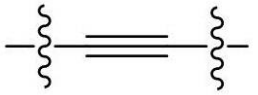
（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（７）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化５】



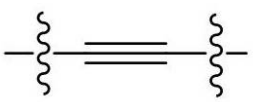
；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（８）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化６】



；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（９）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化７】



；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、（１～２Ｃ）アルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素またはメチルから選択される；
（１０）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルが、１つまたは複数のＲ２００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（１１）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のＲ２００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ

ル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）ＳＯ$_2$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；

（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１２）Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、または５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（１～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のＲ$_{200}$置換基によって任意選択的に置換されており；

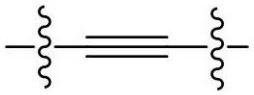
Ｒ$_{200}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）ＳＯ$_2$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；

（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

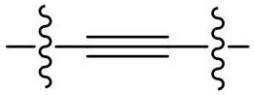
（１３）Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル

、（３～７Ｃ）シクロアルキル、または（２～６Ｃ）アルキニルから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニルが、１つまたは複数のＲ２００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（１４）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）フルオロ；
（ｉｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化８】

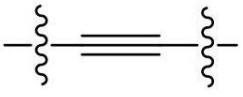

；

（ｉｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリールから選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の

置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（１５）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、
（ｉ）水素；または
（ｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化９】



から選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（１６）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、
（ｉ）水素；または
（ｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化１０】



から選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（

$CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～６員環を形成し；

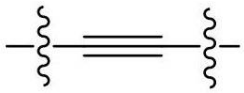
（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１７）Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、

（ｉ）水素；または

（ｉｉ）R_{200}によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化１１】



から選択され；

R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、３～６員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素またはメチルから選択される；

（１８）ＸがCR_2であり、R_2が、上記のパラグラフ（１０）～（１７）のいずれか１つに定義されるとおりである；

（１９）R_3が、水素、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（３～

７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のＲ$_{300}$置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ$_{300}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_s$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｎ（Ｒ$_t$）ＳＯ$_2$Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_u$Ｒ$_v$から選択され；

（ｉ）Ｒ$_s$およびＲ$_t$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_u$およびＲ$_v$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_u$およびＲ$_v$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成Ｒ$_o$およびＲ$_p$、ならびにＲ$_s$、Ｒ$_t$、Ｒ$_u$およびＲ$_v$について存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）Ｒ$_{300}$置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；

（１９ａ）Ｒ$_3$が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、（ＣＨ$_2$）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のＲ$_{300}$置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ$_{300}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_s$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｎ（Ｒ$_t$）ＳＯ$_2$Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_u$Ｒ$_v$から選択され；

（ｉ）Ｒ$_s$およびＲ$_t$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_u$およびＲ$_v$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_u$およびＲ$_v$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成Ｒ$_o$およびＲ$_p$、ならびにＲ$_s$、Ｒ$_t$、Ｒ$_u$およびＲ$_v$について存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）Ｒ$_{300}$置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置

換基によって任意選択的にさらに置換されている；
（２０）R_3が、水素、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）R_u、Ｓ（Ｏ）$_y$$R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$から選択され；
（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；
（２０ａ）R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）R_u、Ｓ（Ｏ）$_y$$R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$から選択され；
（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；
（２１）R_3が、水素またはアセチルから選択される；
（２２）R_4が、水素またはフルオロから選択される；
（２３）R_4が、水素である；
（２４）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはCR_5であり、R_5が、水素、ハロ、またはシアノから選択さ

れる；
（２５）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはCR_5であり、R_5が、水素、フルオロ、またはシアノから選択される；
（２６）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはCR_5であり、R_5が、水素またはシアノから選択される；
（２７）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎである；
（２８）X_1が、CR_5であり、R_5が、水素、ハロまたはシアノから選択される；
（２９）X_1が、CR_5であり、R_5が、水素、フルオロまたはシアノから選択される；
（３０）X_1が、CR_5であり、R_5が、水素またはシアノから選択される；
（３１）R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合している；
（３２）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）、またはＮ（R_{y1}）Ｃ（Ｏ）であり、R_{y1}は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y2}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_{y2}）、Ｎ（R_{y2}）SO_2から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルであり；
W_1は、（１～２Ｃ）アルキルまたはハロから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がアリールでもヘテロアリールでもない；
（３３）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、またはＣ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）であり、R_{y1}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y2}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_{y2}）、Ｎ（R_{y2}）SO_2から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルである）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がフェニルでもヘテロアリールでもない；
（３４）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、またはＣ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）であり、R_{y1}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｎ（R_{y2}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルである）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がフェニルでもヘテロアリールでもない；
（３５）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

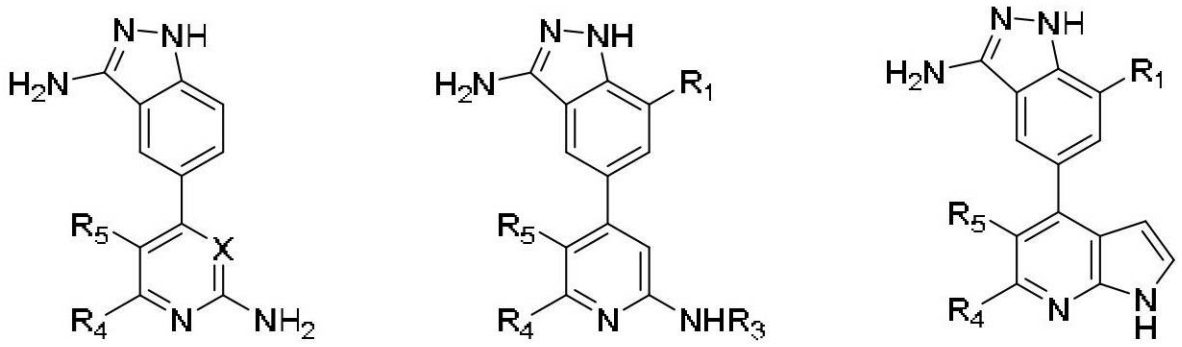
（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、またはＣ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）であり、R_{y1}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

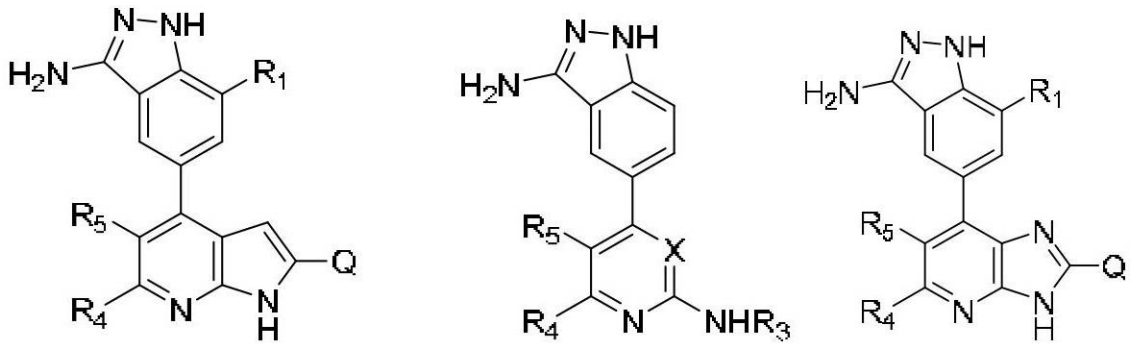
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯもしくはＮ（R_{y2}）から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～２Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルである）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がフェニルでもヘテロアリールでもない；
（３６）ｙが、０、１または２から独立して選択される；
（３７）ｙが０である；
（３８）ｙが１である；
（３９）ｙが２である；
（４０）ｚが、０、１または２から独立して選択される；
（４１）ｚが０である；
（４２）ｚが１である；
（４３）ｚが２である；
【００７１】
適切には、R_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、R_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりである。最も適切には、R_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（７）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００７２】
適切には、Ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、Ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりである。最も適切には、Ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００７３】
適切には、R_2は、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１７）のいずれか１つに定義されるとおりであり、R_3は、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであるか、またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており、Ｑは、上記のパラグラフ（３１）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、R_2は、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１７）のいずれかのいずれか１つに定義されるとおりであり、R_3は、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）もしくは（２１）のいずれか１つに定義されるとおりであるか、またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており、Ｑは、上記のパラグラフ（３３）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりである。最も適切には、R_2は、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）もしくは（１７）に定義されるとおりであり、R_3は、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）もしくは（２１）に定義されるとおりであるか、またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており、Ｑは、上記のパラグラフ（３４）もしくは（３５）に定義されるとおりである。

【００７４】
適切には、R_4は、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりである。
【００７５】
適切には、X_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（２４）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、X_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）に定義されるとおりである。最も適切には、X_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００７６】
適切には、R_5は、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、R_5は、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。最も適切には、R_5は、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００７７】
適切には、ｙは、上記の番号付けされたパラグラフ（３６）に定義されるとおりである。
【００７８】
適切には、ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（４０）に定義されるとおりである。
【００７９】
上に示されるように、本発明の特定の化合物は、例えば、以下に示される構造式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）または（Ｉｅ）：
【化１２】





（式中、R_1、Ｘ、R_3、R_4、R_5およびＱはそれぞれ本明細書に定義されるとおりである）
の１つを有する、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物を含む。

【００８０】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｘ、R_4およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉａ（式Ｉの補助定義（ｓｕｂ－ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ）である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【００８１】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００８２】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【００８３】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００８４】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１５）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００８５】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【００８６】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１７）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００８７】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、R_1、R_3、R_4、およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｂ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。

【００８８】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００８９】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【００９０】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００９１】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【００９２】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【００９３】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００９４】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物

のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００９５】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、R_1、R_4、およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｃ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【００９６】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００９７】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【００９８】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００９９】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１００】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１０１】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１０２】

式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１０３】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、R_1、Ｑ、R_4、およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｄ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【０１０４】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【０１０５】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【０１０６】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【０１０７】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１０８】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；

R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１０９】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３４）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１０】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３５）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１１】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｘ、R_3、R_4およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｅ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【０１１２】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【０１１３】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【０１１４】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【０１１５】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、

Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１１６】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１５）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１１７】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１８】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１７）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１９】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｒ１、Ｑ、Ｒ４、およびＲ５がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｆ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【０１２０】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【０１２１】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。

【０１２２】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【０１２３】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１２４】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１２５】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３４）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１２６】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３５）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１２７】
本発明の特定の化合物は、本出願で例示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいずれか、特に、
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

７－フェニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
７－ブロモ－５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（エチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（プロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－｛２－［（Ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
２－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
４－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ブタン－１－オール；
５－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタン－１－オール；
５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール；
５－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ^{1}－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ

３－メチルプロパン－１，３－ジアミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド；
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－イソペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロヘキシル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－ヒドロキシエチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－ヒドロキシプロピル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－メトキシエチル）尿素；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－ベンジル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）ベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－

（３－フェノキシフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（３－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（２－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ｏ－トリル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－エチルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）尿素；
５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル３－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
メチル４－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－

１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール；
６－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンタ－４－イン－１－オン；
５－（２－アミノ－３－シクロプロピルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタン－１－オール；
１－（２－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）シクロヘキサン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタン－１－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）

－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３－アミノフェニル）－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアルデヒド；
エチル３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゾエート；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
（４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（２－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フラン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－インダ

ゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チアゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロプロピルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェネチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン；
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブ

タ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル；
２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
Ｎ１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－モルホリノプロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
エチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）スルファミン酸；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
７－（フラン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロペンチルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロヘキシルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；

１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－（ピペリジン－１－イル）ヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
６－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘキサ－５－イン酸；
７－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘプタ－６－イン酸；
７－（４－フェノキシブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－フェノキシヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ネオペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－フェネチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ブチル（エチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジイソプロピルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（（イソペンチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロヘキシルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（フェニルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ^{1}－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチルエタン－１，２－ジアミン；
５－（２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ^{1}－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ^{3}，Ｎ^{3}－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン；
５－（２－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（アゼパン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（シクロヘキシルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；

メチル（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
メチル４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
５－（２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－

インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（７－（４－アセトアミドフェニル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド；または
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル

のいずれかを含む。

【０１２８】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物を構成する様々な官能基および置換基は、典型的には、式（Ｉ）の化合物の分子量が１０００を超えないように選択される。より通常は、化合物の分子量は、９００未満、例えば８００未満、または７５０未満、または７００未満、または６５０未満となる。より好ましくは、分子量は６００未満であり、例えば、５５０以下である。

【０１２９】

本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸メタンスルホネート（ｃｉｔｒｉｃ ｍｅｔｈａｎｅ ｓｕｌｆｏｎａｔｅ）またはマレイン酸による酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムもしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または薬学的に許容されるカチオンを与える有機塩基による塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンもしくはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンによる塩である。

【０１３０】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列または空間内のそれらの原子の配置において異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間内のそれらの原子の配置において異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が、例えば、不斉中心を有する場合、それは４つの異なる基に結合しており、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーン－プレローグのＲおよびＳ順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性または左旋性として（すなわち、それぞれ、（＋）－異性体または（－）－異性体として）指定される。キラル化合物は、いずれかの個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物として存在し得る。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０１３１】

本発明の化合物は、１つまたは複数の不斉中心を有し得る；したがって、このような化合物は、個々の（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－立体異性体として、またはそれらの混合物として生成することができる。特に指示しない限り、明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記載または命名は、個々のエナンチオマーとその混合物（ラセミまたはその他）の両方を含むことを意図している。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当技術分野で周知であり（「Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、第４版 Ｊ．Ｍａｒｃｈ、Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、ニューヨーク、２００１の第４章の考察を参照されたい）、例えば光学活性出発物質からの合成による、またはラセミ型の分割によるものである。本発明の化合物の一部は、幾何異性体中心を有し得る（Ｅ－異性体およびＺ－異性体）。

【０１３２】

本発明が、活性を有する全ての光学異性体、ジアステレオ異性および幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含することを理解すべきである。

【０１３３】

本発明はまた、１つまたは複数の同位体置換を含む、本明細書に定義される本発明の化合物を包含する。例えば、Ｈは、１Ｈ、２Ｈ（Ｄ）、および３Ｈ（Ｔ）を含む任意の同位体型であり得；Ｃは、１２Ｃ、１３Ｃ、および１４Ｃを含む任意の同位体型であり得；Ｏは、１６Ｏおよび１８Ｏを含む任意の同位体型であり得る等々である。

【０１３４】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）のある特定の化合物が、例えば、水和型などの溶媒和型および非溶媒和型で存在してもよいことも理解すべきである。本発明が、活性を有する全てのこのような溶媒和型を包含することを理解すべきである。

【０１３５】

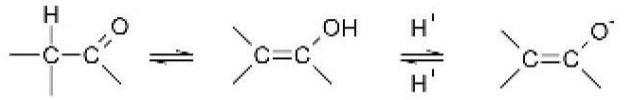
式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）のある特定の化合物が多形を示し得ること、および本発明が、活性を有する全てのこのような型を包含することも理解すべきである。

【０１３６】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、いくつかの異なる互変異性型で存在してもよく、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物への言及は、全てのこのような型を含む。疑義を回避するために、化合物がいくつかの互変異性型のうちの１つで存在し得、ただ１つが明示的に記載されているかまたは示されている場合、それにもかかわらず、他の全てが式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）によって包含される。互変異性型の例としては、例えば、ケト／エノール（以下に例示される）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、およびニトロ／アシニトロの互変異性対のようなケト型、エノール型、エノラート型が挙げられる。

【０１３７】

【化１３】



ケト　　エノール　　エノラート

【０１３８】

アミン官能基を含有する式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物はまた、Ｎ－オキシドを形成する。アミン官能基を含有する式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物への本明細書における言及は、Ｎ－オキシドも含む。化合物がいくつかのアミン官能基を含有する場合、１個または２個以上の窒素原子が酸化されてＮ－オキシドを形成し得る。Ｎ－オキシドの特定の例は、第三級アミンまたは窒素含有複素環の窒素原子のＮ－オキシドである。Ｎ－オキシドは、対応するアミンを過酸化水素または過酸（例えば、過カルボン酸）などの酸化剤で処理することによって形成することができる。例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ、第４版、Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、頁を参照されたい。より詳細には、Ｎ－オキシドは、アミン化合物を、例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、ｍ－クロロ過安息香酸（ｍＣＰＢＡ）と反応させる、Ｌ．Ｗ．Ｄｅａｄｙ（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．１９７７、７、５０９～５１４）の手順によって生成することができる。

【０１３９】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて、本発明の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグを使用して、本発明の化合物の物理的特性および／または薬物動態特性を変化させることができる。本発明の化合物が、特性修飾基を付着させることができる適切な基または置換基を含有する場合に、プロドラッグを形成することができる。プロドラッグの例としては、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基で形成され得るインビボ切断可能エステル誘導体、および式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物中のカルボキシ基またはアミノ基で形成され得るインビボ切断可能アミド誘導体が挙げられる。

【０１４０】

したがって、本発明は、有機合成によって利用可能にされる場合、およびそのプロドラッグの切断によってヒトまたは動物の体内で利用可能にされる場合の、上に定義される式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物を含む。したがって、本発明は、有機合

成手段によって生成される式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物、およびまた前駆体化合物の代謝によってヒトまたは動物の体内で生成される化合物も含む、すなわち、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、合成的に生成される化合物または代謝的に生成される化合物であり得る。

【０１４１】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性なしに、かつ過度の毒性なしに、ヒトまたは動物の体への投与に適しているものとしての合理的な医学的判断に基づくものである。

【０１４２】

プロドラッグの様々な形態は、例えば、

ａ）Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、第４２巻、３０９～３９６頁、Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒら編（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ、１９８５）；

ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、１９８５）；

ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ、Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－ＬａｒｓｅｎおよびＨ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編、第５章「Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ」、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ １１３～１９１頁（１９９１）；

ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ、８、１～３８（１９９２）；

ｅ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄら、Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、７７、２８５（１９８８）；

ｆ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａら、Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．、３２、６９２（１９８４）；

ｇ）Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａ、「Ｐｒｏ－Ｄｒｕｇｓ ａｓ Ｎｏｖｅｌ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ」、Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ、第１４巻；および

ｈ）Ｅ．Ｒｏｃｈｅ（編者）、「Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ Ｃａｒｒｉｅｒｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ」、Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ、１９８７

に記載されている。

【０１４３】

カルボキシ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能エステルである。カルボキシ基を含有する、式Ｉまたは下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ切断可能エステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親酸または親アルコールを生成する薬学的に許容されるエステルである。カルボキシに適した薬学的に許容されるエステルには、メチル、エチルおよびｔｅｒｔ－ブチルなどの（１～６Ｃ）アルキルエステル、メトキシメチルエステルなどの（１～６Ｃ）アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステルなどの（１～６Ｃ）アルカノイルオキシメチルエステル、３－フタリジルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチルエステルおよび１－シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルなどの（３～８Ｃ）シクロアルキルカルボニルオキシ－（１～６Ｃ）アルキルエステル、５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イルメチルエステルなどの２－オキソ－１，３－ジオキソレニルメチルエステル、ならびにメトキシカルボニルオキシメチルエステルおよび１－メトキシカルボニルオキシエチルエステルなどの（１～６Ｃ）アルコキシカルボニルオキシ－（１～６Ｃ）アルキルエステルが含まれる。

【０１４４】

ヒドロキシ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能エステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物

のインビボ切断可能エステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親ヒドロキシ化合物を生成する、薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基に適した薬学的に許容されるエステル形成基には、リン酸エステル（ホスホロアミド酸環状エステルを含む）などの無機エステルが含まれる。ヒドロキシ基にさらに適した薬学的に許容されるエステル形成基には、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基などの（１～１０Ｃ）アルカノイル基、エトキシカルボニル、Ｎ，Ｎ－（１～６Ｃ）$_2$カルバモイル、２－ジアルキルアミノアセチルおよび２－カルボキシアセチル基などの（１～１０Ｃ）アルコキシカルボニル基が含まれる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチルおよび４－（１～４Ｃ）アルキルピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基に適した薬学的に許容されるエーテル形成基には、アセトキシメチル基およびピバロイルオキシメチル基などのα－アシルオキシアルキル基が含まれる。

【０１４５】

カルボキシ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能アミド、例えばアンモニアなどのアミン、メチルアミンなどの（１～４Ｃ）アルキルアミン、ジメチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミンまたはジエチルアミンなどの［（１～４Ｃ）アルキル］$_2$アミン、２－メトキシエチルアミンなどの（１～４Ｃ）アルコキシ－（２～４Ｃ）アルキルアミン、ベンジルアミンなどのフェニル－（１～４Ｃ）アルキルアミン、およびグリシンまたはそのエステルなどのアミノ酸により形成されるアミドである。

【０１４６】

アミノ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能アミド誘導体である。アミノ基からの適切な薬学的に許容されるアミドには、例えば、アセチルなどの（１～１０Ｃ）アルカノイル基、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基により形成されたアミドが含まれる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチルおよび４－（１～４Ｃ）アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。

【０１４７】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ効果は、部分的には、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の投与後にヒトまたは動物の体内で形成される１つまたは複数の代謝産物によって発揮され得る。前述のように、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ効果はまた、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によっても発揮され得る。

【０１４８】

本発明は、任意選択の、好ましいもしくは適切な特徴によって、または特定の実施形態に関して本明細書に定義される任意の化合物または化合物の特定のグループに関し得るが、本発明はまた、前記任意選択の、好ましいもしくは適切な特徴または特定の実施形態を明確に除外する任意の化合物または化合物の特定のグループにも関し得る。

【０１４９】

適切には、本発明は、本明細書に定義される生物学的活性を有さないいずれの個々の化合物も除外する。

【０１５０】

合成

本発明の化合物は、当技術分野で公知の任意の適切な技術によって調製することができる。これらの化合物を調製するための特定の方法は、付随する実施例にさらに記載される。

【０１５１】
本明細書に記載される合成方法の説明および出発物質を調製するために使用されるいずれの参照合成方法においても、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間および後処理手順の選択を含む全ての提案される反応条件が当業者によって選択され得ることを理解すべきである。
【０１５２】
分子の様々な部分に存在する官能基が、利用される試薬および反応条件と適合性でなければならないことが有機合成の分野の当業者によって理解される。
【０１５３】
本明細書に定義される方法における本発明の化合物の合成中、またはある特定の出発物質の合成中に、望ましくない反応を防ぐためにある特定の置換基を保護することが望ましい場合があることが認識されよう。当業者であれば、このような保護が必要である場合、およびこのような保護基を所定の位置に置き、後に除去する方法を認識するであろう。
【０１５４】
保護基の例については、この主題に関する多くの一般的なテキストの１つ、例えば、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｇｒｅｅｎ（出版社：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ）を参照されたい。保護基は、文献に記載されているか、または当の保護基の除去に適しているものとして当業者に知られている任意の簡便な方法によって除去することができ、このような方法は、分子内のその他の基の撹乱を最小限にして保護基の除去を行うように選択される。
【０１５５】
よって、例えば、反応物質が、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に言及される反応の一部において基を保護することが望ましい場合がある。
【０１５６】
例として、アミノまたはアルキルアミノ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはｔ－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルである。上記保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択により変化する。よって、例えば、アルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基などのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代わりに、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸などの適切な酸による処理によって除去され得、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えばホウ素トリス（トリフルオロアセテート）による処理によって除去され得る。第一級アミノ基に適した代わりの保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンまたはヒドラジンによる処理によって除去され得るフタロイル基である。
【０１５７】
ヒドロキシ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、またはアリールメチル基、例えばベンジルである。上記保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択によって変化する。よって、例えば、アルカノイルなどのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたはアンモニアなどの適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代わりに、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒上での水素化によって除去され得る。
【０１５８】
カルボキシ基に適した保護基は、例えば、エステル化基、例えば水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解によって除去され得るメチルもしくはエチル基、または例えば酸、

例えばトリフルオロ酢酸などの有機酸による処理によって除去され得るｔ－ブチル基、または例えばパラジウム炭素などの触媒上での水素化によって除去され得るベンジル基である。

【０１５９】

樹脂も保護基として使用され得る。

【０１６０】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物を合成するために使用される方法論は、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6およびR^{10}ならびにこれらに付随する任意の置換基グループまたはサブグループの性質に応じて変化する。これらを調製するための適切な方法は、付随する実施例にさらに記載される。

【０１６１】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物が本明細書に定義される方法のいずれか１つによって合成されたら、これらの方法は、

（ｉ）存在する任意の保護基を除去するステップ；

（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を別の式（Ｉ）の化合物に変換するステップ；

（ｉｉｉ）その薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を形成するステップ；および／または

（ｉｖ）そのプロドラッグを形成するステップ

の追加のステップをさらに含み得る。

【０１６２】

上記の（ｉｉ）の例は、式（Ｉ）の化合物が合成され、次いで、基の１つまたは複数をさらに反応させて基の性質を変化させ、代わりの式（Ｉ）の化合物を提供することができる場合である。

【０１６３】

結果として生じる式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、当技術分野で周知の技術を使用して単離および精製することができる。

【０１６４】

式（Ｉ）の化合物は、以下の実施例のセクションに示される合成経路によって合成され得る。

【０１６５】

生物学的活性

本明細書の実施例のセクションに記載される生物学的アッセイを使用して、本発明の化合物の薬理学的効果を測定することができる。

【０１６６】

式（Ｉ）の化合物の薬理学的特性は、予想通り、構造変化により変化するが、本発明の化合物は、実施例のセクションに記載されるＩＫＫ－アルファインビトロアッセイにおいて活性であることが分かり、好ましい化合物は、ＩＫＫ－ベータよりもＩＫＫ－アルファに対する選択性を示した。

【０１６７】

医薬組成物

本発明のさらなる態様によると、前に定義される本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせて含む医薬組成物が提供される。

【０１６８】

本発明の組成物は、経口使用（例えば、錠剤、ロゼンジ、ハードもしくはソフトカプセル、水性もしくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末もしくは顆粒、シロップまたはエリキシルとして）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性の溶液もしくは懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微細粉末または液体エアロゾルとして）、吹送による投与（例えば、微細粉末として）、または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内もしくは筋肉内投与用の滅菌の水性もしくは油性溶液と

して、または直腸投与のための坐剤として）に適した形態であり得る。
【０１６９】
本発明の組成物は、当技術分野で周知の従来の医薬賦形剤を使用して、従来手順によって得ることができる。よって、経口使用を意図した組成物は、例えば、１種または複数の着色剤、甘味剤、香味剤および／または保存剤を含有し得る。
【０１７０】
治療に使用するための本発明の化合物の有効量は、本明細書で言及される増殖状態を処置もしくは予防する、その進行を遅延させる、および／または状態に関連する症状を低減するのに十分な量である。
【０１７１】
単一剤形を製造するために、１種または複数の賦形剤と組み合わされる有効成分の量は、必然的に、処置される個体および特定の投与経路に応じて変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、一般的に、組成物全体の約５～約９８重量パーセントで変化し得る適切で慣用的な量の賦形剤を配合された、例えば、０．５ｍｇ～０．５ｇの活性剤（より適切には０．５～１００ｍｇ、例えば１～３０ｍｇ）を含有する。
【０１７２】
式Ｉの化合物の治療目的または予防目的のための用量サイズは、当然、状態の性質および重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に従って、周知の医学の原則に従って変化する。
【０１７３】
治療目的または予防目的で本発明の化合物を使用する際、これは、一般的に、例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ体重～７５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の１日用量が受けられるように、必要に応じて分割投与で投与される。一般的に、非経口投与が使用される場合、より少ない用量が投与される。よって、例えば、静脈内投与または腹腔内投与の場合、例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ体重～３０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が一般的に使用される。同様に、吸入による投与の場合、例えば、０．０５ｍｇ／ｋｇ体重～２５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が使用される。経口投与も、特に錠剤形態で適し得る。典型的には、単位剤形は、約０．５ｍｇ～０．５ｇの本発明の化合物を含有する。
【０１７４】
治療的使用および適用
本発明は、ＩＫＫ活性、特にＩＫＫα活性の阻害剤として機能する化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、ＩＫＫα活性の阻害が潜在的に有益である任意の疾患または状態の処置に適している。
【０１７５】
ＩＫＫα活性は、がんにおいて役割を果たすことが知られている。
【０１７６】
がんにおけるＩＫＫαの役割
固形腫瘍におけるＩＫＫα
近年、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路およびその中のＩＫＫαの役割が、複数の固形腫瘍の発症および進行にますます関連づけられている。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路は、膠芽腫における予後不良に関連しており［５７］、マウス同所性モデルは、この経路の上方制御が侵攻性膠芽腫サブタイプに関連していることを実証している［５７］。前立腺がんでは、ＲｅｌＢの核局在化が、高悪性度腫瘍に関連しており［５８］、アンドロゲンによる前立腺がん細胞の処理が、核ｐ５２の蓄積を誘導する［５９］。さらに、ＩＫＫαのサイレンシングは、アンドロゲン受容体活性および遺伝子発現を低下させ、ＩＫＫαが前立腺がん成長に関連しているという証拠を提供する［５８］。したがって、アンドロゲン受容体が前立腺がん増殖および細胞死の阻害の主要な駆動因子であるので、ＩＫＫαは、前立腺がんの魅力的な標的である。
【０１７７】
膵がんでは、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路が構成的に活性化され、細胞増殖の増加と

関連している［６０］。ＮＩＫは、膵がんで上昇し、増殖の増加と関連しており［６１、６２］、ＲｅｌＢおよびｐ５２の上方制御は、変異ＫＲＡＳ膵がんと関連しており［６３］、ＩＫＫα依存性遺伝子発現が観察されている。消化管腫瘍では、ＮＦ－κＢ２^{ＤＣＴ}／^{ＤＣＴ}マウスが自発的に腫瘍を発症し、ｐ１００／ｐ５２がこの環境で発癌を駆動するという証拠を提供する［６４］。腎がんでは、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路のメンバーが、予後不良、病期の増加、および局所炎症の減少と関連している［６５］。肺がんでは、ＲｅｌＢが、短い全生存期間、分化、腫瘍浸潤、リンパ節転移、遠隔転移、および「腫瘍、リンパ節、転移」（ＴＮＭ）病期と関連している［６８］。膀胱がんでは、ＲｅｌＢおよびｐ５２の上方制御が、組織学的グレード、病期およびリンパ節転移と相関している［６９］。

【０１７８】

乳がんにおけるＩＫＫαを調査する多数の研究もある。ＩＫＫα、ＲｅｌＢおよびｐ５２は、ＥＲ陽性乳房疾患におけるがん特異的生存率の低下と関連している［７０、７１］。Ｂｃｌ３は、ｐ５２とＤＮＡ結合複合体を形成することができ、乳がん試料において過剰発現しているものとして観察されている。ＩＫＫαは、乳腺上皮の増殖において不可欠な役割を果たすことが実証されており、したがって、異常なＩＫＫαシグナル伝達が乳がんで報告されていることは驚くべきことではない［７２］。Ｙａｎｇら　２０１３は、ＨＥＲ２陽性上皮細胞において、核ＩＫＫαがｐ２７を介して腫瘍形成への進行を促進し得ることを報告している［７３］。トランスジェニックマウスでは、ｐ１００／５２の過剰発現が、サイクリンＤ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ９およびＣＯＸ－２発現の過剰発現を伴う、乳腺発達の遅延をもたらし、その結果、マウスは複数の腫瘍を発症する［７４］。さらに、構成的ＲＡＮＫシグナル伝達が、乳がん細胞株におけるノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達の上昇を引き起こし、その後、サイクリンＤ１の転写の増加を介して細胞増殖を刺激し［７５～７７］、核ＩＫＫα発現は、浸潤性乳管癌において観察されており、無病生存期間に関連している。免疫組織化学的研究は、ｐ５２サブユニットが、正常な隣接組織と比較して乳がん組織において高レベルで発現されることを実証しており［７８］、がん性組織および隣接正常乳房組織から抽出された核画分のウエスタンブロットは、腫瘍細胞におけるｐ５２レベルの上昇を確認している［７８］。これは、ｐ５２、Ｂｃｌ－３およびサイクリンＤ１のｍＲＮＡレベルの上昇を伴い、これらは全てＩＫＫαによって調節される遺伝子である［７８］。さらに、ＩＫＫαは、腫瘍細胞増殖を制御するｍＴＯＲＣ１およびｍＴＯＲＣ２を調節することが、子宮頸部、肺、前立腺および膵臓細胞株において実証されている［７９］。全体として見ると、現在、固形腫瘍の発症および進行におけるＩＫＫα－ＮＦ－κＢノンカノニカル経路の役割を支持する証拠が多数存在する。

【０１７９】

固形腫瘍におけるＮＦ－κＢ経路と独立したＩＫＫαシグナル伝達

ＩＫＫαがＮＦ－κＢ経路において果たす役割に加えて、ＩＫＫαが、カノニカルＮＦ－κＢ経路とノンカノニカルＮＦ－κＢ経路の両方と独立した役割を有することも報告されている。ＩＫＫαは核内に蓄積し、ヒストンＨ３、ＳＭＲＴおよび核受容体コリプレッサー（ＮＣｏＲ）を含む様々な基質をリン酸化することができる［８０］。結腸直腸がんでは、ＩＫＫαはＳＭＲＴをリン酸化し、Ｎｏｔｃｈ依存性遺伝子の発現増加をもたらす［８０］。さらに、ＩＫＫαは、乳がんにおける抗エストロゲン薬の存在下でのＮＯＴＣＨ活性化と関連し、ＥＲ依存性遺伝子発現の上方制御をもたらし、ＮＦ－κＢ非依存的様式でホルモン抵抗性のための機序を提供することが報告されている［８１、８２］。Ｂｅｎｎｅｔｔらは、ＮＩＫでもＲｅｌＢでもなく、ＩＫＫα発現がルミナルＡ型乳がんの再発と関連しており、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは無関係であることを示唆していることを報告した［７１］。タモキシフェンを投与された患者の第２のコホートにおいて、著者らは、細胞質ＩＫＫαが、ルミナルＡ型疾患におけるタモキシフェンの無病生存期間および無再発生存期間と関連していることを報告したが、これは、タモキシフェンまたはＩＫＫα標的療法に対する耐性を発症する可能性が高い患者を予測することができ［７１］、タモキシフェン耐性乳がんにおけるＩＫＫαの役割を再び支持するものである。しか

し、対照的に、Ｒｏｓｅｗｅｉｒらは、タモキシフェンおよびエキセメスタンアジュバント多国間（ＴＥＡＭ）臨床試験コホートにおいて、低いＩＫＫα発現が、連続的タモキシフェン／エキセメスタン療法での再発リスクの増加と関連していることを報告しており、ホルモン療法耐性におけるＩＫＫαの役割が、患者が受ける療法の作用機序に応じて変化する可能性があることを示唆している［８３］。

【０１８０】

胃がんでは、ヘリコバクター・ピロリ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉ）媒介性ＮＦ－κＢ活性化が、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路と独立しているが、炎症浸潤を上方制御する、ＩＫＫαとＮＩＫの両方を伴うＩＫＫα結合経路を介して生じ、腫瘍形成を促進すると考えられている［８４］。結腸直腸がんおよび皮膚扁平上皮癌におけるノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは独立したＩＫＫαの研究は、構成的に活性であり、核内に特異的に存在するＩＫＫα（ｐ４５　ＩＫＫα）の切断型に集中している［５５、５６］。Ｂｅｎｎｅｔｔらは、乳がんにおける核ＩＫＫαが、細胞質ＩＫＫαよりも強い予測力を有することを観察し、これが、使用された抗体が完全長ＩＫＫαと切断されたｐ４５　ＩＫＫα型とを区別できなかったために、切断された活性化型のｐ４５　ＩＫＫαの検出に起因する可能性があると提案した［７１］。結腸直腸がんにおけるノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは独立したＩＫＫαシグナル伝達の他の研究は、ＩＫＫαがＮｏｔｃｈ依存性遺伝子プロモーターに結合してそれらを上方制御し、クロマチン結合ＳＭＲＴを放出し、これがＩＫＫα阻害によって回復され得、結腸直腸がん異種移植片のサイズが縮小するという追加の証拠を提供する［５６］。切断されたｐ４５　ＩＫＫαは、完全長ＩＫＫαおよびＮＥＭＯと複合体を形成し、ＮＦ－κＢ非依存的にＳＭＲＴおよびヒストンＨ３のリン酸化の調節を担うことが報告されている。さらに、ｐ４５　ＩＫＫαは、$BRAF^{V600E}$変異型結腸直腸腫瘍において、ＴＡＫ１依存的であるがＮＦ－κＢ非依存性的様式でリン酸化され得るため［５６］、ノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達とは独立した核ＩＫＫαの役割を支持する。

【０１８１】

ＩＫＫαの核での役割は、ＮＯＴＣＨなどの代替経路を活性化することによって、ＮＦ－κＢとは独立しているものとして一貫して報告されている［８５］。これは、乳がん、皮膚がんおよび骨肉腫で観察されている［８６］。肝臓がんでは、Ｂ型肝炎ウイルスＸタンパク質が、核ＩＫＫαを介してマスピン発現を下方制御し、化学療法抵抗性をもたらし、ＩＫＫαを標的化することで、ＨＣＣ腫瘍を化学療法に再感作できることを示唆している［８７］。前立腺がんのマウス前立腺のトランスジェニック腺癌（ＴＲＡＭＰ）モデルでは、ＩＫＫαが、マスピン依存的様式で核に移行して、去勢抵抗性疾患の転移および発症を促進することができ、これは局所炎症反応を伴う［８８］。乳がんと同様に、前立腺がんでは、ＩＫＫαが去勢抵抗性前立腺がんの発症に関連しているので［５３］、核ＩＫＫαがホルモン抵抗性の機序を提供しているようであり、ＩＫＫα核移行に必要なＢＡＧ３の欠失は、去勢抵抗性疾患の発症を遅延させる［８９］。

【０１８２】

ヒト腫瘍におけるがんのホールマークとのＩＫＫαの関連

ＮＦ－κＢ経路は、炎症、増殖およびアポトーシスに関与する広範囲の遺伝子の転写を調節する。これらのプロセスの多くが、がんのホールマークであり［４６、４７］、ＮＦ－κＢは、炎症と腫瘍形成との間を関連付けるものであると仮定されている。ＩＫＫαがノンカノニカルＮＦ－κＢ経路のメンバーとして機能するか、またはそのＮＦ－κＢ非依存的役割で機能するかにかかわらず、自然および適応免疫応答、細胞生存、細胞死ならびに炎症における重要な役割を含む、がんの複数のホールマークに関与していることは明らかである［９０、９１］。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路は、リンパ器官の産生（ＢおよびＴリンパ球の産生を担う）、Ｂ細胞の発達および生存、樹状細胞機能ならびに骨代謝を含むプロセスの調節において重要な役割を果たしており［９２］、炎症浸潤の促進を介してがんの発症および進行を促進することが報告されている。マウスモデル研究は、ドミナントネガティブ、触媒不活性ＩＫＫαを有するマウスが、発癌物質で処置された場合に、

腺腫形成が減少し、増殖指数が低い小さな結腸直腸腫瘍を有することを実証しており、これはマクロファージおよび他の免疫細胞型の動員の増加と関連していた［９３］。皮膚がん研究では、ＩＫＫαが、炎症関連遺伝子を誘導することが実証されている［９４］。免疫能を有するマウスにおける腹膜転移のモデルを使用した追加の研究では、ＩκＢα抑制結腸がんの腹腔内注射が、インビボで肝臓および腹膜転移が減少したＭ１様マクロファージ表現型を誘導した。これは、腫瘍内活性化ＣＤ４$^{+}$およびＣＤ８$^{+}$Ｔ細胞の増加、ならびに血管新生の減少と関連しており［９３］、ＮＦ－κＢ経路が局所炎症浸潤と共に働き、結腸直腸がんの進行を促進することを実証した。腎がんでは、ＮＦ－κＢ経路の炎症効果が、主に、ＳＴＡＴ３と併せてカノニカルｐ６５／ｐ５０サブユニットに起因するとされている。しかし、ＮＩＫおよびＲｅｌＢは、以前にＢ細胞発達にとって重要であることが示されており［２］、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路も役割を果たし、ＲｅｌＢが腎細胞癌において局所炎症浸潤を調節することができることを示唆している。ＩＫＫαはまた、前立腺がんにおけるＩＬ－８などの炎症促進性サイトカインの発現の促進にも関連している［９５］。

【０１８３】

Ｋｏｎｇらは、ＩＫＫαがｄｅｌｅｔｅｄ ｉｎ ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ １（ＤＢＣ１）を介してリン酸化されて、ＲｅｌＢ活性を介してＢ細胞活性化を調節し、マウスにおける細胞増殖の増加を引き起こすことができることを示唆している［９６］。さらに、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）アレイベースの遺伝子転写プロファイリング実験は、細胞ＩＫＫα発現の低下が、アポトーシスの誘導に関連する遺伝子、特にＢＡＫ１およびＢＢＣ３の発現の増加に有意な影響を及ぼすことを実証し、ＩＫＫαが、ＥＲ陽性乳がんにおいて細胞増殖とアポトーシスの両方の調節に関与しているという証拠を提供した。Ｄａｎらは、ＩＫＫαが、ｍＴＯＲＣを介して、子宮頸部、肺、前立腺および膵臓細胞株において細胞増殖を誘導することができ［７９］、基底細胞癌において、ＩＫＫαが増殖およびＥＭＴと関連していることを実証している［９４］。インビトロでの研究はまた、卵巣がん上皮細胞の増殖、移動、およびがんの浸潤性表現型が、ＩＫＫαの上方制御を介して促進されたことを実証している。さらに、ＮＩＫレベルは、結腸直腸がんにおける細胞増殖とアポトーシスの両方の調節に関連しており、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路が細胞生存率および腫瘍成長に関与していることを実証している［９７］。

【０１８４】

血液悪性腫瘍におけるＩＫＫα

ヒト悪性腫瘍の開始、維持および進行に関与する細胞プロセスを調節する異常なＮＦ－κＢシグナル伝達および関連する遺伝子転写はまた、血液細胞およびがんに共通である。この点で、多くのＢ細胞白血病およびリンパ腫は、異常なＮＦ－κＢ活性化を示し、この転写因子ファミリーをこれらの疾患に関係づけ、これらのタンパク質の調節が有望な治療標的となり得ることを示唆している。さらに、従来の細胞傷害剤がＮＦ－κＢ活性化を増加させ、いくつかの異なる機序を介して薬剤耐性の発達に寄与し得ることが現在認識されている。したがって、ＮＩＫ－ＩＫＫα媒介シグナル伝達を標的化する阻害剤は、単剤としてまた化学療法薬に対して患者を再感作させるためにも臨床的に有用であると判明し得る。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路における遺伝子変異の頻度および腫瘍微小環境シグナル伝達におけるその重要な役割を考慮すると、ＩＫＫαは、魅力的な抗がん標的となる。

【０１８５】

慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）は、欧州および北米で最も一般的な白血病である。これは、末梢血、骨髄、およびリンパ組織に成熟した外観のＣＤ５$^{+}$／ＣＤ１９$^{+}$ Ｂリンパ球が蓄積することを特徴とする［１０５］。ＮＦ－κＢは、多くのＣＬＬ患者で構成的に活性化されており、これはより侵攻性の疾患と関連している［１０６、１０７］。ＮＦ－κＢ関連遺伝子におけるいくつかの再発性遺伝子変異がＣＬＬで記載されている。これらの中で最も一般的なものは、ネガティブＮＦ－κＢレギュレーターであるＩκＢεをコードするＮＦＫＢＩＥの不活性化変異である。これらのＮＦＫＢＩＥ異常は、ＣＬＬ症例のおよそ７％に見られ、主に予後不良サブグループで生じる。ＮＦＫＢＩＥの突然変異はＲ

ｅｌＡの核移行の増加をもたらすため、これは原因となり得る［１０８］。ＮＯＴＣＨ１変異は、ＣＬＬにおいてさらに高い頻度で生じる（約１１％）。これらの活性化変異は、化学療法に対する応答不良と関連しており［１０９］、これはＮＯＴＣＨ１媒介性ＮＦ－κＢ経路活性化によって引き起こされ得る［１１０～１１２］。ＢＩＲＣ３変異は、ＣＬＬ患者のより少ない割合（約４％）で見られるが、ＢＩＲＣ３コードタンパク質産物であるｃＩＡＰ２の早期切断に起因して、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路に影響を及ぼし、ＮＩＫプロテアソーム分解に不可欠であるそのＥ３ユビキチンリガーゼ活性の喪失をもたらす。結果として、ＮＩＫレベルが上昇し、ＩＫＫα、ＮＦ－κＢ２のリン酸化、ｐ１００からｐ５２へのプロセシング、およびノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達の構成的活性化をもたらす［１１３］。重要なことに、ＢＩＲＣ３変異は化学療法に対する感受性の喪失および予後不良に関連している［１１４］。

【０１８６】

ＣＬＬにおけるＮＦ－κＢ調節不全の遺伝的原因に加えて、リンパ節微小環境が、この疾患の自然病理の調節において重要な役割を果たすことが現在理解されている。Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）およびＣＤ４０を介したシグナル伝達、ならびにＢＡＦＦおよび増殖誘導リガンド（ＡＰＲＩＬ）受容体ＴＡＣＩ、ＢＡＦＦ－ＲおよびＢＣＭＡの関与は、ＮＦ－κＢ活性化によって媒介される生存促進性、増殖促進性ニッチを生成する［１１６、１１７］。この微小環境の重要性は、おそらくブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤イブルチニブの顕著な臨床効果によって最もよく例示される。この薬物による処置は、顕著な組織再分布効果をもたらし、白血病細胞がリンパ組織から排除される［１１８］。ＮＦ－κＢシグナル伝達が増加した部位から離れた腫瘍の分画は、休薬で逆転する効果である持続的な寛解をもたらす。

【０１８７】

びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）は、非ホジキンリンパ腫の最も一般的なタイプである。これらは、ＡＢＣ（活性化Ｂ細胞）、ＧＣＢ（胚中心Ｂ細胞）およびＰＭＢＬ（縦隔原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）の３つの分子サブタイプに分けられる。ＤＬＢＣＬにおけるカノニカルＮＦ－κＢ経路の役割に関する初期の証拠は、ＡＢＣサブタイプにおけるＮＦ－κＢ標的遺伝子の濃縮を示した遺伝子発現プロファイリング研究から得られた。このグループは最悪の予後を有し、ＮＦ－κＢをＤＬＢＣＬの臨床転帰のモジュレーターとして示唆する［１２３］。ＡＢＣサブタイプにおける構成的ＮＦ－κＢ活性化は、慢性ＢＣＲ活性化をもたらす、ＢＣＲシグナル伝達カスケードの成分の変異に起因し得る。これらの変異は、免疫受容体チロシンベースモチーフ（ＩＴＡＭ）だけでなく、ＣＡＲＤ１１／ＣＡＲＭＡ１遺伝子のコイルドコイルドメインにも生じることが多い［１２４］。最後に、ＭＹＤ８８遺伝子変異は、下流ＩＲＡＫ複合体の自発的活性化およびＮＦ－κＢ活性化をもたらすＡＢＣサブタイプのおよそ３０％に見られる［１２５］。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路はまた、ＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ３変異に起因するＤＬＢＣＬ症例の１０～１５％において異常に調節不全であり［１２６］、結果として、ＩＫＫαを介して標的化され得る腫瘍の亜集団を特定する。

【０１８８】

多発性骨髄腫（ＭＭ）は、全血液がんのおよそ１３％を占める不治の形質細胞悪性腫瘍である。疾患の進行は、骨髄中の形質転換した形質細胞のクローン増殖を伴う。全体として、構成的ＮＦ－κＢ活性をもたらす遺伝子異常が、ＭＭ患者のおよそ２０％およびＭＭ細胞株の４０％で見られる［１２７～１２９］。ＭＭにおけるＮＦ－κＢ調節不全に関連する遺伝子異常のほとんどは、ＮＩＫ、ＣＤ４０、ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３、膜貫通活性化因子とＣＡＭＬインタラクター（ＴＡＣＩ）およびｃＩＡＰ１／２の異常発現を含むノンカノニカルＮＦ－κＢ経路を伴う［１２７、１２８］。これらの研究において、ＭＭ症例の大部分は、正のＮＦ－κＢ調節因子ＮＩＫ、ＴＡＣＩおよびＣＤ４０の過剰発現、または負のＮＦ－κＢ調節因子ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３およびｃＩＡＰ１／２の活性の低下もしくはサイレンシングを有していた。これらの表現型の全てが、ノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達に対する選好により、ＮＦ－κＢシグナル伝達の増加に寄与する［１２

８、１２９］。さらに、ＭＭにおいて同様に構成的ＮＦ－κＢシグナル伝達をもたらす他のあまり一般的でない遺伝子異常が特定されている。これらには、それぞれ、カノニカルおよびノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達の増加をもたらす、ＮＦＫＢ１遺伝子（ｐ１０５）の高発現およびＮＦＫＢ２遺伝子（ｐ１００）内の異常が含まれていた［１２７～１２９］。

【０１８９】

遺伝子異常は、ＭＭにおける高いＮＦ－κＢ活性の一部を説明することができるが、この疾患におけるＮＦ－κＢシグナル伝達の大きな割合は、骨髄微小環境内の相互作用の結果として生じる可能性が高い［１２９］。ＮＦ－κＢ活性化のための１つのこのような機序は、ＣＤ４０－ＣＤ４０Ｌ相互作用を介するものである［１３０、１３１］。ＣＤ４０は、通常、正常な形質細胞上で発現されない細胞表面マーカーであるが、ＭＭの初期段階で増加することが示されている［１３２］。さらに、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌとの相互作用を遮断することにより、ＮＦ－κＢ活性化が減少する［１２７］。これは、ＩＬ－６および血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）分泌の阻害をもたらし、これにより、ＭＭ細胞の成長停止および細胞死がもたらされる［１３３］。さらに、ＭＭ腫瘍微小環境に見られる骨髄間質細胞（ＢＭＳＣ）が、骨髄ニッチ内の悪性形質細胞の増殖、生存および薬剤耐性を支持するのに役立つ高レベルのＮＦ－κＢ活性化を発現することも見出されている［１３４］。ＭＭ細胞のＢＭＳＣへの接着が、ＮＦ－κＢ依存性サイトカイン転写ならびにＴＮＦα、ＩＬ－６、ＶＥＧＦ、ＲＡＮＫＬおよびＢＡＦＦの分泌を誘導して、ＭＭ細胞のＮＦ－κＢ活性化を通して、ＭＭ細胞の生存および成長を促進する［１３５、１３６］。

【０１９０】

参考文献

[57] Duran CL, Lee DW, Jung JU, Ravi S, Pogue CB, Toussaint LG, Bayless KJ, Sitcheran R. NIK regulates MT1-MMP activity and promotes glioma cell invasion independently of the canonical NF-κB pathway. Oncogenesis. 2016 Jun 6;5(6):e231.

[58] Cherry E, Lee D, Jung J, Sitcheran R. Non-canonical nf-kb signaling drives the aggressive invasiveness of glioblastoma Neuro-oncology 2014 16 (Suppl 5), v2.

[59] Lessard L, Begin LR, Gleave ME, Mes-Masson AM, Saad F. Nuclear localisation of nuclear factor-kappaB transcription factors in prostatecancer: an immunohistochemical study. Br J Cancer. 2005 Oct 31;93(9):1019-23.

[60] Lessard L, Saad F, Le Page C, Diallo JS, Peant B, Delvoye N, Mes-Masson AM. NF-kappaB2 processing and p52 nuclear accumulation after androgenic stimulation of LNCaP prostate cancer cells. Cell Signal. 2007 May;19(5):1093-100.

[61] Doppler H, Liou GY, Storz P.Downregulation of TRAF2 mediates NIK-induced pancreatic cancer cell proliferation and tumorigenicity. PLoS One. 2013;8(1):e53676.

[61] Thu YM, Richmond A. NF-κB inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2010Aug;21(4):213-26.

[62] Nishina T, Yamaguchi N, Gohda J, Semba K, Inoue J. NIK is involved in constitutive activation of the alternative NF-kappaB pathway and proliferation of pancreatic cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Oct 9;388(1):96-101.

[63] Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Increased expression of NF-kappa B subunits in human pancreatic cancer cells. J Surg Res. 2004 May 1;118(1):9-14

[64] Ishikawa H, Akedo I, Suzuki T, Narahara H, Otani T. Adverse effects of sulindacused for prevention of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 1997 Sep 17;89(18):1381.
[65] Lua J, Qayyum, T., Edwards, J. and Roseweir, A. K. The prognostic role of the non-canonical NF-kappa B pathway in renal cell carcinoma patients. Urologia Internationalis. 2018: accepted.
[66] Jamieson S, Fuller PJ. Characterization of the inhibitor of kappaB kinase (IKK) complex in granulosa cell tumors of the ovary and granulosa cell tumor-derived cell lines. Horm Cancer. 2013 Oct: 4:277-92.
[67] Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-kappa B Signaling in Health and Disease. Trends Mol Med. 2016 May: 22:414-29.
[68] Qin H, Zhou J, Zhou P, Xu J, Tang Z, Ma H, Guo F. Prognosticsignificance of RelB overexpression in non-small cell lung cancer patients. Thorac Cancer. 2016Jul;7(4):415-21
[69] Shen M, Duan X, Zhou P, Zhou W, Wu X, Xu S, Chen Y, Tao Z. Lymphotoxinβ receptor activation promotes bladder cancer in a nuclear factor-κB-dependent manner. Mol Med Rep. 2015Feb;11(2):783-90.
[70] Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM, Sonenshein GE. Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. J Clin Invest. 1997 Dec 15;100(12):2952-60.
[71] Bennett L, Quinn J, McCall P, Mallon EA, Horgan PG, McMillan DC, Paul A, Edwards J. High IKKα expression is associated with reduced time to recurrence and cancer specific survival in oestrogen receptor (ER)-positive breastcancer. Int J Cancer. 2017 Apr 1;140(7):1633-1644.
[72] Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, Greten FR, Johnson R, Schmidt EV, Karin M. IKKalpha provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. Cell. 2001 Dec 14;107(6):763-75.
[73] Yang Z, Wang XL, Bai R, Liu WY, Li X, Liu M, Tang H. miR-23a promotes IKKα expression but suppresses ST7L expression to contribute to the malignancy of epithelial ovarian cancer cells. Br J Cancer. 2016 Sep 6;115(6):731-40.
[74] Connelly L, Robinson-Benion C, Chont M, Saint-Jean L, Li H, Polosukhin VV, Blackwell TS, Yull FE. A transgenic model reveals important roles for the NF-kappa B alternative pathway (p100/p52) in mammary development and links to tumorigenesis. J Biol Chem. 2007Mar 30;282(13):10028-35.
[75] Karin M, Bonnizi G, Cao Y. NF-kB: a factor that provides a link between stress, inflammation and cancer. European Journal of Cancer. 2002 Nov: 38:S116.
[76] Karin M, Cao YX, Greten FR, Li ZW. NF-kappa B in cancer: From innocent bystander to major culprit. Nature Reviews Cancer. 2002 Apr: 2:301-10.
[77] Karin M, Lin A. NF-kappa B at the crossroads of life and death. Nat Immunol. 2002 Mar: 3:221-7.
[78] Cogswell PC, Guttridge DC, Funkhouser WK, Baldwin AS, Jr. Selective activation of NF-kappa B subunits in human breast cancer: potential roles for NF-kappa B2/p52 and for Bcl-3. Oncogene. 2000 Feb 24: 19:1123-31.
[79] Dan HC, Antonia RJ, Baldwin AS. PI3K/Akt promotes feedforward m

TORC2 activation through IKK alpha. Oncotarget. 2016 Apr 19: 7:21064-75.
[80] Espinosa L, Margalef P, Bigas A. Non-conventional functions for NF-kappa B members: the dark side of NF-kappa B. Oncogene. 2015 Apr 30: 34:2279-87.
[81] Rizzo P, Miao H, D'Souza G, Osipo C, Song LL, Yun J, Zhao H, Mascarenhas J, Wyatt D, Antico G, Hao L, Yao K, Rajan P, Hicks C, Siziopikou K, Selvaggi S, Bashir A, Bhandari D, Marchese A, Lendahl U, Qin JZ, Tonetti DA, Albain K, Nickoloff BJ, Miele L.Cross-talk between notch and the estrogen receptor in breast cancer suggests novel therapeutic approaches. Cancer Res. 2008 Jul 1;68(13):5226-35.
[82] Hao L, Rizzo P, Osipo C, Pannuti A, Wyatt D, Cheung LW, Sonenshein G, Osborne BA, Miele L. Notch-1 activates estrogen receptor-alpha-dependent transcription via IKKalpha in breast cancer cells. Oncogene. 2010 Jan 14;29(2):201-13.
[83] Roseweir AK, Bennett L, Dickson A, Cheng K, Quintayo MA, Bayani J, McMillan DC, Horgan PG, van de Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Kieback DG, Markopoulos C, Dirix LY, Rea DW, Mallon EA, Bartlett JMS, Edwards J.Predictive Biomarkers for Endocrine Therapy: Retrospective Study in Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial. J Natl Cancer Inst. 2018 Jun 1;110(6):616-627.
[84] Merga YJ, O'Hara A, Burkitt MD, Duckworth CA, Probert CS, Campbell BJ, Pritchard DM.Importance of the alternative NF-κB activation pathway in inflammation-associated gastrointestinal carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016Jun 1;310(11):G1081-90.
[85] STRAP Promotes Stemness of Human Colorectal Cancer via Epigenetic Regulation of the NOTCH Pathway. Jin L, Vu T, Yuan G, Datta PK. Cancer Res. 2017 Oct 15;77(20):5464-5478.
[86] Leopizzi M, Cocchiola R, Milanetti E, Raimondo D, Politi L, Giordano C, Scandurra R, Scotto d'Abusco A.IKKα inibition by a glucosamine derivative enhances Maspin expression in osteosarcoma cell line. Chem Biol Interact. 2017 Jan 25;262:19-28.
[87] Cheng KKW, Bennett L, Edwards J. Identification of a novel biomarker of IKK alpha-dependent NF-kappa B signalling in oestrogen receptor (ER)-positive breast cancer. Scot Med J. 2016 Nov: 61:Np55.
[88] Luo JL, Tan W, Ricono JM, Korchynskyi O, Zhang M, Gonias SL, Cheresh DA, Karin M.Nuclear cytokine-activated IKKalpha controls prostate cancer metastasis by repressing Maspin. Nature. 2007 Apr 5;446(7136):690-4.
[89] Ammirante M, De Laurenzi V, Graziano V, Turco MC, Rosati A. BAG3 is required for IKKα nuclear translocation and emergence of castration resistant prostate cancer. Cell Death Dis. 2011 Mar 31;2:e139.
[90] Rizel L, Safieh C, Shalev SA, Mezer E, Jabaly-Habib H, Ben-Neriah Z, Chervinsky E, Briscoe D, Ben-Yosef T.Novel mutations of MYO7A and USH1G in Israeli Arab families with Usher syndrome type 1. Mol Vis. 2011;17:3548-55.
[91] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-kappa B as the matchmaker. Nat Immunol. 2011 Aug: 12:715-23.
[92] Karin M, Greten FR. NF kappa B: Linking inflammation and immunity to cancer development and progression. Nature Reviews Immunology. 2005 Oct: 5:749-59

[93] Sepulveda A, Soriano H, Espino A.Gastrointestinal tractinvolvement in Klippel-Trenaunay syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul ;3(7):518.
[94] Jia J, Shi Y, Yan B, Xiao D, Lai W, Pan Y, Jiang Y, Chen L, Mao C, Zhou J, Xi S, Cao Y, Liu S, Tao Y. LGR5 expression is controled by IKKα in basal cell carcinoma through activating STAT3 signaling pathway. On cotarget. 2016 May 10;7(19):27280-94.
[95] Manna S, Singha B, Phyo SA, Gatla HR, Chang TP, Sanacora S, Rama swami S, Vancurova I.Proteasome inhibition by bortezomib increases IL -8 expression in androgen-independent prostate cancer cells: the role o f IKKα. J Immunol. 2013 Sep 1;191(5):2837-46.
[96] Kong S, Dong H, Song J, Thiruppathi M, Prabhakar BS, Qiu Q, Lin Z, Chini E, Zhang B, Fang D.Deleted in Breast Cancer 1 Suppresses B Cell Activation through RelB and Is Regulated by IKKα Phosphorylation. J I mmunol. 2015 Oct 15;195(8):3685-93.
[97] Qu LL, He L, Zhao X, Xu W. Downregulation of miR-518a-3p activat es the NIK-dependent NF-kappa B pathway in colorectal cancer. Int J M ol Med. 2015 May: 35:1266-72.
[98] Frelin C, Imbert V, Griessinger E, Peyron AC, Rochet N, Philip P, D ageville C, Sirvent A, Hummelsberger M, Berard E, Dreano M, Sirvent N, Peyron JF. Targeting NF-kappaB activation via pharmacologic inhibition of IKK2-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. Bloo d. 2005 Jan 15;105(2):804-11
[99] Hehner SP, Hofmann TG, Droge W, Schmitz ML. The antiinflammato ry sesquiterpene lactone parthenolide inhibits NF-kappa B by targeting the I kappa B kinase complex. J Immunol. 1999Nov 15;163(10):5617-23
[100] Hideshima T, Chauhan D, Kiziltepe T, Ikeda H, Okawa Y, Podar K, Raje N, Protopopov A, Munshi NC, Richardson PG, Carrasco RD, Anderso n KC. Biologic sequelae of I{kappa}B kinase (IKK) inhibition in multiple myeloma: therapeutic implications. Blood. 2009 May 21;113(21):5228-36.
[101] Coope HJ, Atkinson PG, Huhse B, Belich M, Janzen J, Holman MJ, Klaus GG, Johnston LH, Ley SC. CD40 regulates the processing of NF-ka ppaB2 p100to p52. EMBO J. 2002 Oct 15;21(20):5375-85.
[102] Kayagaki N, Yan M, Seshasayee D, Wang H, Lee W, French DM, Gre wal IS, Cochran AG, Gordon NC, Yin J, Starovasnik MA, Dixit VM. BAFF/ BLyS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFFligand through a d iscrete surface loop and promotes processing of NF-kappaB2. Immunity. 2002 Oct;17(4):515-24
[103] Novack DV, Yin L, Hagen-Stapleton A, Schreiber RD, Goeddel DV, Ross FP, Teitelbaum SL.The IkappaB function of NF-kappaB2 p100contr ols stimulated osteoclastogenesis. J Exp Med. 2003Sep 1;198(5):771-81
[104] Sun S.C. The non-canonical NF-κB pathway. Immunol. Rev. 2012; 246:125-140.
[105] Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 104:169-82.
[106] Cuni S., Perez-Aciego P., Perez-Chacon G., Vargas J.A., Sanchez A. , Martin-Saavedra F.M., Ballester S., Garcia-Marco J., Jorda J., Durantez A. A sustained activation of PI3K/NF-κB pathway is critical for the sur vival of chronic lymphocytic leukemia B cells. Leukemia. 2004; 18:139 1-1400.

[107] Hewamana S, Alghazal S, Lin TT, Clement M, Jenkins C, Guzman M L, Jordan CT, Neelakantan S, Crooks PA, Burnett AK, Pratt G, Fegan C, R owntree C, Brennan P, Pepper C. The NF-kappaB subunit Rel A is associ ated with in vitro survival and clinical disease progression in chronic l ymphocytic leukemia and represents a promising therapeutic target. Bl ood. 2008 May 1;111(9):4681-9.
[108] Mansouri L, Sutton LA, Ljungstrom V, Bondza S, Arngarden L, Bho i S, Larsson J, Cortese D, Kalushkova A, Plevova K, Young E, Gunnarsson R, Falk-Sorqvist E, Lonn P, Muggen AF, Yan XJ, Sander B, Enblad G, Sme dby KE, Juliusson G, Belessi C, Rung J, Chiorazzi N, Strefford JC, Lange rak AW, Pospisilova S, Davi F, Hellstrom M, Jernberg-Wiklund H, Ghia P , Soderberg O, Stamatopoulos K, Nilsson M, Rosenquist R.Functional los s of IκBε leads to NF-κB deregulation in aggressive chronic lymphocy tic leukemia. J Exp Med. 2015 Jun 1;212(6):833-43
[109] Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabanian H, Ma J, Grunn A, Fangazio M, Capello D, Monti S, Cresta S, Gargiulo E, Forconi F, Guar ini A, Arcaini L, Paulli M, Laurenti L, Larocca LM, Marasca R, Gattei V, Oscier D, Bertoni F, Mullighan CG, Foa R, Pasqualucci L, Rabadan R, Dal la-Favera R, Gaidano G. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia c oding genome: role of NOTCH1 mutational activation. J Exp Med. 2011 Jul 4;208(7):1389-401.
[110] Rosati E, Sabatini R, Rampino G, Tabilio A, Di Ianni M, Fettucciari K, Bartoli A, Coaccioli S, Screpanti I, Marconi P. Constitutively activate d Notchsignaling is involved in survival and apoptosis resistance of B-CLL cells. Blood. 2009 Jan 22;113(4):856-65
[111] Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Rossi D, Minga E, Villam or N, Larrayoz M, Kminkova J, Agathangelidis A, Davis Z, Tausch E, Stal ika E, Kantorova B, Mansouri L, Scarfo L, Cortese D, Navrkalova V, Rose -Zerilli MJ, Smedby KE, Juliusson G, Anagnostopoulos A, Makris AM, Na varro A, Delgado J, Oscier D, Belessi C, Stilgenbauer S, Ghia P, Pospisil ova S, Gaidano G, Campo E, Strefford JC, Stamatopoulos K, Rosenquist R . Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia . European Research Initiative on CLL (ERIC). Leukemia. 2015 Feb;29(2) :329-36
[112] Chiaretti S, Marinelli M, Del Giudice I, Bonina S, Piciocchi A, Me ssina M, Vignetti M, Rossi D, Di Maio V, Mauro FR, Guarini A, Gaidano G, Foa R. NOTCH1, SF3B1, BIRC3 and TP53 mutations in patients with c hronic lymphocytic leukemia undergoing first-line treatment: correlatio n with biological parameters and response to treatment. Leuk Lymphom a. 2014 Dec;55(12):2785-92
[113] Dejardin E. Biochem Pharmacol. The alternative NF-kappaB pathw ay from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. 2006;72(9):1161-79.
[114] Rossi D1, Rasi S, Fabbri G, Spina V, Fangazio M, Forconi F, Maras ca R, Laurenti L, Bruscaggin A, Cerri M, Monti S, Cresta S, Fama R, De Paoli L, Bulian P, Gattei V, Guarini A, Deaglio S, Capello D, Rabadan R, Pasqualucci L, Dalla-Favera R, Foa R, Gaidano G. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukem ia. Blood. 2012 Jan 12;119(2):521-9.
[115] Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordonez GR, Villamor N

, Escaramis G, Jares P, Bea S, Gonzalez-Diaz M, Bassaganyas L, Baumann T, Juan M, Lopez-Guerra M, Colomer D, Tubio JM, Lopez C, Navarro A, Tornador C, Aymerich M, Rozman M, Hernandez JM, Puente DA, Freije JM, Velasco G, Gutierrez-Fernandez A, Costa D, Carrio A, Guijarro S, Enjuanes A, Hernandez L, Yague J, Nicolas P, Romeo-Casabona CM, Himmelbauer H, Castillo E, Dohm JC, de Sanjose S, Piris MA, de Alava E, San Miguel J, Royo R, Gelpi JL, Torrents D, Orozco M, Pisano DG, Valencia A, Guigo R, Bayes M, Heath S, Gut M, Klatt P, Marshall J, Raine K, Stebbings LA, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Gut I, Lopez-Guillermo A, Estivill X, Montserrat E, Lopez-Otin C, Campo E. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2011 Jun 5;475(7354):101-5.

[116] Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, Gibellini F, Njuguna N, Lee E, Stennett L, Raghavachari N, Liu P, McCoy JP, Raffeld M, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Sherry R, Arthur DC, Maric I, White T, Marti GE, Munson P, Wilson WH, Wiestner A.The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011Jan 13;117(2):563-74.

[117] Rosen A., Murray F., Evaldsson C., Rosenquist R. Antigens in chronic lymphocytic leukemia-Implications for cell origin and leukemogenesis. Semin. Cancer Biol. 2010; 20:400-409.

[118] Wodarz D, Garg N, Komarova NL, Benjamini O, Keating MJ, Wierda WG, Kantarjian H, James D, O'Brien S, Burger JA. Kinetics of CLL cells in tissues and blood during therapy with the BTK inhibitor ibrutinib. Blood. 2014 Jun 26;123(26):4132-5.

[119] Lucas PC, Kuffa P, Gu S, Kohrt D, Kim DS, Siu K, Jin X, Swenson J, McAllister-Lucas LM.A dual role for the API2 moiety in API2-MALT1-dependent NF-kappaB activation: heterotypic oligomerization and TRAF2 recruitment. Oncogene. 2007Aug 16;26(38):5643-54.

[120] Rosebeck S, Madden L, Jin X, Gu S, Apel IJ, Appert A, Hamoudi RA, Noels H, Sagaert X, Van Loo P, Baens M, Du MQ, Lucas PC, McAllister-Lucas LM. Cleavage of NIK by the API2-MALT1 fusion oncoprotein leads to noncanonical NF-kappaB activation. Science. 2011 Jan 28;331(6016):468-72.

[121] Spina V, Rossi D. NF-κB deregulation in splenic marginal zone lymphoma. Semin. Cancer Biol. 2016; 39:61-67.

[122] Thu YM, Richmond A. NF-κB inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2010; 21(4):213-26.

[123] Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor κB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. J. Exp. Med. 2001; 194:1861-1874.

[124] Lenz G, Davis RE, Ngo VN, Lam L, George TC, Wright GW, Dave SS, Zhao H, Xu W, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Chan WC, Staudt LM. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. Science. 2008 Mar 21;319(5870):1676-9.

[125] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim KH, Kohlhammer H, Xu W, Yang Y, Zhao H, Shaffer AL, Romesser P, Wright G, Powell

J, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Ott G, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Staudt LM. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature. 2011 Feb 3;470(7332):115-9.
[126] Zhang B, Calado DP, Wang Z, Frohler S, Kochert K, Qian Y, Koralov SB, Schmidt-Supprian M, Sasaki Y, Unitt C, Rodig S, Chen W, Dalla-Favera R, Alt FW, Pasqualucci L, Rajewsky K. An oncogenic role for alternative NF-κB signaling in DLBCL revealed upon deregulated BCL6 expression. Cell Rep. 2015May 5;11(5):715-26.
[127] Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, Bellamy W, Gabrea A, Zhan F, Lenz G, Hanamura I, Wright G, Xiao W, Dave S, Hurt EM, Tan B, Zhao H, Stephens O, Santra M, Williams DR, Dang L, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr, Kuehl WM, Staudt LM. Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. Cancer Cell. 2007;12(2):115-30.
[128] Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, Schop R, Baker A, Chng WJ, Van Wier S, Tiedemann R, Shi CX, Sebag M, Braggio E, Henry T, Zhu YX, Fogle H, Price-Troska T, Ahmann G, Mancini C, Brents LA, Kumar S, Greipp P, Dispenzieri A, Bryant B, Mulligan G, Bruhn L, Barrett M, Valdez R, Trent J, Stewart AK, Carpten J, Bergsagel PL. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. Cancer Cell. 2007;12(2):131-44.
[129] Demchenko YN, Glebov OK, Zingone A, Keats JJ, Bergsagel PL, Kuehl WM. Classical and/or alternative NF-kappaB pathway activation in multiple myeloma. Blood. 2010;115(17):3541-52.
[130] Coope HJ1, Atkinson PG, Huhse B, Belich M, Janzen J, Holman MJ, Klaus GG, Johnston LH, Ley SC. CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 to p52. EMBO J. 2002; 21(20):5375-85.
[131] Hauer J, Puschner S, Ramakrishnan P, Simon U, Bongers M, Federle C, Engelmann H. TNF receptor (TNFR)-associated factor (TRAF) 3 serves as an inhibitor of TRAF2/5-mediated activation of the noncanonical NF-kappaB pathway by TRAF-binding TNFRs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(8):2874-9.
[132] Perez-Andres M1, Almeida J, Martin-Ayuso M, De Las Heras N, Moro MJ, Martin-Nunez G, Galende J, Cuello R, Abuin I, Moreno I, Dominguez M, Hernandez J, Mateo G, San Miguel JF, Orfao A. Soluble and membrane levels of molecules involved in the interaction between clonal plasma cells and the immunological microenvironment in multiple myeloma and their association with the characteristics of the disease. Int J Cancer. 2009; 124(2):367-75.
[133] Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, Alsina M, Desikan R, Blood E, Weller E, Mitsiades C, Hideshima T, Davies F, Doss D, Freeman A, Bosch J, Patin J, Knight R, Zeldis J, Dalton W, Anderson K. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. Mayo Clin Proc. 2004; 79(7):875-82.
[134] McMillin DW, Negri JM, Mitsiades CS. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges and opportunities.

Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(3):217-28.
[135] Chauhan D, Uchiyama H, Akbarali Y, Urashima M, Yamamoto K, Libermann TA, Anderson KC. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF-kappa B. Blood. 1996; 87(3):1104-12.
[136] Bommert K, Bargou RC, Stuhmer T. Signalling and survival pathways in multiple myeloma. Eur J Cancer. 2006; 42(11):1574-80.

【０１９１】

よって、本発明のさらなる態様によると、インビトロまたはインビボでＩＫＫα活性を阻害する方法であって、細胞を有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法が提供される。

【０１９２】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置を必要とする患者において、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１９３】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置を必要とする患者において増殖性障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１９４】

本発明のさらなる態様によると、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１９５】

本発明のさらなる態様によると、治療に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。

【０１９６】

本発明のさらなる態様によると、医薬として使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。

【０１９７】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物が提供される。

【０１９８】

本発明のさらなる態様によると、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、がんがヒトのがんである。

【０１９９】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性の阻害に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【０２００】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物も

しくは溶媒和物が提供される。

【０２０１】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０２０２】

本発明のさらなる態様によると、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０２０３】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０２０４】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０２０５】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を調製する方法が提供される。

【０２０６】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物を調製する方法によって得ることができるか、または得られたか、または直接得られた化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【０２０７】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に示される合成方法のいずれか１つに使用するのに適した本明細書に定義される新規な中間体が提供される。

【０２０８】

「増殖性障害」、「増殖性状態」および「増殖性疾患」という用語は、本明細書において互換的に使用され、インビトロまたはインビボにかかわらず、新生物または過形成成長などの望ましくない過剰または異常細胞の不必要なまたは制御されていない細胞増殖に関する。

【０２０９】

本発明の上記に概説された態様では、増殖性障害は、適切にはがんであり、がんは、適切にはヒトのがんである。特に、本発明の化合物は、ミスマッチ修復阻害が有益である任意のがんの処置に有用であろう。任意の適切ながん（例えば腺様嚢胞癌、副腎腫瘍、アミロイドーシス、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、毛細血管拡張性運動失調症、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、胆管がん（胆管癌）、バート・ホッグ・デュベ症候群、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、カーニー複合、中枢神経系腫瘍、子宮頸がん、結腸直腸がん、カウデン症候群、頭蓋咽頭腫、線維形成性乳児神経節膠腫、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫、眼がん、眼瞼がん、家族性大腸腺腫症、家族性ＧＩＳＴ、家族性悪性黒色腫、家族性非ＶＨＬ淡明細胞型腎細胞癌、家族性膵がん、胆嚢がん、消化管間質腫瘍－ＧＩＳＴ、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、頭頸部がん、遺伝性乳がん卵巣がん、遺伝性びまん性胃がん、遺伝性平滑筋腫症および腎細胞がん、遺伝性混合ポリポーシス症候群、遺伝性膵炎、遺伝性乳頭状腎細胞癌、若年性ポリポーシス症候群、腎がん、涙腺腫瘍、喉頭および下咽頭がん、白血病（急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性Ｔ細胞リンパ性白血病、好酸球性白血病）、リー・フラウメニ症候群、肝臓がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん）、リンパ腫（ホジキン、非ホジキン）、リンチ症候群、肥満細胞症、髄芽腫、黒色腫、髄膜

腫、中皮腫、多発性内分泌腫瘍症１型および２型、多発性骨髄腫、ＭＵＴＹＨ（またはＭＹＨ）関連ポリポーシス、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、鼻副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍（例えば、消化管、肺または膵臓の）、神経線維腫症１型および２型、母斑基底細胞癌症候群、口腔・中咽頭がん、骨肉腫、卵巣／卵管／腹膜がん、膵がん、副甲状腺がん、陰茎がん、ポイツ・ジェガース症候群、褐色細胞腫、傍神経節腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫（例えば、カポジまたは軟部組織）、皮膚がん、小腸がん、胃がん、精巣がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、結節性硬化症、子宮がん、膣がん、フォンヒッペル・リンドウ症候群、外陰がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウェルナー症候群、ウィルムス腫瘍ならびに色素性乾皮症）が標的化され得る。特に興味深いがんとしては、リンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）および血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）を含む）、白血病（急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を含む）などの血液がん、多発性骨髄腫、乳がん、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸がん、子宮内膜がん、胃食道がん、神経内分泌がん、骨肉腫、前立腺がん、膵がん、小腸がん、膀胱がん、直腸がん、胆管癌、ＣＮＳがん、甲状腺がん、頭頸部がん、食道がん、および卵巣がんが挙げられる。

【０２１０】

ＩＫＫα阻害が有益であると予想される特定のがんとしては、進行前立腺がん、多発性骨髄腫、膵がん、結腸直腸がん（特に転移性結腸直腸がん）および乳がん（特にトリプルネガティブ乳がん）が挙げられる。

【０２１１】

前立腺がんは、ＩＫＫα阻害剤の潜在的な治療標的として特に興味深い。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、前立腺がんにおいて、ＩＫＫαの有効な標的化は、アンドロゲン駆動性ＡＲ（アンドロゲン受容体）活性とアンドロゲン非依存性ＡＲ活性を同時に阻害することによって、アンドロゲン遮断療法（ＡＤＴ）の化学療法応答を増強し得る。ＩＫＫα阻害はまた、炎症性微小環境シグナル伝達を抑制し、隣接する間質および浸潤単球からの腫瘍促進刺激を排除し得る。したがって、ＩＫＫα阻害剤は、疾患経過を変化させ、ＡＲ標的療法に対する感受性を回復／延長し、生存率を改善する可能性を有する。さらに、ホルモン感受性デノボ転移性疾患におけるそれらの使用は、従来の治療の利益期間を有意に延長し、去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）の全発生率を低下させ得る。結果として、ＩＫＫα阻害剤は、

・標準治療の処置に失敗したＣＲＰＣ患者の最終治療
・ＣＲＰＣの出現を予防する／ＡＤＴに対する感受性を延長するためのＡＤＴとの併用療法
・ＡＤＴに対する感受性を回復する／化学療法に対する耐性発達を低減するためのＣＲＰＣ患者における併用療法
・ＣＲＰＣの出現を予防するための単剤療法

などの臨床シナリオにおいて用途を見出し得る。

【０２１２】

投与経路

本発明の化合物またはこれらの化合物を含む医薬組成物は、全身的、末梢的、または局所的（すなわち、所望の作用部位）にかかわらず、任意の都合の良い投与経路によって対象に投与され得る。

【０２１３】

投与経路としては、それだけに限らないが、経口（例えば、摂取によるもの）；頬側；舌下；経皮（例えば、パッチ、ギプス等によるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ、ギプス等によるものを含む）；鼻腔内（例えば、鼻スプレーによるもの）；眼内（例えば、点眼剤によるもの）；肺（例えば、例えば、エアロゾルを介した、例えば、口または鼻を通した吸入または吹送療法によるもの）；直腸（例えば、坐剤または浣腸によるもの）

；膣（例えば、ペッサリーによるもの）；非経口（例えば、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内を含む注射によるもの；デポーまたはリザーバーの植込みによるもの、例えば、皮下または筋肉内）が挙げられる。

【０２１４】

併用療法

本発明の化合物は、単独療法として投与されてもよく、または本発明の化合物に加えて、従来の手術もしくは放射線療法もしくは化学療法もしくは標的剤を伴ってもよい。このような化学療法剤または標的剤は、

（ｉ）それだけに限らないが、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミドおよびニトロソウレア）；代謝拮抗薬（例えば、ゲムシタビンならびに葉酸代謝拮抗薬、例えば５－フルオロウラシルおよびテガフールなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ならびにヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－Ｃ、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン）；抗有糸分裂薬（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンなどのビンカアルカロイドならびにタキソールおよびタキソテールなどのタキソイド、ならびにポロキナーゼ阻害剤）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトテシン）などの腫瘍内科で使用される、抗増殖／抗新生物薬およびその組合せ；

（ｉｉ）それだけに限らないが、抗エストロゲン薬（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン（ｉｏｄｏｘｙｆｅｎｅ））、抗アンドロゲン薬（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアンタゴニストまたはＬＨＲＨアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲストーゲン（例えば、酢酸メゲストロール）およびコルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびプレドニゾロン）を含むステロイドホルモン、アロマターゼ阻害薬（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタンとして）ならびにフィナステリドなどの５α－還元酵素の阻害薬などの細胞増殖抑制薬；

（ｉｉｉ）それだけに限らないが、ｃ－Ｓｒｃキナーゼファミリー阻害剤４－（６－クロロ－２，３－メチレンジオキシアニリノ）－７－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］－テトラヒドロピラン－４－イルオキシキナゾリン（ＡＺＤ０５３０；国際公開第０１／９４３４１号）、Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－｛６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ｝チアゾール－５－カルボキサミド（ダサチニブ、ＢＭＳ－３５４８２５；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２００４、４７、６６５８～６６６１）、ボスチニブ（ＳＫＩ－６０６）、およびマリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体などの抗浸潤薬；

（ｉｖ）それだけに限らないが、成長因子抗体および成長因子受容体抗体（例えば、抗ｅｒｂＢ２抗体トラスツズマブ［Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標）］、抗ＥＧＦＲ抗体パニツムマブ、抗ｅｒｂＢ１抗体セツキシマブ［Ｅｒｂｉｔｕｘ、Ｃ２２５］およびＳｔｅｒｎら（Ｃｒｉｔｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ／ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ、２００５、第５４巻、１１～２９頁）によって開示される任意の成長因子または成長因子受容体抗体などの成長因子機能の阻害剤；このような阻害剤には、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば、Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、ＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（

２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、ＯＳＩ－７７４）および６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）－キナゾリン－４－アミン（ＣＩ１０３３）などのＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどのｅｒｂＢ２チロシンキナーゼ阻害剤）；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；イマチニブおよび／またはニロチニブ（ＡＭＮ１０７）などの血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ（ＢＡＹ４３－９００６）、チピファルニブ（Ｒ１１５７７７）およびロナファルニブ（ＳＣＨ６６３３６）などのＲａｓ／Ｒａｆシグナル伝達阻害剤）、ＭＥＫおよび／またはＡＫＴキナーゼを通した細胞シグナル伝達の阻害剤、ｃ－ｋｉｔ阻害剤、ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、Ｐｌｔ３キナーゼ阻害剤、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼ阻害剤、ＩＧＦ受容体（インスリン様成長因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤ならびにＣＤＫ２および／またはＣＤＫ４阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤も含まれる；

（ｖ）それだけに限らないが、血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの、例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））ならびに例えば、バンデタニブ（ＺＤ６４７４）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７）、スニチニブ（ＳＵ１１２４８）、アキシチニブ（ＡＧ－０１３７３６）およびパゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）などのＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤などの抗血管新生剤；

（ｖｉ）それだけに限らないが、コンブレタスタチンＡ４ならびに国際公開第９９／０２１６６号、国際公開第００／４０５２９号、国際公開第００／４１６６９号、国際公開第０１／９２２２４号、国際公開第０２／０４４３４号および国際公開第０２／０８２１３号に開示される化合物などの血管損傷剤；

（ｖｉｉ）エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン（ＺＤ４０５４）またはアトラセンタン；

（ｖｉｉｉ）それだけに限らないが、ＩＳＩＳ２５０３、抗ｒａｓアンチセンスなどの、上に列挙される標的に向けられたものなどのアンチセンス療法；

（ｉｘ）患者の腫瘍細胞の免疫原性を増加させるおよび／または細胞媒介性抗腫瘍応答を促進するための、例えば、がんワクチン、抗体、ウイルス（腫瘍溶解性ウイルス）および小分子または細胞療法アプローチを含む、免疫療法アプローチ。このような療法としては、それだけに限らないが、ＯＸ４０アゴニスト、ｃＧＡＳ－ＳＴＩＮＧアゴニスト、Ａ２ａ受容体アンタゴニスト、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、ＴＬＲ７／８アゴニスト、ＩＤＯ阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ＢＴＫ阻害剤およびブロモドメイン阻害剤；がん抗原の微生物ベクターによる形質導入、抗原提示細胞へのがん抗原の直接導入、がん抗原に特異的な免疫細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ）による処置、免疫系が腫瘍細胞を認識することを可能にする抗体、抗体断片および抗体薬物コンジュゲートによる処置が挙げられ得る

のカテゴリーのうちの１つまたは複数を含み得る。

【０２１５】

本発明の化合物は、前立腺がん、特に去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）を処置するために使用されるアンドロゲン遮断療法（ＡＤＴ）および標準化学療法と組み合わせて特に有用であると予想される。

【０２１６】

このようなコンジョイント処置は、処置の個別の成分を同時、順次、または別々に投与することによって達成され得る。このような組合せ製品は、本明細書に前記の投与量範囲内の本発明の化合物と、その承認された投与量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤とを使用する。

【０２１７】

本発明のこの態様によると、本明細書に定義される本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、抗腫瘍剤とを含む、がん（例えば、固形腫瘍を伴うがん）の処置に使用するための組合せが提供される。

【０２１８】
本発明のこの態様によると、本明細書に定義される本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、本明細書の上記に列挙される抗腫瘍剤のいずれか１つとを含む、がん（例えば、固形腫瘍を伴うがん）などの増殖性状態の処置に使用するための組合せが提供される。
【０２１９】
本発明のさらなる態様では、任意選択的に本明細書の上記に列挙されるものから選択される別の抗腫瘍剤と組み合わせてがんの処置に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。
【０２２０】
本発明のさらなる態様では、任意選択的に本明細書の上記に列挙されるものから選択されるチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせてがんの処置に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。
【０２２１】
本明細書において、「組合せ」という用語が使用される場合、これは、同時、別個、または逐次投与を指すことを理解すべきである。本発明の一態様では、「組合せ」は同時投与を指す。本発明の別の態様では、「組合せ」は別個投与を指す。本発明のさらなる態様では、「組合せ」は逐次投与を指す。投与が逐次または別個である場合、第２の成分の投与における遅延は、組合せの有益な効果を失うようなものであるべきでない。
【０２２２】
本発明のさらなる態様によると、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、抗腫瘍剤（任意選択的に本明細書の上記に列挙されるものから選択される）と組み合わせて、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせて含む医薬組成物が提供される。
【実施例】
【０２２３】
実験セクション
一般的方法。特に明記しない限り、市販の材料をさらに精製することなく使用した。空気または水分感受性反応は、窒素雰囲気下で行った。無水溶媒はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから入手した。フラッシュクロマトグラフィーは、標準的な技術[1]（Ａｃｒｏｓ、６０Å、３５～７０μｍ）下でシリカゲルを使用して、またはＢｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４自動クロマトグラフィーシステム（ＳＮＡＰ　ＫＰ－Ｓｉｌ、６０Å、４０～６３μｍカートリッジ；検出波長：２５４ｎｍ；モニタリング：２８０ｎｍ）を使用して実施した。ＮＭＲスペクトル（^{1}Ｈおよび^{13}Ｃ）は、ＪＥＯＬ　ＥＣＸ－４００（４００ＭＨｚ）；Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ３／ＤＰＸ４００（４００ＭＨｚ）またはＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ／ＤＰＸ５００（５００ＭＨｚ）機器のいずれかで記録した。化学シフト（δ）は、内部溶媒標準と比較した百万分率（ｐｐｍ）で引用される。カップリング定数（Ｊ）はヘルツで記録される。低分解能質量分析は、直接注入によってＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ　ＬＣＱ　Ｄｕｏで行い、高分解能質量分析は、Ｅｘａｃｔｉｖｅ（ｔｈｅｒｍｏ　ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）ＬＣＭＳ質量分析計で行った。逆相ＨＰＬＣ精製は、セミ分取（５０×２１．２ｍｍ）Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８カラム（以下の勾配を使用した各溶媒中０．１％ＴＦＡを含むアセトニトリル／水勾配で溶出する）を使用して、Ｗａｔｅｒｓ　１５２５バイナリーＨＰＬＣポンプ、Ｗａｔｅｒｓ　７１７オートサンプラー、Ｗａｔｅｒｓ　２４８７デュアルλ吸光度検出器（２５４ｎｍ）を含むＷａｔｅｒｓ　ＨＰＬＣシステムで行った。
【０２２４】

【表１】

時間(分)	流量(ml/分)	%水 0.1% TFA	%アセトニトリル 0.1% TFA
0	6	90	10
25	6	50	50
30	6	30	70
35	6	90	10
40	0	90	10

マイクロ波反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ－８ Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ合成装置（２．４５ＧＨｚで運転）を使用して行った。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、アルミニウム裏打ちＳｉＯ$_2$プレート（Ｍｅｒｃｋ、シリカゲル６０、Ｆ$_{254}$）で行って、スポットは、紫外線（２５４ｎｍ）を使用して、または過マンガン酸カリウムによる染色によって可視化した。特に明記しない限り、全ての試験した化合物は、ＬＣ－ＭＳおよび分析ＨＰＬＣによって純度９５％以上であると決定された。

【０２２５】

一般的手順

使用した全ての市販の試薬および溶媒は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｆｌｕｏｒｏｃｈｅｍ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ａｃｒｏｓ、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ、Ａｐｏｌｌｏ ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃおよびＡｄｖａｎｄ ＣｈｅｍＢｌｏｃｋｓから入手し、さらに精製することなく使用した。空気または水分感受性反応は、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。

マイクロ波反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒシステムを使用して行った。

フラッシュクロマトグラフィーは、シリカ固定相（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、６０Å、３５～７０ミクロン；検出波長：２５４ｎｍ；モニタリング：２８０ｎｍ）を使用して、Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ４自動クロマトグラフィーシステムを使用して実施し、使用した移動相はテキストに詳述される。

逆相ＨＰＬＣ精製は、０．１％ＴＦＡを含むアセトニトリル／水勾配で溶出して、セミ分取（５０×２１．２ｍｍ）Ｌｕｎａ ５μｍ Ｃ１８カラムを使用して、４０℃；流量：６ｍｌ／分；検出波長：２５４ｎｍで、Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｐｒｏｍｉｎａｎｃｅ ＨＰＬＣで行った。

ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ３／ＤＰＸ４００（４００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ ＤＲＸ５００（５００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ４００（４００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ５００ＨＤ（５００ＭＨｚ）またはＢｒｕｋｅｒ ＡＶ６００（６００ＭＨｚ）機器のいずれかで記録し、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｌａｂｓ（ＡＣＤ／ｌａｂｓ）ＮＭＲプロセッサー１２．００またはＭｅｓｔＲｅＮｏｖａ １０．０ソフトウェアを使用して分析した。化学シフト（δ）は、内部溶媒標準（テトラメチルシラン）と比較した百万分率（ｐｐｍ）およびヘルツ（Ｈｚ）のカップリング定数（Ｊ）で記録する。分裂パターンは、一重項（ｓ）、ブロードな一重項（ｂｒ．ｓ）、二重項（ｄ）、二重項の二重項（ｄｄ）、三重項（ｔ）、四重項（ｑ）および多重項（ｍ）として示した。

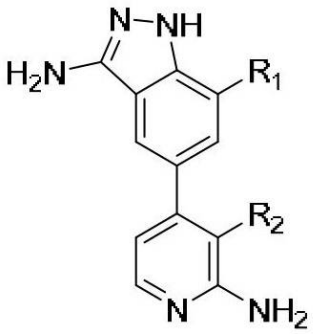
ＬＣＭＳは、ＥＳＩ／ＡＰＣＩモードで、Ａｇｉｌｅｎｔ ６１００シリーズの四重極型質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １２２０シリーズＬＣ

システムで行った。分離は、Ａｇｉｌｅｎｔ　Ｅｃｌｉｐｓｅ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍカラム；流量：１ｍｌ／分；検出：２５４ｎｍ；試料体積：１０μｌ；移動相：アセトニトリル／５ｍＭ酢酸アンモニウム：水／５ｍＭ酢酸アンモニウム；５％、１．４８分；５～１００％、８分；１００％、１３．５分；１００～５％、１６．５分；１８分で達成した。ＨＲＭＳは、Ｅｘａｃｔｉｖｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）またはＬＴＱ　ｏｒｂｉｔｒａｐ（Ｔｈｅｒｏｍｏ　ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で行った。

【０２２６】

セクション１　－　式：

【化１４】



の化合物

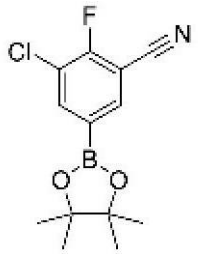
【０２２７】

［実施例１］

３－クロロ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリル

【０２２８】

【化１５】

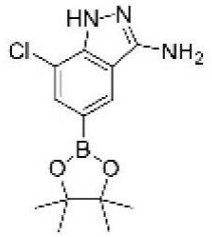


予め調製したｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルに溶解した［Ｉｒ（ＯＭｅ）ｃｏｄ］$_2$（１０４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ［Ｉｒ］）、ビスピナコラトジボラン（２６４４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）および４，４’－ジｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（８４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）の触媒溶液２５ｍＬから７．２ｍＬを採取し、これを１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに加えた。これに３－クロロ－２－フルオロベンゾニトリル（９３４ｍｇ、６ｍｍｏｌ）を加え、溶液をマイクロ波条件下９０℃に９０分間加熱した。溶液をCH_2Cl_2：メタノール１０：１を使用してセライトに通して濾過し、更には精製せずに使用した。

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）－７－クロロ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール

【０２２９】

【化１６】



３－クロロ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリルの粗製混合物をエタノール（２０ｍＬ）に希釈し、これにヒドラジン水和物（５０～６０％、１．４６ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を加え、溶液を９０℃で２８時間撹拌した。水（７５ｍＬ）を加え、得られた沈殿物を濾過した。固体を水（２０×１０ｍＬ）および石油エーテル６０～８０℃（１０×１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥して、茶褐色固体を得た（６７８ｍｇ、２ステップで３９％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 1.30 (s, 12 H), 5.69 (br s, 2H), 7.46 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.02 (br s, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 25.15 (4C), 84.03 (2C), 114.27, 116.70, 118.51, 128.10, 130.61, 140.38, 151.12; LR-MS ESI 294.13 (100%), 296.07 (32.6%).

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２３０】

【化１７】



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）－７－クロロ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（１７６．１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモピリジン（８６．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。エタノール（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら９０℃にした後、K_3PO_4（O_2－フリー、１Ｍ、０．７５ｍＬ）を加えた。撹拌を２４時間続けた。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％、６ＣＶ；０～２％、１ＣＶ；２％、３ＣＶ；２～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色固体として得た（４２ｍｇ、３２％）。

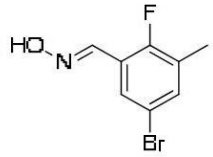
^{1}H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5.65 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.4 & 1.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H),12.01 (br s, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 104.62, 109.89, 114.66, 116.36, 117.67, 123.89, 129.11, 138.48, 147.67, 148.35, 150.63, 160.39; LR-MS ESI 260.13 (100%), 262.13 (33.7%). HRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{11}N_5Cl$ requires 260.0697 found 260.0696 (100%) & 262.0665 (32%).

【０２３１】

［実施例２］

（Ｅ）－５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒドオキシム

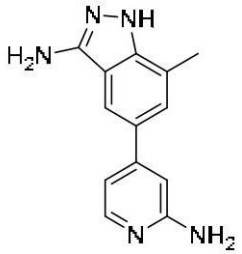
【０２３２】
【化１８】



５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒド（２．００ｇ、９．３０ｍｍｏｌ）を、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．２６ｇ、１８．１２ｍｍｏｌ）および５０重量／重量％水酸化ナトリウム溶液６ｍＬと共にエタノール：水（１：２）（１８０ｍＬ）に溶解した。次いで溶液を室温で１時間撹拌した。次いで溶液を濃ＨＣｌでｐＨ７に中和した。次いで溶液をジクロロメタン（１５０ｍＬ）で抽出し、次いで有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥した。次いで溶媒を除去して、表題化合物を微細な白色針状物として得た（１．９２ｇ、８．３５ｍｍｏｌ、収率９０％）。
^{1}H NMR (500 MHz DMSO-d_6): δ 2.23 (s, 3H), 7.52 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.74 (s, 1H). LRMS: For C_8H_7BrFNO requires 231.96 found 231.98 (M+H).
５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンゾニトリル
【０２３３】
【化１９】



（Ｅ）－５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒドオキシム（１．９０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）を無水酢酸（１０ｍＬ）に溶解し、溶液を１４０℃に３時間加熱した。次いで溶液を冷却し、溶媒を高真空下で除去して、所望の生成物を淡茶褐色針状物として得た（１．５５ｇ、７．３１ｍｍｏｌ、８６％）。
^{1}H NMR (500 MHz DMSO-d_6): δ 2.28 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 7.93 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), LRMS: For C_8H_5BrFN requires 212.96 found 213.97 (M+H).
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２３４】
【化２０】



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．３５２ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンゾニトリル（０．０８５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（０．０６６ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬのマイクロ波バイアル中ＩＰＡ：水（２：１）（５ｍＬ）に溶解し、溶液をN_2で１５分間脱気した。次いで［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）触媒（０．０４０ｇ）を加え、バイアルを密封した後、マイクロ波中１６０℃に４０分間加熱した。次いでヒド

ラジン水和物（１ｍＬ）を加え、溶液を１００℃に更に１時間加熱した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た（０．００５４ｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、６％）。
^{1}H NMR (500 MHz DMSO-d_6): δ 2.47 (s, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 12.10 (s, 1H) LRMS: For $C_{13}H_{13}N_5$ requires 239.12 found 240.13 (M+H).

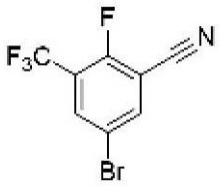
【０２３５】

［実施例３］

５－ブロモ－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル

【０２３６】

【化２１】



５－ブロモ－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドオキシム（１．５ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）を無水酢酸（１０ｍＬ）に溶解し、２つの２～５ｍＬのマイクロ波バイアル間に等量に分け、これを密封し、窒素でパージした。バイアルをマイクロ波照射に１８０℃で２時間供した。得られた溶液を合わせ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に希釈し、飽和炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、均一組成、５％、８ＣＶ）を行って、表題生成物を白色蝋状固体として得た（９２０ｍｇ、６５％）。
(^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.40 (dd, J = 6.3 & 2.2 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 5.3 & 2.5 Hz, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 105.00 (d, J = 15.6 Hz), 112.16, 117.70 (d, J = 3.7 Hz), 119.67 (dd, J = 34.1 & 11.1 Hz), 121.43 (d, J = 273.9 Hz), 135.80 (d, J = 3.7 Hz), 141.23, 159.51 (d, J = 265.6 Hz).

５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール

【０２３７】

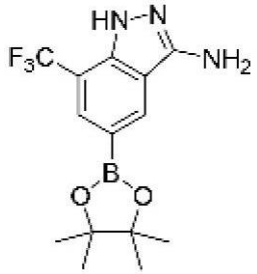
【化２２】



５－ブロモ－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（９００ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（３７８ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）およびエタノール（４ｍＬ）を、１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、密封し、窒素でパージした。溶液を撹拌しながら９０℃に加熱し、この時点でヒドラジン水和物（０．７３ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を１８時間撹拌し、次いで室温に冷却した。水（１５ｍＬ）を加え、沈殿物を濾過し、水（１０×１０ｍＬ）および石油エーテル（５×１０ｍＬ）で洗浄して、表題生成物を結晶性白色固体として得た（８４０ｍｇ、８９％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.72 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 12.17 (s, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 107.97, 112.40 (d, J = 34.8 Hz), 118.28, 126.61 (d, J = 4.6 Hz), 128.26 134.98, 149.73.

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）－７

－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール
【０２３８】
【化２３】

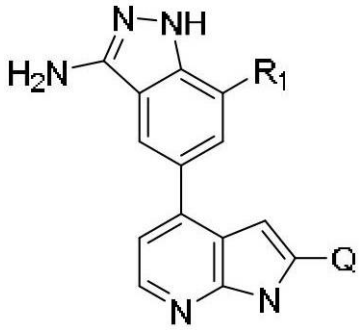


５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（２８０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボラン（２８０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（３６．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を、１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。水（０．５ｍＬ）中の酢酸カリウム（２６４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を１００℃で２４時間撹拌した。得られた溶液をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）に懸濁し、水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、３０％、５ＣＶ；３０～７０％、１ＣＶ；７０％、３ＣＶ）を行って、表題生成物を茶褐色固体として得た（１９０ｍｇ、５８％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 1.31 (s, 12H), 5.80 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.10 (s, 1H);
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２３９】
【化２４】

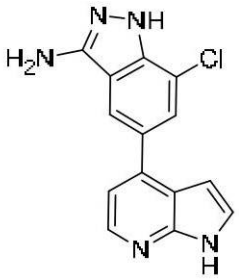


エタノール（O_2－フリー、０．６６ｍＬ）に溶解した２－アミノ－４－クロロピリジン（１２８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）および５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（１２０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。更にエタノール（O_2－フリー、０．８４ｍＬ）を加え、溶液を１００℃に加熱し、この時点でK_3PO_4（１Ｍ、０．７４ｍＬ）を加え、溶液を２４時間撹拌した。溶液を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に懸濁し、水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％、４ＣＶ；０～２％、３ＣＶ；２％、２ＣＶ；２～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色がかった固体として得た（４７ｍ

ｇ、４４％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.77 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 5.3 & 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.09 (s, 1H); ^{19}F (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -60.34; ^{13}C (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 105.09, 110.26, 117.43, 119.28 (d, J = 245.8 Hz), 122.72 (d, J = 4.4 Hz), 123.21, 123.88, 125.90, 127.84, 147.87, 149.00, 150.88, 160.97; HRMS (ESI +ve): For $C_{13}H_{11}F_3N_5$requires 294.0961 found 294.0961.
【０２４０】
セクション２　－　式：
【化２５】

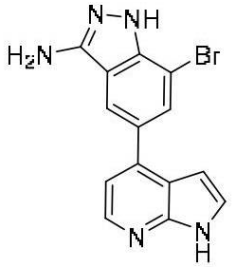


の化合物
【０２４１】
［実施例４］
７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２４２】
【化２６】

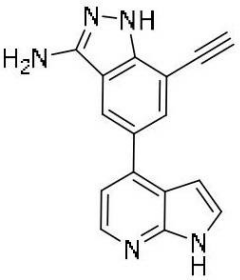


４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．２９１ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を７－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５０２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（８ｍｌ）およびリン酸カリウム（１Ｍ溶液４ｍｌ）と共に、２０ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１１８）（０．１１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。
(321 mg, 0.98 mmol, 65 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.57 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.70 (q, J = 1.72 1H), 7.21 (d, J = 5.00, 1H) 7.56 (t, J = 2.76, 1H), 7.84 (d, J = 1.24, 1H), 8.22 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: found: 283.2 (M+1), calculated $C_{14}H_{10}ClN_5$: 284.2.

【０２４３】
［実施例５］
７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２４４】
【化２７】



４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．２９１ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．５０２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（８ｍｌ）およびリン酸カリウム（１Ｍ溶液４ｍｌ）と共に、２０ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．１１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。
(321 mg, 0.98 mmol, 65 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.57 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.70 (q, J = 1.72 1H), 7.21 (d, J = 5.00, 1H) 7.56 (t, J = 2.76, 1H), 7.84 (d, J = 1.24, 1H), 8.22 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: found: 328.17 (M+1), calculated $C_{14}H_{10}BrN_5$: 327.01.
【０２４５】
［実施例６］
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２４６】
【化２８】



７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２００ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）およびエチニルトリメチルシラン（０．１６９ｍｌ、１．２ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（２ｍｌ）およびＤＭＦ（２ｍｌ）を含む密封可能なバイアルに加え、溶液をN_2で１０分間脱気した。［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）触媒（０．０６４ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．０１７ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密封し、６０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の

生成物を得た。
(64 mg, 0.23 mmol, 38 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.69 (q, J = 1.48 1H), 7.20 (d, J = 4.76, 1H) 7.55 (t, J = 3.28, 1H), 7.75 (d, J = 1.48, 1H), 8.25 (m, 2H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: found: 274.2 (M+1), calculated $C_{14}H_{10}BrN_5$: 273.1.

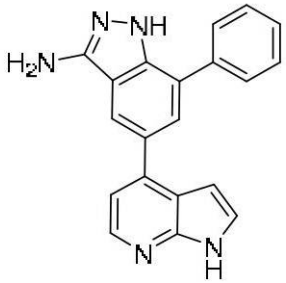
【０２４７】

［実施例７］

７－フェニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２４８】

【化２９】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例４）（５７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）、フェニルボロン酸（４９ｍｇ、１．２当量、２当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（６．５ｍｇ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（１．２ｍＬ）中混合物を入れ、アルゴン下で撹拌した後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（０．６ｍＬ、３当量）を加えた。反応物を穏やかなアルゴン流下５０℃に１０分間、次いで１１０℃に１７時間加熱し、この間最初のオレンジ色溶液は懸濁液になった。次いで撹拌した反応混合物を室温に冷却し、水（１５ｍＬ）でゆっくり希釈し、濾過した。濾過した固体を水（３×５ｍＬ）およびヘキサン（３×５ｍＬ）で洗浄して、粗生成物を得た（６３ｍｇ）。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中８０～１００％ＡｃＯＥｔ）により精製して、表題化合物をベージュ色固体として得た（１９ｍｇ）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.60 (s, 2H), 6.76 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 11.71 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

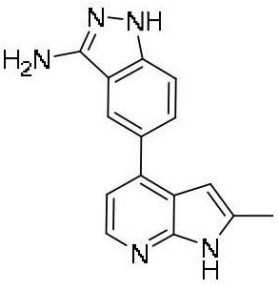
【０２４９】

［実施例８］

５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２５０】

【化３０】



４－クロロ－２－メチル－７－アザインドール（０．０５８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．８７ｍｌ、０．８７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１１ｇ、０．０１７５ｍｍｏｌ）のエタノール／水（１：１）１．５ｍｌ中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０～９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、３８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 5.53 (s, 2 H) 6.37 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.79,1.76 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{15}H_{14}N_5$($M+H^+$) 264.1249 found= 264.1253 ($M+H^+$)

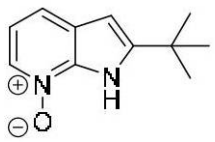
【０２５１】

［実施例９］

２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－７－オキシド－７－アザインドール

【０２５２】

【化３１】



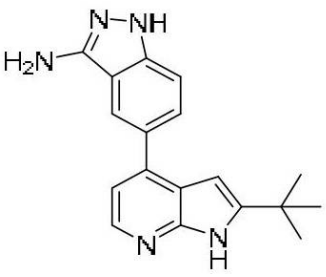
２－ｔｅｒｔ－ブチルアザインドール（０．１ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．１６ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。次いで、反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（６８．４ｍｇ、６３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 6.26 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.25 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.93, 32.67, 97.14, 116.54, 119.27, 124.58, 130.97, 139.38, 151.47. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 191.1.

２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－アザインドール

【０２５３】

【化３２】



２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－７－アザインドール（０．０５２ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０９６ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４９ｍｌ、０．４９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１２４ｍｍｏｌ）のエタノール１．４ｍｌ中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０～９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（３３．５ｍｇ、４４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 5.52 (s, 2 H) 6.35 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.10 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.79,1.76 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 30.21, 32.51, 94.00, 110.37, 114.49, 115.12, 118.15, 120.67, 127.23, 128.74, 140.07, 140.93, 141.62, 142.34, 150.40, 150.62. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{18}H_{20}N_5$= 306.1713 found= 306.1710.

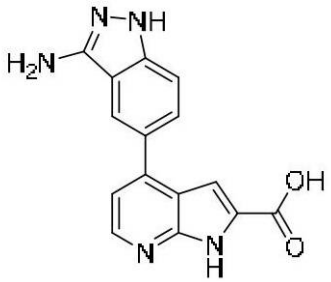
【０２５４】

［実施例１０］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸

【０２５５】

【化３３】



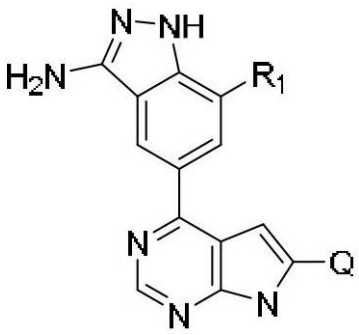
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド（実施例２３７）を合成するために反応物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物も黄色固体として得た（０．００９１ｇ、０．０１７５ｍｍｏｌ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{15}H_{12}O_2N_5$($M+H^+$) = 294.0986; Found: 294.0987

【０２５６】

セクション３ － 式：

【化３４】



の化合物

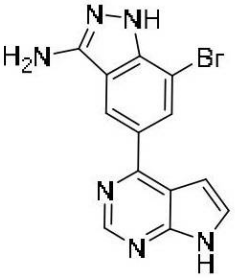
【０２５７】

［実施例１１］

７－ブロモ－５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２５８】

【化３５】



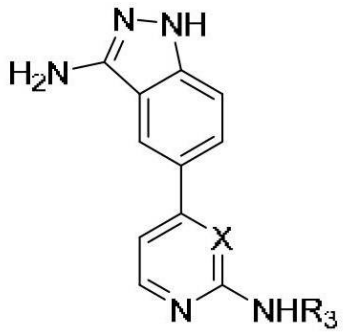
４－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．２００ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４０１ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、ジオキサン（６ｍｌ）およびリン酸カリウム（１Ｍ溶液３ｍｌ）と共に、２０ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．１１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

(180 mg, 0.55 mmol, 53 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.85 (s, 2H), 7.14 (d, J = 3.5, 1H) 7.67 (d, J = 2.90, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 12.22 (s, 1H). LRMS: found: 329.15 (M+1), calculated $C_{13}H_9BrN_6$: 328.01.

【０２５９】

セクション４ － 式：

【化３６】



の化合物

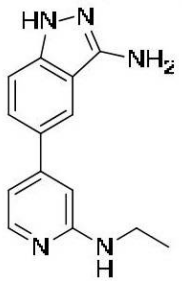
【０２６０】

［実施例１２］

５－［２－（エチルアミノ）ピリジン－４－イル］－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６１】

【化３７】



４－クロロ－Ｎ－エチルピリジン－２－アミン（０．１７９ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．４４６ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６２ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．６０ｍＬ、５．７１ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に入れ、１６０℃で４０分間照射した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液にヒドラジン水和物（０．３０ｍＬ、５．７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中に入れ、１６５℃で３０分間照射した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃから２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して得られた固体の精製を行った。得られた固体をEt_2Oおよびヘキサンで摩砕し、次いで減圧下で濾過して、表題化合物を淡黄色固体として得た（０．０７５ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (t, 3H, J = 7.2, 14.4 Hz), 3.29 (q, 2H, J = 10.1 Hz), 5.48 (br s, 2H), 6.45 (t, 1H, J = 5.6, 10.8 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H). HRMS: For $C_{14}H_{16}N_5$requires 254.1400 found 254.1407.

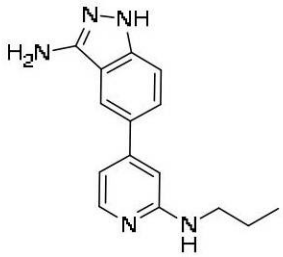
【０２６２】

［実施例１３］

５－（２－（プロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６３】

【化３８】



４－ブロモ－Ｎ－プロピルピリジン－２－アミン（０．０９４ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１２２ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ｔ－ブチルアミン（１３８μＬ、１．３１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２４ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、イソ－プロパノール（２ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の懸濁液を、窒素で脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでＥｔＯＨ（２ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液にヒドラジン水和物（５７μＬ、１．１７ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（０．０３０ｇ）を加えた。得られた懸濁液を８０℃に２日間加熱し、この時点で追加のヒドラジン水和物（２８．５μＬ、２．５当量）およびＥｔＯＨ（１ｍＬ）を加えた。加熱を１．５日間続けた。次いで反応混合物を４０℃に冷却し、水（６ｍＬ）で希釈し、室温で３０分間撹拌し、冷蔵庫中終夜静置した。得られた沈殿物を濾取し、冷H_2O（２×２０ｍＬ）およびＥｔＯＨ／H_2O　１：１（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水性濾液を合わせ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を最初の沈殿物と合わせ、シリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇ　SiO_4、ＥｔＯＡｃを不純物を除去するため、続いてＥｔＯＡｃ中７％ＭｅＯＨ－１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た（０．０２８ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ、４５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.50 - 1.61 (m, 1H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H).

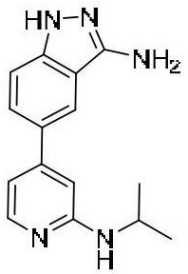
【０２６４】

［実施例１４］

５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６５】

【化３９】



４－ブロモ－Ｎ－イソプロピルピリジン－２－アミン（０．０５０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１１５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（２：１ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３

２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．３４ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中ＥｔＯＡｃ（５０～１００％）を用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: $C_{15}H_{18}N_5$requires 268.1557, found 268.1553 $(M+H)^+$.

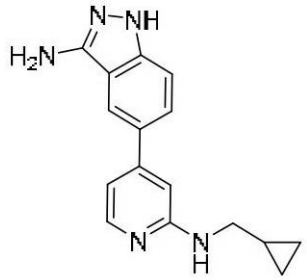
【０２６６】

［実施例１５］

５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６７】

【化４０】



４－ブロモ－Ｎ－（シクロプロピルメチル）ピリジン－２－アミン（０．０２０ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．０４、０．１６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１０ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２０ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（０．００４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.22 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.07 (br s, 1H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.57 (br s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H).

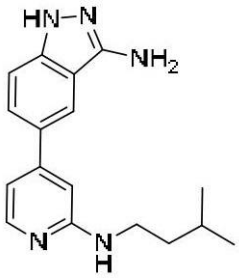
【０２６８】

［実施例１６］

５－（２－（イソペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６９】

【化４１】



４－ブロモ－Ｎ－イソペンチルピリジン－２－アミン（０．０５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１１５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．３４ｍＬ、７．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中ＥｔＯＡｃ（５０～１００％）を用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.3, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: $C_{17}H_{22}N_5$requires 296.1870, found 296.1867 $(M+H)^+$.

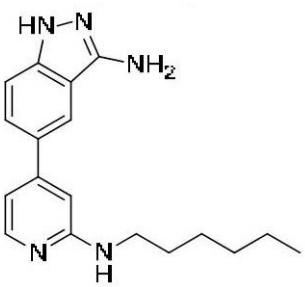
【０２７０】

［実施例１７］

５－（２－（ヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

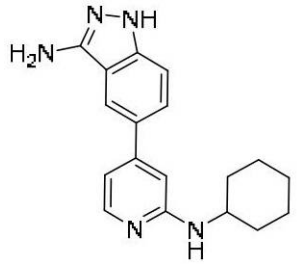
【０２７１】

【化４２】

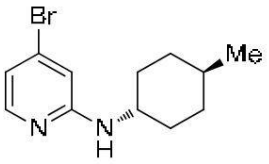


４－ブロモ－Ｎ－ヘキシルピリジン－２－アミン（０．０９０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１４８ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２８ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～１００％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をジエチルエーテルで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０６１ｇ、０．

２０ｍｍｏｌ、５６．２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88 (br s, 3H), 1.30-1.35 (m, 6H), 1.54 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: For $C_{18}H_{24}N_5$requires 310.2026 found 310.2023.
【０２７２】
［実施例１８］
５－（２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２７３】
【化４３】



４－ブロモ－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミン（０．１０８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１６８ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２９ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２５ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をジエチルエーテルから摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０５９ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、４５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16-1.24 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H).
【０２７４】
［実施例１９］
４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン
【０２７５】
【化４４】



１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．１ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５０ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキサンアミン（０．４ｍＬ、２．９８ｍｍｏｌ）を、マイク

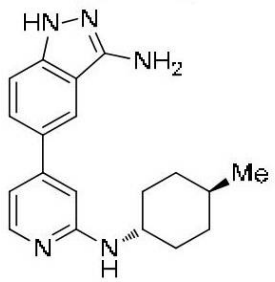
ロ波中１６０℃で３０分間加熱した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～７５／２５ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．２２ｇ、０．８２ｍｍｏｌ、８３．８％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (2H, m), 1.13 (2H, m), 1.34 (1H, m), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.58 (1H, m), 6.61 (3H, m), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H). HRMS: For $C_{12}H_{18}N_2Br$ requires 269.0648, found 269.0648.

５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２７６】

【化４５】



４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン（０．１１８ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１６９ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２６ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素下５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁し、これにヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加えた後、マイクロ波中１６５℃で３０分間反応させた。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてEt_2Oで摩砕し、濾過して、所望の化合物を灰白色固体として得た（０．１１ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、７８％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (2H, m), 1.18 (2H, m), 1.36 (1H, m), 5.46 (2H, br s), 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (1H, s), 6.71 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (1H, s), 11.50 (1H, br s). HRMS: For $C_{19}H_{24}N_5$requires 322.2024, found 322.2026.

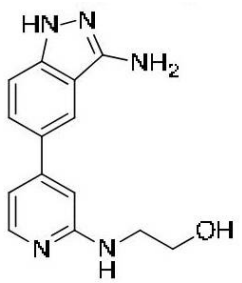
【０２７７】

［実施例２０］

２－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール

【０２７８】

【化４６】



２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）エタノール（０．１１７ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．２１８ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３２ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．３０ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をEt_2Oで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．１２８ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、８８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.41 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.6, Hz, 2H), 5.60 (br s, 2H), 6.94 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 11.59 (br s, 1H). HRMS: For $C_{14}H_{16}ON_5$ requires 270.1349 found 270.1346.

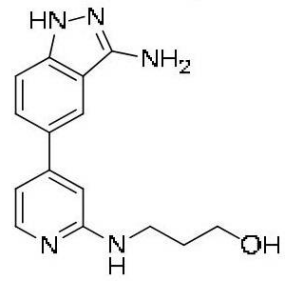
【０２７９】

［実施例２１］

３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２８０】

【化４７】



３－（（－４－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール（０．１１６ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．２４６ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３７ｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．３８ｍＬ、３．６２ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２５ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して精

製した。得られた固体をＥｔ$_2$Ｏで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０６７６ｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、４７．３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79 (qt, 2H, J = 6.4 Hz), 3.45 (q, 2H, J = 6.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H). HRMS: For $C_{15}H_{18}ON_5$ requires 284.1506 found 284.1504.

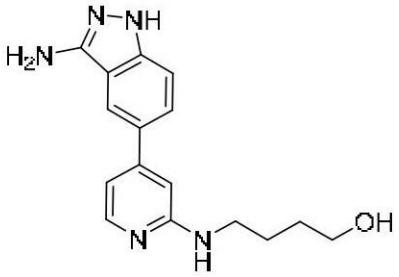
【０２８１】

［実施例２２］

４－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イルアミノ）ブタン－１－オール

【０２８２】

【化４８】



４－（（３－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）ブタン－１－オール（０．０９３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１８７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４０ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／Ｈ$_2$Ｏ（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．４ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４５分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．５５ｍＬ、１１．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を淡色固体として得た（０．０７０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、６２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.57 (m, 4H), 3.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.45 (br s, 2H), 6.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H).

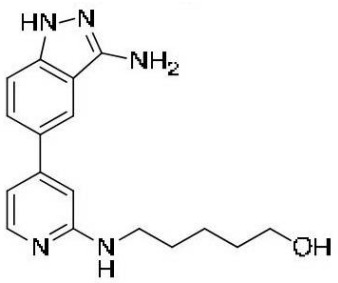
【０２８３】

［実施例２３］

５－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタン－１－オール

【０２８４】

【化４９】



５－［（４－ブロモピリジン－２－イル）アミノ］ペンタン－１－オール（０．１５０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２４０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４７ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．３ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素下５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁し、これにヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、５．９９ｍｍｏｌ）を加えた後、マイクロ波中１６５℃で３０分間反応させた。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～１５％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびヘキサン（１５０ｍＬ）から再結晶化し、濾過して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．０９９ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.37-1.40 (2H, m), 1.41-1.5 (2H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 3.26 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.48 (2H, br s), 6.55 (1H, br s), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H,), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (1H, s), 11.52 (1H, br s). HRMS: For $C_{17}H_{22}ON_5$requires 312.1813, found 312.1819.

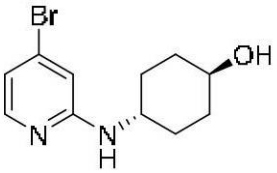
【０２８５】

［実施例２４］

４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン

【０２８６】

【化５０】



４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．５ｍｌ、４．５２ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１．２００ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．７ｍｌ、５．０２ｍｍｏｌ）を、ｎ－ブタノール（１５ｍｌ）を含む丸底フラスコに入れ、次いで溶液を１６時間加熱した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）に溶解し、水（２×５０ｍｌ）で抽出した。次いで有機層を乾燥（Mg_2SO_4）し、溶媒を減圧下で除去する。次いで残渣をヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル（２：１）を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

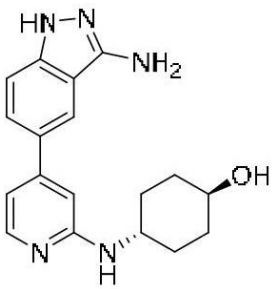
(0.879 g, 3.2 mmol, 72.3 %), $δ_H$ (d_6- DMSO): 1.19 (4H, m), 1.82 (4H, m), 3.40 (1H, m), 3.57 (1H, m), 4.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.58 (2H, m), 6.

62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.32 (t, J = 5.1 Hz, 1H). δ_C (d_6- DMSO): 30.8, 34.4, 49.0, 68.8, 110.7, 114.2, 131.9, 149.5, 159.7, LRMS: found: 273.00, 275.00 (M+1), calculated $C_{11}H_{15}BrN_2O$: 270.03.

５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２８７】

【化５１】



４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン（０．１４３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.029 g, 0.09 mmol, 16.9 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.32 (4H, m), 1.88 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.64 (1H, m), 7.15 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.65 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, s). HRMS: $C_{18}H_{21}N_5O$ requires 323.1746, found 324.1819 (M+H).

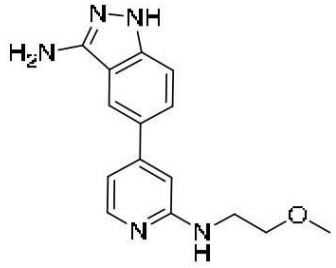
【０２８８】

［実施例２５］

５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２８９】

【化５２】



４－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン（０．０４０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．０７５ｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロ

ロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／$Ｈ_2Ｏ$（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．１５ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を、続いてヒドラジン水和物（０．２ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％メタノール／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をメタノールおよびヘキサンから再結晶化し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０３７ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、４９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.28 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H).

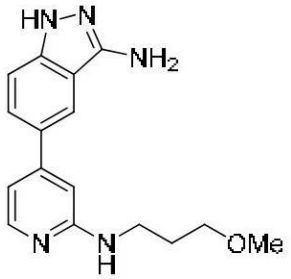
【０２９０】

［実施例２６］

５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２９１】

【化５３】



４－ブロモ－Ｎ－（３－メトキシプロピル）ピリジン－２－アミン（０．０３０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．０５６ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／$Ｈ_2Ｏ$（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．１５ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２０ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％メタノール／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をメタノールおよびＥｔＯＡｃから再結晶化し、濾過し、減圧下で乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０２２ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79 (qt, J =6.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.48 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H). HRMS: For $C_{16}H_{19}ON_5$ requires 298.1662 found 298.1661.

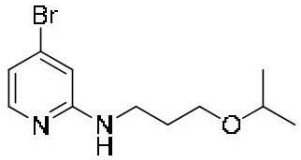
【０２９２】

［実施例２７］

４－ブロモ－Ｎ－［３－（プロパン－２－イルオキシ）プロピル］ピリジン－２－アミン

【０２９３】

【化５４】



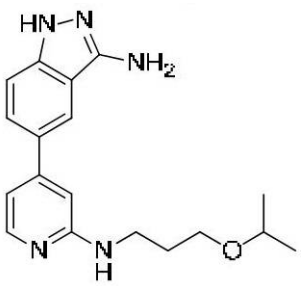
１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．１ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５５ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）、３－（プロパン－２－イルオキシ）プロパン－１－アミン（０．６８ｍＬ、４．９０ｍｍｏｌ）を、マイクロ波中１６０℃で３０分間加熱した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～７５／２５ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．２１ｇ、０．７７ｍｍｏｌ、７９％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.69 (2H, m), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41(t, J = 2.8 Hz, 2H), 3.49 (2H, m), 6.63 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H). LRMS: found: 273.00, 274.93 (M+1), calculated $C_{11}H_{17}BrN_2O$: 272.05.

５－（２－（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２９４】

【化５５】



４－ブロモ－Ｎ－［３－（プロパン－２－イルオキシ）プロピル］ピリジン－２－アミン（０．１９６ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２８０ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．３８ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素下５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁し、これにヒドラジン水和物（０．３８ｍＬ、７．６０ｍｍｏｌ）を加えた後、マイクロ波中１６５℃で３０分間反応させた。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～５０／５０ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびヘキサン（１５０ｍＬ）から再結晶化し、濾過して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．１１４ｇ、０．３５ｍｍｏｌ、４８．７％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.77 (qt, J = 6.5 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.53 (qt, J = 6.1 Hz, 1H), 5.50 (1H, br s), 6.81 (1H, s), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (1H, s). 11.56 (1H, br s).

HRMS: For $C_{18}H_{24}ON_5$requires 326.1977, found 326.1975.

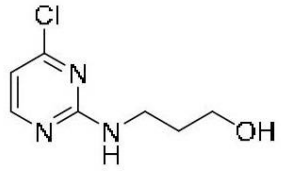
【０２９５】

［実施例２８］

３－（（４－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２９６】

【化５６】



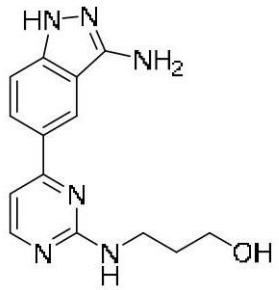
２，４－ジクロロピリミジン（２ｇ、１３．４２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．５ｍｌ、２１．２１ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）と共に丸底フラスコに入れた。次いで３－アミノプロパン－１－オール（２．５ｍｌ、３３．５０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。次いで水（２０ｍｌ）を加え、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～５０／５０ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（Ｉ）および（ＩＩ）を得た。

(0.562 g, 3.00 mmol, 22 %), δ_H (d_6- DMSO): 1.65 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28 (2H, m), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.43 (1H, s), 6.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (1H, s). LRMS: found: 188.00 (M+1), calculated $C_7H_{10}ClN_3O$: 187.05

３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２９７】

【化５７】



３－（（４－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール（０．１０３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(32 mg, 0.1 mmol, 20.8 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.77 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (4H, m), 4.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.39 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.06 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.35 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.73 (1H, s). HRMS: $C_{14}H$

$_{16}N_6O$ requires 284.1386, found 285.1458 $(M+H)^+$

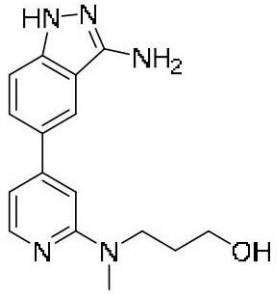
【０２９８】

［実施例２９］

３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２９９】

【化５８】



３－（（４－ブロモピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール（０．０２７ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．０５４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．１２ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４５分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．１６ｍＬ、３．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．００８ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２４％）。

^{1}H NMR - (500 MHz, DMSO-d_6): 1.72 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 3.44 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 1.5, 5.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H). HRMS: $C_{16}H_{19}ON_5$ requires 297.1590, found 298.1662 $(M+H)^+$

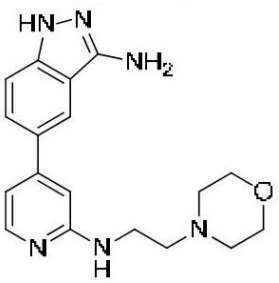
【０３００】

［実施例３０］

５－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３０１】

【化５９】



４－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１５１ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジク

ロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２１ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２０ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をEt_2Oで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０３７９ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、３２．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.40-2.44 (m, 4H), 3.41 (q, J = 6.4, 12.4 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 5.48 (br s, 2H), 6.35 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.52 (br s, 1H). HRMS: For $C_{18}H_{23}ON_6$requires 339.1928 found 339.1927

【０３０２】

［実施例３１］

５－（２－（（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３０３】

【化６０】



４－ブロモ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１５５ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．１５ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％メタノール／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をメタノールおよびヘキサンから再結晶化し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、０．００３ｍｍｏｌ、８．７％）。

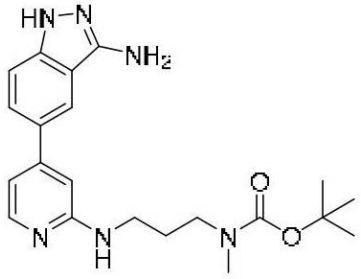
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39-1.40 (m, 2H), 150-1.53 (m, 4H), 2.39-2.47 (m, 4H), 3.38 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.2, 11.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H). HRMS: For $C_{19}H_{24}N_6$requires 337.2135 found 337.2133.

【０３０４】

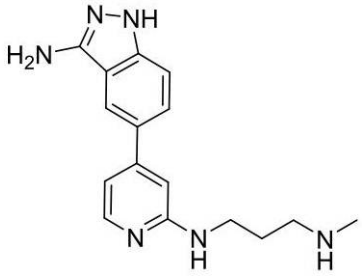
［実施例３２］

ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）フェニルア

ミノ）プロピル（メチル）カルバメート
【０３０５】
【化６１】

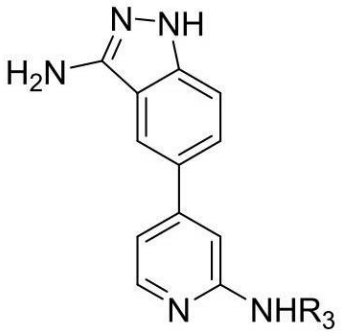


ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ブロモフェニルアミノ）プロピル（メチル）カルバメート（０．１０５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１５０ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４０ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．３２ｍＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４５分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．４４ｍＬ、９．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０３２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、２６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.37 (br s, 9H), 1.75 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 5.45 (br s, 2H), 6.45 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: $C_{21}H_{28}O_2N_5$ requires 396.2274, found 397.2347 (M+H)
Ｎ^1－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ^3－メチルプロパン－１，３－ジアミン
【０３０６】
【化６２】

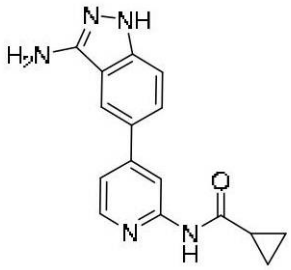


ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）フェニルアミノ）プロピル（メチル）カルバメート（０．０２ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（０．１ｍＬ）中混合物に、０℃でＴＦＡ（０．１ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で１時間次いで室温で１時間撹拌した。２Ｍ　ＮａＯＨ（０．７ｍＬ）を加え、更に１０分間撹拌を続けた。反応物を抽出し、ジクロロメタンで洗浄した。
(1 mL x 2 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.91 (tt, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 7.19 (br s, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz), 7.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H),8.48 br s, 1H), 11.80 (br s, 1H).

【０３０７】
セクション５　－　式：
【化６３】

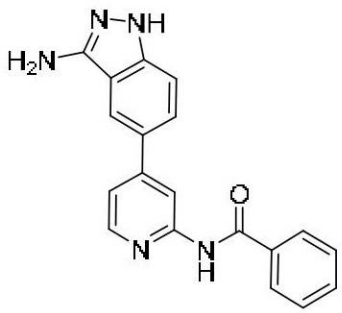


の化合物
【０３０８】
［実施例３３］
Ｎ－［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］シクロプロパンカルボキサミド
【０３０９】
【化６４】



Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（０．１３３ｇ、０．６７８ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．２０５ｇ、０．７９１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４３ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．６０ｍＬ、５．７１ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮し、この残渣にエタノール（５ｍＬ）およびヒドラジン水和物（０．２５ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中に置き、１６５℃で３０分間照射した。一般的実験セクションに記載した通りにＨＰＬＣを使用して精製を行った。９分でピークを集めた（０．０１２２９ｇ、０．０４ｍｍｏｌ、６．２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83-0.86 (m, 4H), 2.04-2.07 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H). LRMS: found: 294.13 (M+1), calculated $C_{16}H_{15}N_5O$: 293.13
【０３１０】
［実施例３４］
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド
【０３１１】

【化６５】



Ｎ－（４－ブロモピリジン－２－イル）ベンズアミド（０．０９７ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３６ｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０２ｇ、０．０１７５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ／水（１：１、１．５ｍＬ、窒素下で脱気した）中懸濁液に、K_3PO_4（１Ｍ、０．８８ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃に２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、得られた固体を水（１０ｍＬ）およびEt_2O（８ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～２／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、ＭｅＯＨおよびヘキサンで摩砕して、表題化合物を灰色固体として得た（０．０５ｇ、４３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H).
LRMS: found: 330.13 (M+1), calculated $C_{19}H_{16}N_5O$: 330.14 (M+1)

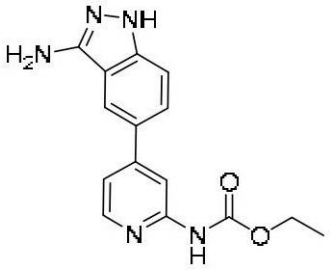
【０３１２】

［実施例３５］

エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０３１３】

【化６６】



エチル（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート（０．４３７ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を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－インダゾール－３－アミン（０．７２２ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）およびリン酸カリウム（水（４ｍｌ）中９４５ｍｇ）と共に、エタノール（１０ｍｌ）を含む５ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１１８）（０．０６０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(569 mg, 1.70 mmol, 94 %), δ_H (d_6- DMSO): 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4.02 (q, J =7.0 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H) 7.32 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.5 and

1.5 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.56 (s, 1H). LRMS: found: 298.10 (M+1), calculated $C_{15}H_{15}N_5O_2$: 297.12.

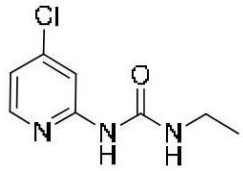
【０３１４】

［実施例３６］

１－（４－クロロピリジン－２－イル）－３－エチル尿素

【０３１５】

【化６７】



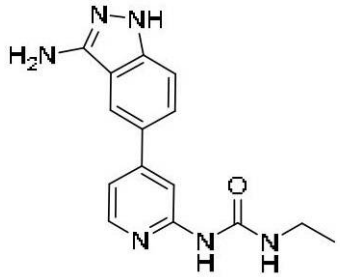
２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに、４－クロロピリジン－２－アミン（４３７ｍｇ、３．４０ｍｇ、１当量）およびクロロホルム（１．６ｍＬ）を入れ、得られた懸濁液にイソシアナトエタン（４８３ｍｇ、５３８μＬ、６．８０ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下１００℃に１時間加熱した。得られた薄黄色溶液を室温に冷却し、ヘキサン（８ｍＬ）を滴下添加することにより希釈し、終夜静置した。次いで白色沈殿物を濾過し、ヘキサン（８ｍＬ×３）で洗浄して、表題化合物（４８０ｍｇ、７１％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-D6) δ: 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H)

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素

【０３１６】

【化６８】



２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに、１－（４－クロロピリジン－２－イル）－３－エチル尿素（２００ｍｇ、１ｍｏｌ、１当量）、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－インダゾール－３－アミン（２５９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１．２当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（３３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。エタノール（４ｍＬ）を加え、混合物を窒素下数分間撹拌した後、１Ｍ　K_3PO_4　水溶液（２．０ｍＬ、O_2－フリー）を加えた。混合物を約５０℃に加熱し、窒素で１０分間パージし、次いで６０℃で２４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍｌ×３）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇ　SiO_4、ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物（５３ｍｇ、１８％）を灰白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 5.5

3 (s, 2H), 7.20 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for C15H17ON6 ($M+H^+$): 297.1458; Found: 297.1450

【０３１７】

［実施例３７］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素

【０３１８】

【化６９】



１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素（０．１３６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.052 g, 0.17 mmol, 32.8 %) δ_H (d_6- DMSO): 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (h, J = 7.25 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (m, 2H). HRMS: $C_{16}H_{18}N_6O$ requires 310.1542, found 311.1615 ($M+H)^+$.

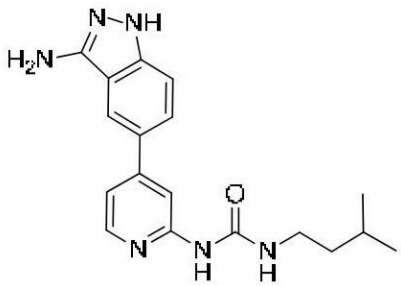
【０３１９】

［実施例３８］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－イソペンチル尿素

【０３２０】

【化７０】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０

．１０ｍｍｏｌ、１当量）、３－メチルブタン－１－アミン（０．２６４ｇ、３５２μＬ、３．０３ｍｍｏｌ、３０当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に３０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た（３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、９４％）。

^{1}H NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.39 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 3H), 9.16 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), HRMS: Calculated for $C_{18}H_{23}ON_6$ ($M+H^+$): 339.1928; Found: 339.1925

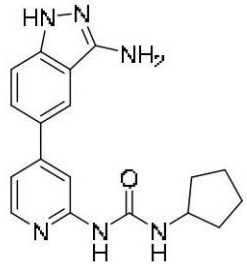
【０３２１】

［実施例３９］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素

【０３２２】

【化７１】



１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素（０．１４９ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.028 g, 0.08 mmol, 16 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.43 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 4.02 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (m, 2H). HRMS: $C_{18}H_{20}N_6O$ requires 336.1699, found 337.1771 $(M+H)^+$.

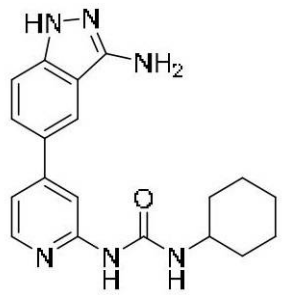
【０３２３】

［実施例４０］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロヘキシル尿素

【０３２４】

【化７２】



１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素（０．１５７ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.043 g, 0.12 mmol, 22 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.18 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8 and 1.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.24 (m, 2H). HRMS: $C_{19}H_{22}N_6O$ requires 350.1855, found 351.1928 $(M+H)^+$.

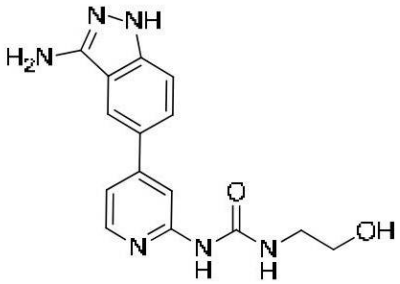
【０３２５】

［実施例４１］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－ヒドロキシエチル）尿素

【０３２６】

【化７３】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、２－アミノエタノール（０．０２５ｇ、２４．４μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１６０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で濃縮し、得られた粗製物を水（３ｍＬ）に溶解した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、次いで固体を濾過し、水（２×３ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た（２７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 3.25 (app q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m,

2H), 4.78 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.20 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{15}H_{17}O_2N_6$($M+H^+$): 313.1408; Found: 313.1400

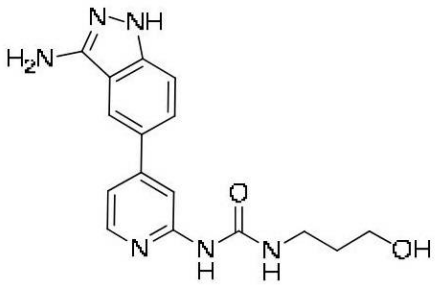
【０３２７】

［実施例４２］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－ヒドロキシプロピル）尿素

【０３２８】

【化７４】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、３－アミノプロパン－１－オール（０．０３０ｇ、３０．９μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。（１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、５２％）

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.72 - 1.55 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{16}H_{19}O_2N_6$($M+H^+$): 327.1564; Found: 327.1558

【０３２９】

［実施例４３］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－メトキシエチル）尿素

【０３３０】

【化７５】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、２－メトキシエタンアミン（０．２６４ｇ、３５２μＬ、３．０３ｍｍｏｌ、３０当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に３０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(0.029 g, 0.09 mmol, 88 %), ^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ: 3.29 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.58 (s, 1H)

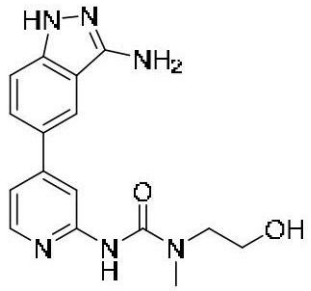
【０３３１】

［実施例４４］

３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１－メチル尿素

【０３３２】

【化７６】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）および２－（メチルアミノ）エタノール（０．５ｍｌ）を０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、次いでこれを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(0.007 g, 0.02 mmol, 16 %) δ_H (d_6- DMSO): 3.04 (s, 3H), 3.48 (t, J =5.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J =5.4 Hz, 2H) 7.42 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H) 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.85 (s, 1H). HRMS: $C_{16}H_{18}N_6O_2$ requires 326.1491, found 327.1564 $(M+H)^+$.

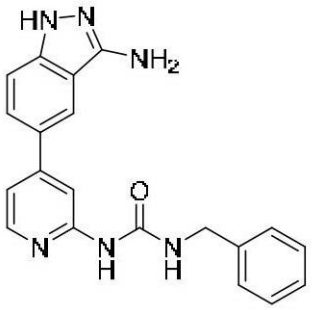
【０３３３】

［実施例４５］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－ベンジル尿素

【０３３４】

【化７７】



１－ベンジル－３－（４－ブロモピリジン－２－イル）尿素（０．１６１ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.034 g, 0.10 mmol, 18 %) δ_H (d_6- DMSO): 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.26 (m, 5H),7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8 and 1.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{18}N_6O$ requires 358.1542, found 359.1615 $(M+H)^+$.

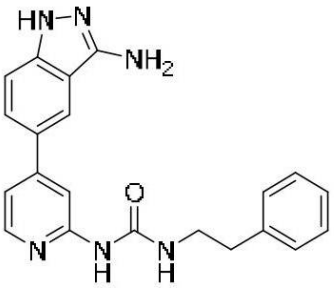
【０３３５】

［実施例４６］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素

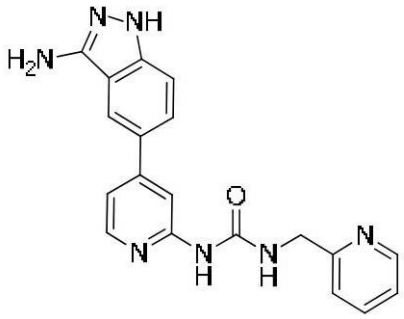
【０３３６】

【化７８】



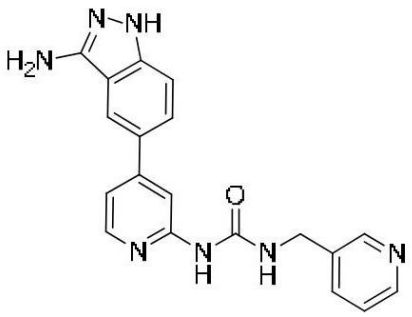
１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素（０．１６９ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を

得た。
(0.023 g, 0.06 mmol, 12 %) δ_H (d_6- DMSO): 2.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), HRMS: $C_{21}H_{20}N_6O$ requires 372.1699, found 373.1771 $(M+H)^+$.
【０３３７】
［実施例４７］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）尿素
【０３３８】
【化７９】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－２－イルメタンアミン（０．０４４ｇ、４１．６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で濃縮し、得られた粗製物を水（３ｍＬ）に溶解した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、次いで固体を濾過し、水（２×３ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(30 mg, 0.08 mmol, 83 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{18}ON_7$ 360.1567 $(M+H^+)$:; Found: 360.1564
【０３３９】
［実施例４８］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イルメチル）尿素
【０３４０】

【化８０】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－３－イルメタンアミン（０．０４４ｇ、４１．６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(29 mg, 0.08 mmol, 81%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D$_6$) δ 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.59 (s, 1H). HRMS: Calculated for C$_{19}$H$_{18}$ON$_7$ (M+H$^+$): 360.1567; Found: 360.1564

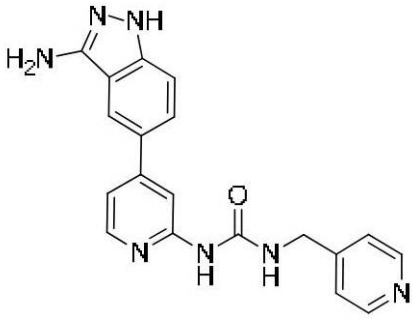
【０３４１】

［実施例４９］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イルメチル）尿素

【０３４２】

【化８１】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－４－イルメタンアミン（０．０４４ｇ、４１．６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(32 mg,0.09 mmol, 89%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D$_6$) δ 4.46 (d, J =

6.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.77 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).

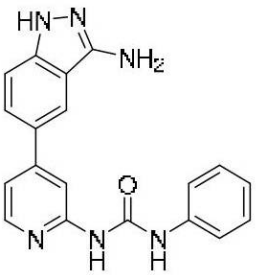
【０３４３】

［実施例５０］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素

【０３４４】

【化８２】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびアニリン（１６μｌ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(5 mg, 0.02 mmol, 9 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.38 (s, 1H). HRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 344.1386, found 345.1458 $(M+H)^+$.

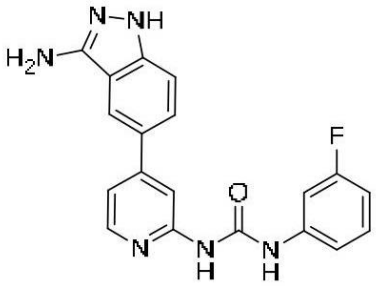
【０３４５】

［実施例５１］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素

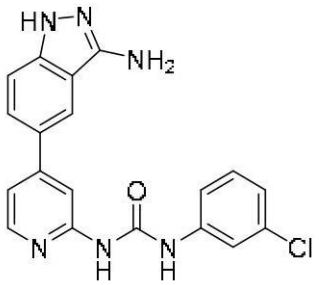
【０３４６】

【化８３】

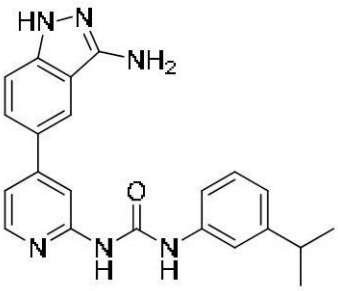


エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、３－フルオロアニリン（６０μＬ）のジオキサン（３ｍｌ）中懸濁液を、窒素で脱気した。トリフル酸ビスマス（０．００８ｇ）を加え、混合物をマイクロ波中１２０℃で８０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄灰白色固体として得た（０．００８ｇ、０

．０２ｍｍｏｌ、１３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5,55 (s, 2H), 6.85 (td, J = 8.0, and 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, and 1.9 Hz, 1H),7.35 (m, 3H), 7.60 (td, J = 7.7, and 1.80 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.80 (s, 1H). LRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 362.13, found 363.07 $(M+H)^+$.
【０３４７】
［実施例５２］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－クロロフェニル）尿素
【０３４８】
【化８４】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および３－クロロアニリン（１７μｌ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(0.006 g, 0.01 mmol, 6 %) δ_H (d_6- DMSO): 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.34 (s, 1H). HRMS: $C_{19}H_{15}ClN_6O$ requires 378.0996, found 379.1069 $(M+H)^+$.
【０３４９】
［実施例５３］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－イソプロピル）フェニル）尿素
【０３５０】
【化８５】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カ

ルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、３－イソプロポキシアニリン（０．０５０ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２２分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００１８ｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．９％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.88 (m, 1H), 6.93 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H). HRMS: For $C_{22}H_{23}N_6O$ requires 387.1928, found 387.1923.

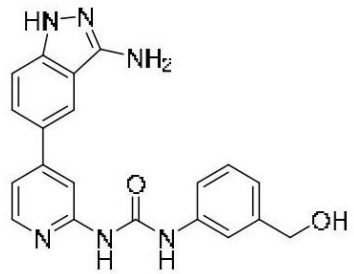
【０３５１】

［実施例５４］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素

【０３５２】

【化８６】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および（３－アミノフェニル）メタノール（０．０２５ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.023 g, 0.06 mmol, 35 %) δ_H (d_6- DMSO): 4.49 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.40 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5 Hz), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.50 (1H, s), 10.34 (1H, s). HRMS: $C_{20}H_{18}N_6O_2$requires 374.1491, found 375.1566 $(M+H)^+$.

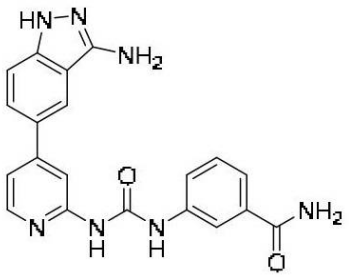
【０３５３】

［実施例５５］

３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）ベンズアミド

【０３５４】

【化８７】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および３－アミノベンズアミド（０．０２７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(0.006 g, 0.02 mmol, 9 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.32 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.58 (s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{17}N_7O_2$requires 387.1444, found 388.1516 $(M+H)^+$.

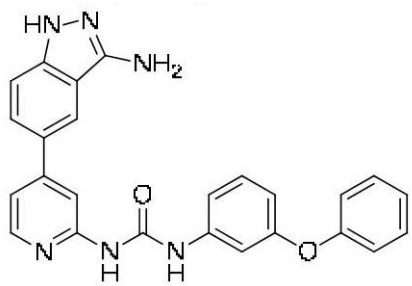
【０３５５】

［実施例５６］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素

【０３５６】

【化８８】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５１ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０３７ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、３－フェノキシアニリン（０．０６８ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２３分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００２２ｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．９％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.85 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 6.49 (br s, 3H), 6.66 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.58 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H). HRMS: For $C_{25}H_{21}O_2N_6$requires 437.1721 found 437.1717 and $C_{10}H_{11}O_2N_4$requires 219.0877 f

ound 219.0895 (half mass).

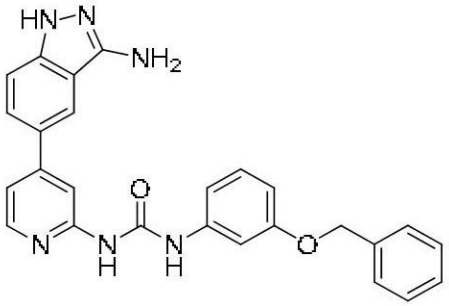
【０３５７】

［実施例５７］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）尿素

【０３５８】

【化８９】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０３４ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、３－ベンジルオキシアニリン（０．０４８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２３分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００２０ｇ、０．００４ｍｍｏｌ、２．４％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.10 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.84 (brs, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{23}N_6O_2$requires 451.1877, found 451.1872.

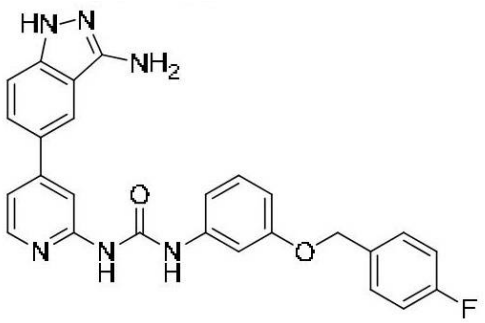
【０３５９】

［実施例５８］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン２－イル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素

【０３６０】

【化９０】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５６ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、３－（４－フルオロベンジルオキシ）フェニルアミン（０．２１ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反

応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２５分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００５７ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、６．５％）。^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.08 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.52 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{22}O_2N_6F$ requires 469.1783 found 469.1780.

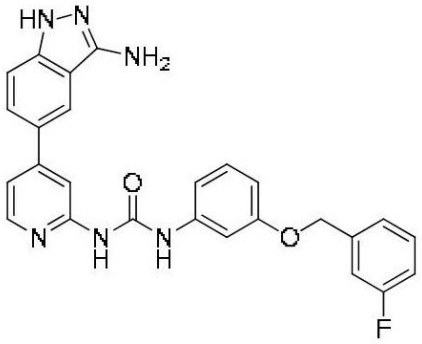
【０３６１】

［実施例５９］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（３－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素

【０３６２】

【化９１】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、３－（３－フルオロベンジルオキシ）フェニルアミン（０．２０ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２４分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００３２ｇ、０．００７ｍｍｏｌ、３．８％）。^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.13 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.47 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{22}O_2N_6F$ requires 469.1783 found 469.1781.

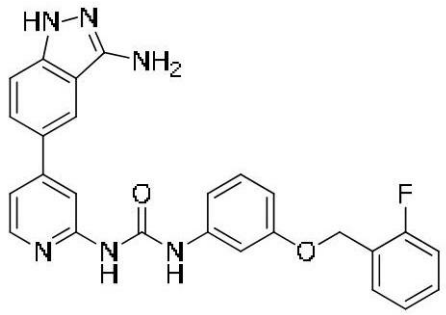
【０３６３】

［実施例６０］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（２－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素

【０３６４】

【化９２】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０６５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０６１ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、３－（２－フルオロベンジルオキシ）フェニルアミン（０．２２ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２５分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００６５６ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、６．４％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.14 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.52 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{22}O_2N_6F$ requires 469.1783 found 469.1779.

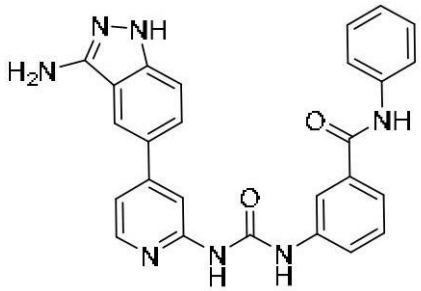
【０３６５】

［実施例６１］

３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド

【０３６６】

【化９３】



３－（３－（４－ブロモピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド（０．０６０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５４ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１０ｇ）のＥｔＯＨ／H_2O（２：１ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。リン酸カリウム一塩基性（０．０５０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃に１６時間加熱した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０１３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、２２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 7.4 (m, 7H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s,1H), 8.03 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.61 (s, 1H). LRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 463.18, found

464.2 (M+H).

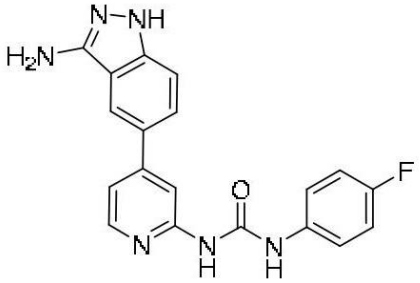
【０３６７】

［実施例６２］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－フルオロフェニル）尿素

【０３６８】

【化９４】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（６０μＬ）のジオキサン（３ｍｌ）中懸濁液を、窒素で脱気した。トリフル酸ビスマス（０．００８ｇ）を加え、混合物をマイクロ波中１２０℃で８０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄灰白色固体として得た（０．００５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 10.51 (s, 1H). LRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 362.13, found 363.13 $(M+H)^+$.

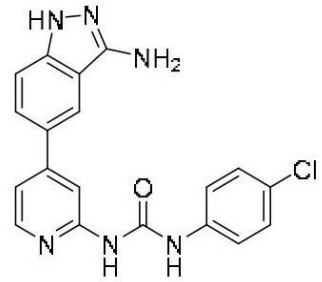
【０３６９】

［実施例６３］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－クロロフェニル）尿素

【０３７０】

【化９５】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－クロロアニリン（０．０２６ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.007 g, 0.02 mmol, 11 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.32 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8

.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.55 (s, 1H). HRMS: $C_{19}H_{15}ClN_6O$ requires 378.0996, found 379.1069 $(M+H)^+$.

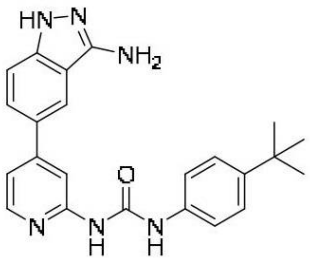
【０３７１】

［実施例６４］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）尿素

【０３７２】

【化９６】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－ｔ－ブチルアニリン（３２μｌ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.018 g, 0.05 mmol, 27 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.29 (s, 9H), 7.33 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.29 (s, 1H). HRMS: $C_{23}H_{24}N_6O$ requires 400.2012, found 401.2084 $(M+H)^+$.

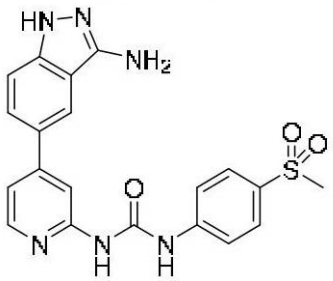
【０３７３】

［実施例６５］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）尿素

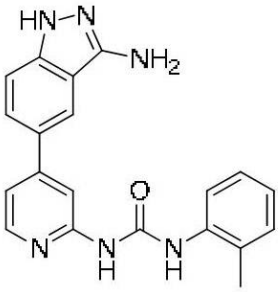
【０３７４】

【化９７】



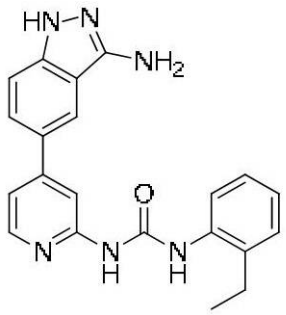
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－（メチルスルホニル）アニリン（０．０３４ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を

加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(0.011 g, 0.03 mmol, 15 %) δ_H (d_6- DMSO): 3.16 (s, 3H), 7.34 (dd, J = 5.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0 and 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H,), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 11.80 (s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{18}N_6O_3S$ requires 422.1161, found 423.1234 $(M+H)^+$.
【０３７５】
［実施例６６］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ｏ－トリル）尿素
【０３７６】
【化９８】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０６０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０４３ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、ｏ－トルイジン（０．１ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝１６分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００４２ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、７．３％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.35 (s, 3H), 6.98 (dt, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.89 (br s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{19}ON_6$requires 359.1615 found 359.1606.
【０３７７】
［実施例６７］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－エチルフェニル）尿素
【０３７８】

【化９９】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２－エチルアニリン（０．１１ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝１８分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００４３ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、６．４％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.31 (5.2 Hz, 1H), 9.84 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H). HRMS: For $C_{21}H_{21}ON_6$ requires 373.1771 found 373.1773.

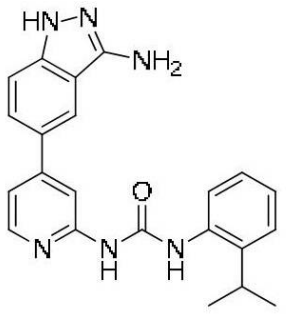
【０３７９】

［実施例６８］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）尿素

【０３８０】

【化１００】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５５ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２－イソプロピルアニリン（０．１３ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２０分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００２ｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．９％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.24 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.

20 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.01 (br s, 1H), 11.79 (br s, 1H). HRMS: For $C_{22}H_{23}ON_6$ requires 387.1928 found 387.1922.

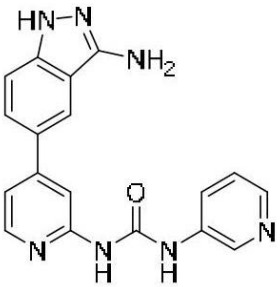
【０３８１】

［実施例６９］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）尿素

【０３８２】

【化１０１】



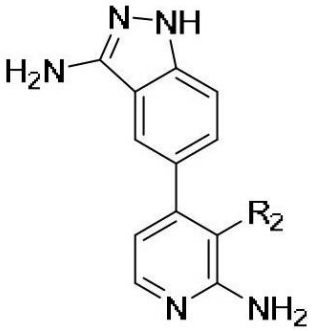
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および３－アミノピリジン（０．０１９ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.004 g, 0.01 mmol, 7 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.36 (dd, J = 5.6 and 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.89 (s, 1H). LRMS: found: 346.00 (M+1), calculated $C_{18}H_{15}N_7O$: 345.13. HRMS: $C_{18}H_{15}N_7O$ requires 345.1338, found 346.1352 $(M+H)^+$.

【０３８３】

セクション６　－　式：

【化１０２】



の化合物

一般的手順Ａ：

所望のクロロアリール（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）、塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８

時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

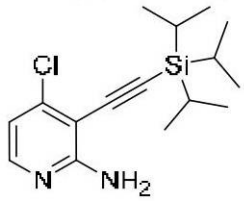
【０３８４】

［実施例７０］

４－クロロ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０３８５】

【化１０３】



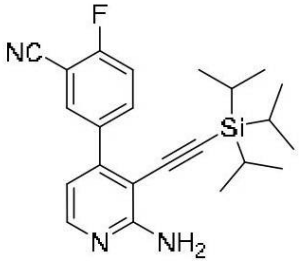
４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルトリイソプロピルシラン（３．６ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に終夜加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン９：１）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（１．０１ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.83 - 0.89 (m, 3H), 1.15 - 1.19 (m, 18H), 5.88 (br s, 2H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{16}H_{25}ClN_2Si$ 308.2 found 309.2 (M+1).

５－（２－アミノ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０３８６】

【化１０４】



４－クロロ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（１．０５ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５．４０ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）、Ｓｐｈｏｓ（０．１４ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（０．７６ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（２．１０ｇ、８．５ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（５：１）２２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に４時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．６２ｇ、４１％）。

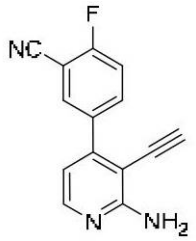
^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.05 - 1.09 (m, 21H), 5.84 (br s, 2H), 6.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (app t, $J_{H-H;\ H-F}$ = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J_{H-H;\ H-F;\ H-H}$ = 8.8, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_{H-F;\ H-H}$ = 6.2, 2.3 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{28}FN_3Si$ 393.2 f

ound 394.1 (M+1).

５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０３８７】

【化１０５】



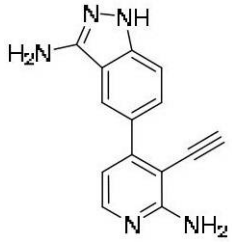
５－（２－アミノ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．６ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍｌ）中溶液に、ＴＢＡＦ（２．０ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．３２３ｇ、８９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): 4.08 (s, 1H), 5.97 (br s, 2H), 6.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (app t, $J_{H-H; H-F}$ = 9.0 Hz, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 3H). LRMS: Calculated for $C_{14}H_8FN_3$ 237.1 found 238.1 (M+1).

５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３８８】

【化１０６】



５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（９０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．５ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン（１．５ｍＬ、ＥｔＯＨ中１Ｍ溶液）を加えた。反応物を８０℃で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１１ｍｇ、１１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.88 (s, 1H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{14}H_{11}N_5$ 249.1 found 250.1 (M+1).

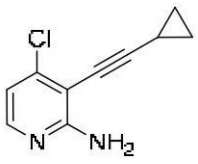
【０３８９】

［実施例７１］

４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン

【０３９０】

【化１０７】



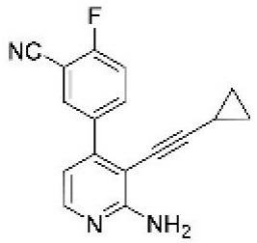
４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（１．３５ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に５時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン９：１）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．６８ｇ、９１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.80 - 0.86 (m, 2H), 0.90 - 1.00 (m, 2H), 1.61 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{10}H_9ClN_2$ 192.1 found 193.1 (M+1).

５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０３９１】

【化１０８】



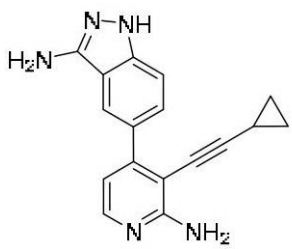
４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．７０ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５．８０ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）、Ｓｐｈｏｓ（０．１４ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（７６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（２．１０ｇ、８．５ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（５：１）２２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に４時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）により精製して、生成物を暗黄色固体として得た（０．８２ｇ、８１％）。

1H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.68 - 0.73 (m, 2H), 0.85 - 0.90 (m, 2H), 1.49 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (app t, $J_{H-H;\ H-F}$ = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J_{H-H;\ H-F;\ H-H}$ = 9.0, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_{H-F;\ H-H}$ = 6.2, 2.4 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{17}H_{12}FN_3$ 277.1 found 278.1 (M+1).

５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

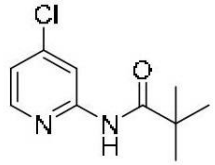
【０３９２】

【化１０９】

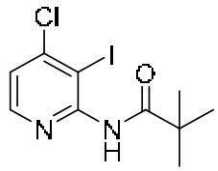


５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（７５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．３ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン（０．７５ｍＬ、ＥｔＯＨ中１Ｍ溶液）を加えた。反応物を８０℃で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（２１ｍｇ、３８％）
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.66 - 0.72 (m, 2H), 0.76 - 0.82 (m, 2H), 1.46 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 5.49 (br s, 2H), 6.06 (br s, 2H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 11.48 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{17}H_{15}N_5$289.1 found 290.2 (M+1).

【０３９３】
［実施例７２］
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピバルアミド
【０３９４】
【化１１０】

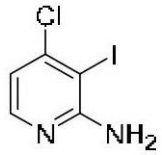


アルゴンでフラッシュした密封フラスコ中０℃に冷却した４－クロロピリジン－２－アミン（４．９６ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびトリエチルアミン（１３．４７ｍＬ、９６．５３ｍｍｏｌ））の混合物に、ピバロイルクロリド（５．５８ｇ、４６．３３ｍｍｏｌ）を加え、この温度で１時間激しく撹拌し、次いで室温にまで終夜加温した。次いで反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで分配した。有機層を集め、水性層を抽出（２×３０ｍＬ）した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、標的化合物６．４ｇ（７８％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z $[M]^+$.For $C_{10}H_{13}ClN_2O$ Molecular weight 212.6770 found 213.5.
Ｎ－（４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド
【０３９５】
【化１１１】

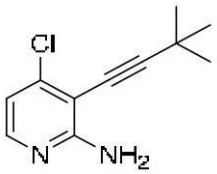


アルゴンでフラッシュし－７８℃に冷却したＮ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピバルアミド（８．０ｇ、３７．７２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ溶液３８ｍＬ、９４．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を－２０℃にまで加温し、１時間撹拌した後、－７８℃に再度冷却し、ヨウ素（９４．４ｍｍｏｌ）およびＴｉＭＥＤＡ（１４．１４ｍＬ、９４．４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を室温にまで加温し、更に８時間撹拌した。反応物を－７８℃に冷却し、NH_4Cl（水溶液）の添加によりクエンチした。次いで反応物をＥｔＯＡｃと水との間で分配し、有機層を集めた。水性層を抽出（２×３０ＭＬ）し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで

脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、標的化合物５．７ｇ（４５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{10}H_{12}ClIN_2O$ Molecular weight 338.5735 found 339.5
４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン
【０３９６】
【化１１２】

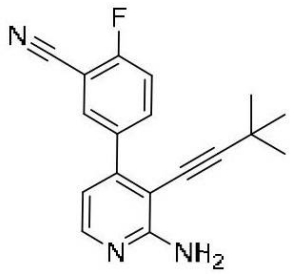


Ｎ－（４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド（０．３５ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のメタノール中溶液に、５Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を加え、還流状態で終夜撹拌した。次いで反応物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、標的化合物を定量的収率で得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_5H_4ClN_2$ Molecular weight 254.4555 found 255.3
４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【０３９７】
【化１１３】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８２９ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．１１６４ｇ、０．１７３ｍＬ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色として得た（０．２６７ｇ、定量的）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 1.33 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{11}H_{13}ClN_2$ Molecular weight 208.689 found 209.3
５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
【０３９８】

【化１１４】



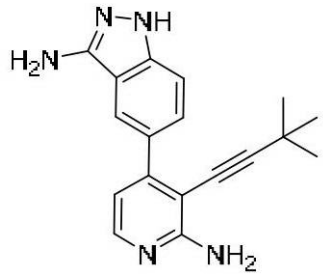
４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．２６７ｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．３８０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４２ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（１．３３ｇ、４．１０６ｍｍｏｌ）の混合物に、アルゴンでフラッシュした密封管中脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、３ｍＬ）を加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、所望の生成物（０．１０５ｇ、２８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.65 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 1.22 (s, 9H).

５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３９９】

【化１１５】



次いで５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０９ｇ、０．３ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０２８ｇ（２６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{18}H_{19}N_5$ Molecular Weight: 305.3850 found 306.3

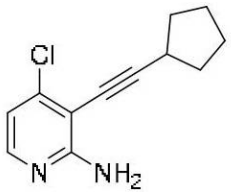
【０４００】

［実施例７３］

４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン

【０４０１】

【化１１６】



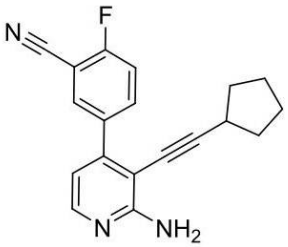
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１１３ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロペンタン（０．０６６７ｇ、０．０８２ｍＬ、０．０５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．０６１ｇ、４７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 2.97 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.97 (dddd, J = 12.1, 7.1, 4.2, 1.4 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.61 - 1.53 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{12}H_{13}ClN_2$Molecular weight 220.7000 found 221.1

５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０４０２】

【化１１７】



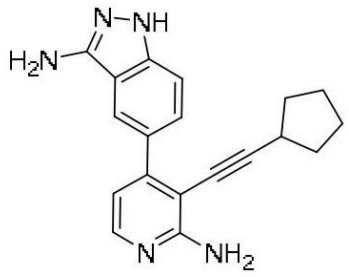
４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．０６１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．０８２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００９ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（０．２７ｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）の混合物に、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、３ｍＬ）を加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１０５ｇ、３５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.87 (tt, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 10.4, 5.2, 3.1 Hz, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 6H).

５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４０３】

【化１１８】



５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０９ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０２８ｇ（２６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 14.3, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 9.8, 7.7, 3.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{19}H_{19}N_5$ Molecular weight 317.396 found 318.3

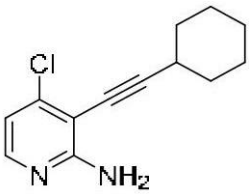
【０４０４】

［実施例７４］

４－クロロ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－２－アミン

【０４０５】

【化１１９】



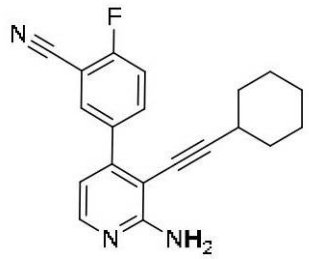
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２０ｇ／０．８５５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００１０ｇ／０．００５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．００３６ｇ／０．００５１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロヘキサン（０．１３２ｇ／１．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．１８１ｇ、７５％）。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d6) δ = 7.85 (d,J=5.8, 1H), 6.68 (d,J=5.3, 1H), 6.33 (s, 2H), 2.76 (tt, J=8.4, 3.9, 1H), 1.84 (ddd,J=13.0, 6.7, 3.2, 2H), 1.70 (ddp,J=10.7, 6.9, 3.8, 3.1, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{13}H_{15}ClN_2$Molecular weight 234.7270 found 235.5.

５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０４０６】

【化１２０】



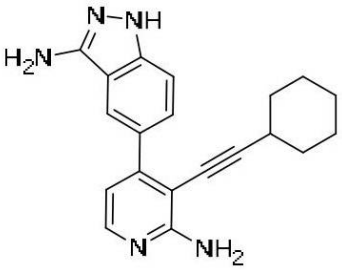
４－クロロ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．２０ｇ、０．８５４ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．０８２３ｇ、１．０２５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５５ｇ、０．０８４５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．９１８ｇ、２．８１８ｍｍｏｌ）の混合物に、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）を加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１９５ｇ、７２％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.42 (dt, J = 8.0, 3.4 Hz, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 3H).

５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４０７】

【化１２１】



次いで５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０３２ｇ（１５％）。

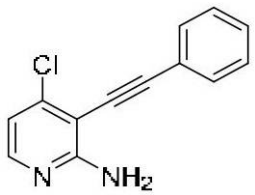
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (ddt, J = 15.4, 10.9, 5.3 Hz, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{20}H_{21}N_5$Molecular weight 331.423 found 332.3.

【０４０８】

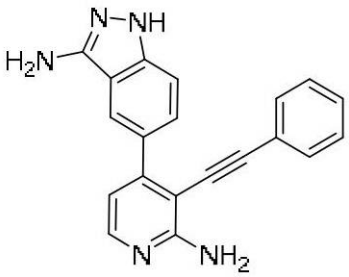
［実施例７５］

４－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－２－アミン

【０４０９】
【化１２２】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２６５ｇ、１．０２３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１９５ｇ、０．１０２３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３６ｇ、０．０５１２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルベンゼン（０．１２５５ｇ、０．１３５ｍＬ、１．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．２２ｇ、９３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{13}H_9ClN_2$Molecular Weight: 228.6790 found 229.5
５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４１０】
【化１２３】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）３ｍＬ中の４－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．２２ｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２８８ｇ、１．１６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．９５１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３２ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。
【０４１１】
次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０５５ｇ（１８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.

3 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{15}N_5$ Molecular Weight: 325.3750 found 326.2

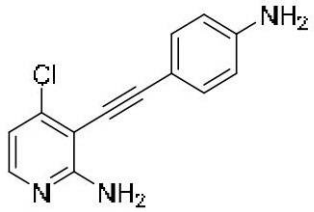
【０４１２】

［実施例７６］

４－クロロ－３－（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０４１３】

【化１２４】

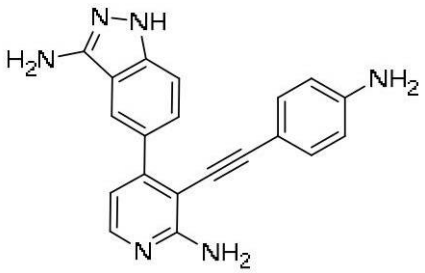


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍＬ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－エチニルアニリン（０．１６６ｇ、０．１４８ｍＬ、１．４１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．０７７ｇ、２７％）。

５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４１４】

【化１２５】

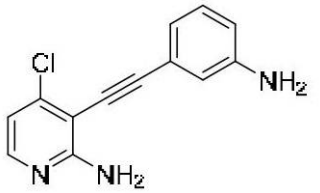


脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）３ｍＬ中の４－クロロ－３－（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．０７７ｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．３５ｇ、１．４１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０７７ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

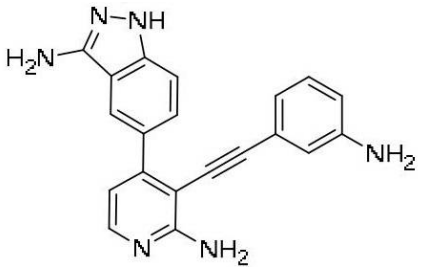
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 8.1, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.57 (s, 2H).

【０４１５】
次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０１２ｇ（１１％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 6.69 - 6.64 (m, 2H), 6.52 - 6.48 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.45 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{16}N_6$ Molecular Weight: 340.3900 found 341.3

【０４１６】
［実施例７７］
４－クロロ－３－（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン
【０４１７】
【化１２６】

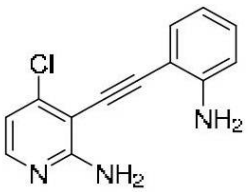


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍＬ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３－エチニルアニリン（０．１６６ｇ、０．１４８ｍＬ、１．４１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．１０３ｇ、３６％）。
５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４１８】
【化１２７】

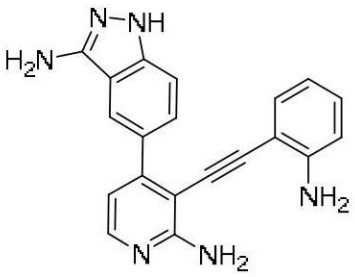


脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）３ｍＬ中の４－クロロ－３－（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．１０３ｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．３５ｇ、１．４１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０７７ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製

して、５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 8.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.70 (dq, J = 4.0, 1.3 Hz, 2H), 6.65 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).
【０４１９】
次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０１０ｇ（１０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 3H), 6.60 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.17 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{16}N_6$ Molecular Weight: 340.3900 found 341.3
【０４２０】
［実施例７８］
４－クロロ－３－（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン
【０４２１】
【化１２８】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－エチニルアニリン（０．１６６ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．０９３ｇ、３２％）。
５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４２２】
【化１２９】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の４－クロロ－３－

（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．０９３ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１１３ｇ、０．４５９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．３７４ｇ、１．１４７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２５ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４２３】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．００８ｇ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{16}N_6$Molecular Weight: 340.3900 found 341.3

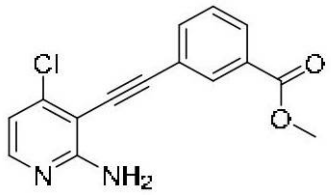
【０４２４】

［実施例７９］

メチル３－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４２５】

【化１３０】

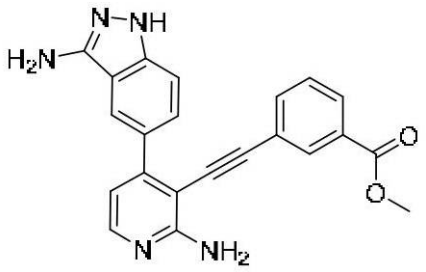


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてメチル３－エチニルベンゾエート（０．２２７ｇ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．０６２ｇ、１８％）

メチル３－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４２６】

【化１３１】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中のメチル３－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート（０．０６２ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．０６４ｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２１１ｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１４ｇ、０．０２１６ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、メチル３－（（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエートを得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 3H), 7.94 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).

【０４２７】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０１７ｇ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). (CH_3 Hidden under 3.3 H_2O signal). LRMS (ESI) m/z $[M]^+$. For $C_{22}H_{17}N_5O_2$ Molecular Weight: 383.4110 found 384.3

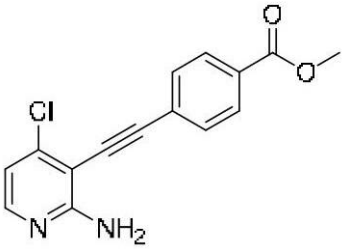
【０４２８】

［実施例８０］

メチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４２９】

【化１３２】



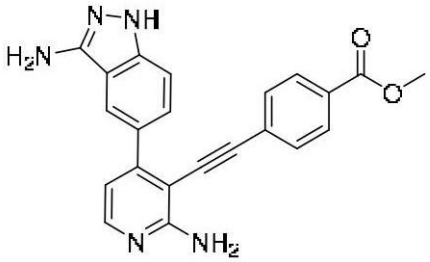
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてメチル４－エチニルベンゾエート（０．２２７ｇ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加え

た。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．１６９ｇ、５０％）。

メチル４－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４３０】

【化１３３】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中のメチル３－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート（０．１６９ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１７５ｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．５７６ｇ、１．７６７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３８ｇ、０．０５８９ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、メチル４－（（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエートを得た。

【０４３１】

次いで得られたメチル４－（（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエートをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０１７ｇ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 20.2, 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).. LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{22}H_{17}N_5O_2$ Molecular Weight: 383.411 found 384.3

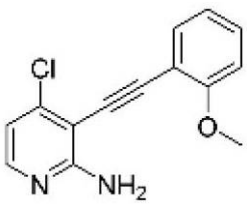
【０４３２】

［実施例８１］

４－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０４３３】

【化１３４】



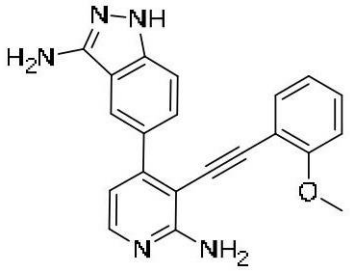
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、

ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニル－２－メトキシベンゼン（０．１８７ｇ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色固体として得た（０．２１５ｇ、７０％）。

５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４３４】

【化１３５】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の４－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．２１５ｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２４７ｇ、０．９９７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．８１４ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５４３ｇ、０．０８３２７ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４３５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０４５ｇ、１５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{21}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 355.4010 found 356.3

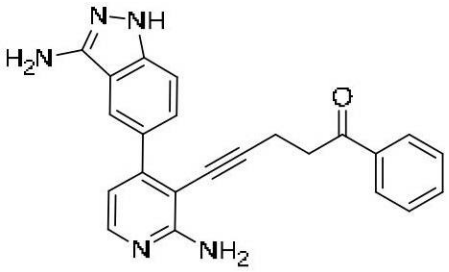
【０４３６】

［実施例８２］

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン

【０４３７】

【化１３６】



５－（２－アミノ－３－ブロモピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－フェニルペンター４－イン－１－オン（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄灰白色固体として得た（０．１３ｇ、７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75 (t, J=12.3 Hz, 2 H), 2.75 (t, J=12.3 Hz, 2 H), 5.41 (br. s., 2 H) 6.25 (br. s., 2 H), 6.63 (d, J=5.71 Hz, 1 H), 7.28 (m, , 2 H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (m, 2H),11.55 (s, 1H), LRMS: $C_{23}H_{19}N_5O$ requires 381.2, found 382.1 (M+H).

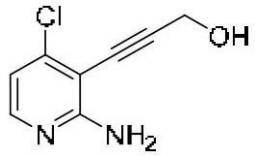
【０４３８】

［実施例８３］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール

【０４３９】

【化１３７】



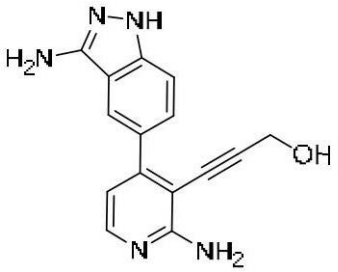
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてプロパギルアルコール（０．０７９５ｇ、０．０８３ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色固体として得た（０．０８７ｇ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2 H). LRMS (ESI) m/z $[M]^+$. For $C_8H_7ClN_2O$ Molecular Weight: 182.6070 found 183.1

３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール

【０４４０】

【化１３８】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール（０．０８７ｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１４１ｇ、０．５７２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．４６５ｇ、１．４２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３１ｇ、０．０４７６ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４４１】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物をクリーム色粉体として得た（０．０６０ｇ、４５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{15}H_{13}N_5O$ Molecular Weight: 279.3030 found 280.1

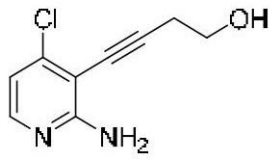
【０４４２】

［実施例８４］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール

【０４４３】

【化１３９】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３－ブチン－１－オール（０．０９９３ｇ、０．１０７ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．１８４ｇ、７９％）。

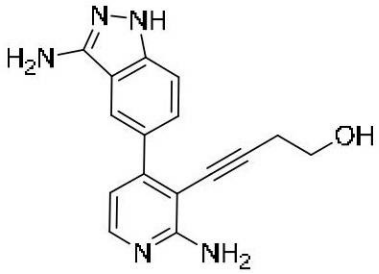
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 6.6, 5.4 Hz, 2H), 2.71

(t, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_9H_9ClN_2O$ Molecular Weight: 196.6340 found 197.1

４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール

【０４４４】

【化１４０】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール（０．１８４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２７８ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．３０３ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６０６ｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（４－ヒドロキシブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 8.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 6.7, 5.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

【０４４５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物をクリーム色粉体として得た（０．０５９ｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{16}H_{15}N_5O$ Molecular Weight: 293.3300 found 294.1

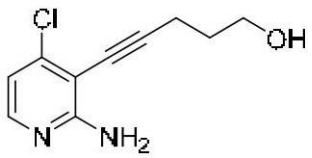
【０４４６】

［実施例８５］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール

【０４４７】

【化１４１】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ／１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８２９ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－

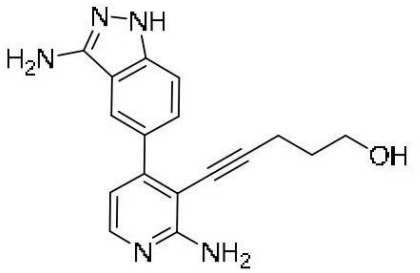
ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－ペンチン－１－オール（０．１１９ｇ、０．１３２ｍＬ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．１９２ｇ、７７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 6.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 6.1, 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{10}H_{11}ClN_2O$ Molecular weight 210.6610 found 211.5.

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンター４－イン－１－オール

【０４４８】

【化１４２】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ペンター４－イン－１－オール（０．１９２ｇ、０．９１４ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２７０９ｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２９７ｇ、０．０４５７ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（０．９５２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（５－ヒドロキシペンター１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１１７ｇ、４３％）を得た。

【０４４９】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０９０ｇ、３２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{17}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 307.3570 found 308.1

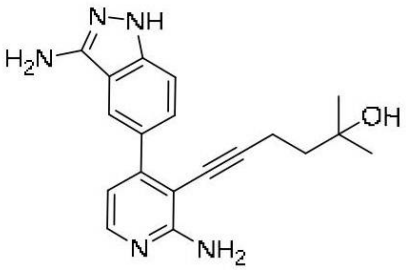
【０４５０】

［実施例８６］

６－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール

【０４５１】

【化１４３】



２～５ｍＬのＢｉｏｔａｇｅ　ＭＷ管に、６－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（１０３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（９．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）およびジオキサン（１．８ｍＬ）を入れた。得られた懸濁液を窒素で５分間パージした後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却した後、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで合わせた有機フラクションを無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（２３ｍｇ）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.54 (s, 6H), 2.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4 and 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.48 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{21}N_5O$ 335.17; Found: 336.25

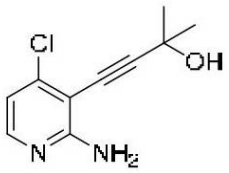
【０４５２】

［実施例８７］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０４５３】

【化１４４】



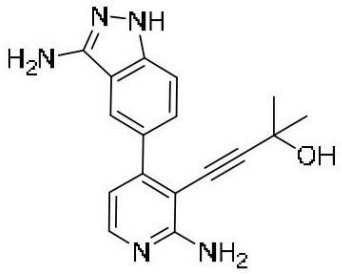
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２６ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００９７ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３５８ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチル－３－ブチン－２－オール（０．１０３ｇ、０．１１９ｍＬ、１．２２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．１７７ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 1.49 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{10}H_{11}ClN_2O$ Molecular Weight: 210.6610 found 221.5

４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０４５４】

【化１４５】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール（０．２４４ｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．３４４ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３８ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．９５２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２３１ｇ、６７％）を得た。

【０４５５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０５４ｇ、１５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{17}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 307.3570 found 308.1

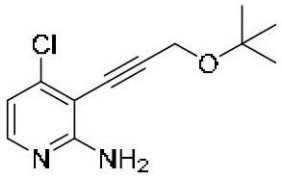
【０４５６】

［実施例８８］

３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン

【０４５７】

【化１４６】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２５ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン（０．２ｍｌ、１．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸

ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１１６ｇ、４９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (s, 9 H) 4.39 (s, 2 H) 6.51 (br. s., 2 H) 6.69 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=5.34 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.91, 40.28, 51.31, 64.79, 77.20, 99.49, 112.76, 115.07, 148.83, 161.65. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 239.0.

５－（２－アミノ－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４５８】

【化１４７】



エタノール０．７ｍｌ中の３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン（０．０２８ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０４５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２３ｍｌ、０．２３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（１２．３ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 (s, 9 H) 4.27 (s, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.17 (br. s., 2 H) 6.62 (d, J= 5.19 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.70, 1.53 Hz, 1 H) 7.95 (m, 2 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.83, 40.27, 51.27, 80.18, 97.07, 99.45, 109.24, 113.28, 121.09, 127.43, 128.32, 134.19, 141.55, 144.83, 147.75, 150.25, 152.16. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{22}ON_5$ = 336.1819 found=336.1816.

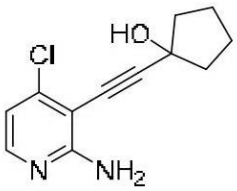
【０４５９】

［実施例８９］

１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール

【０４６０】

【化１４８】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１０５ｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００７９ｇ、０．０４１６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２９ｇ、０．０４１６ｍｍｏｌ）の

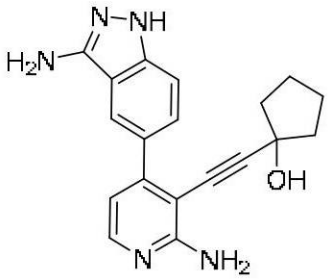
Ｎ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニルシクロペンタン－１－オール（０．０５５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．０８８ｇ、９０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.32 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 1.92 (q, J = 5.6, 4.6 Hz, 4H), 1.81 - 1.62 (m, 4H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{12}H_{13}ClN_2O$ Molecular Weight: 236.6990 found 237.1

１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール

【０４６１】

【化１４９】



１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（０．０８８ｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１１０２ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１２１ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．３６３ｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４６２】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０２２ｇ、１８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 4H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (tq, J = 7.1, 3.8, 2.7 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{19}H_{19}N_5O$ Molecular Weight: 333.3950 found 334.3

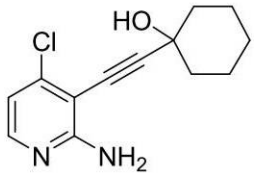
【０４６３】

［実施例９０］

１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール

【０４６４】

【化１５０】



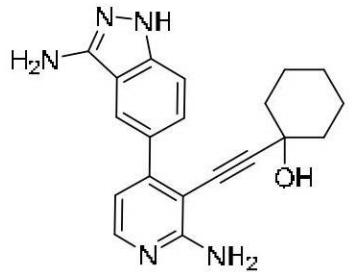
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．４ｇ、１．５７５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１５ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０５５ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニルシクロヘキサン－１－オール（０．２３４ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．２８２ｇ、７１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.53 (d, J = 8.6 Hz, 5H), 1.30 - 1.13 (m, 1H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{13}H_{15}ClN_2O$ Molecular Weight: 250.7260 found 251.1

１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール

【０４６５】

【化１５１】



１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール（０．０８８ｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１１０２ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１２１ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．３６３ｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．３３２ｇ、８８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.44 (td, J = 11.9, 11.4, 3.6 Hz, 3H), 1.26 - 1.07 (m, 3H).

【０４６６】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０７６ｇ、５９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 9.2, 5.0 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 4H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.26 - 1.05 (m, 3H).LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{20}H_{21}N_5O$ Molecular Weight: 347.4220 found 348.1

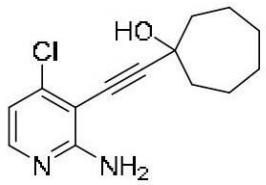
【０４６７】

［実施例９１］

１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール

【０４６８】

【化１５２】



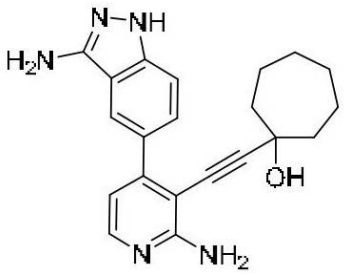
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３８３ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２９ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（．０１０３ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニルシクロヘプタン－１－オール（０．２５０ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．２５１ｇ、６３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 2.00 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 8H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{14}H_{17}ClN_2O$ Molecular Weight: 264.7530 found 265.1

１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール

【０４６９】

【化１５３】



１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール（０．２５１ｇ、０．９４６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．３５

０８ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０８ｇ、０．０４７３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（１．０７９ｇ、３．３１３ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．３３２ｇ、８８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 8.7, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 6H), 1.26 (td, J = 9.3, 8.8, 4.6 Hz, 2H).

【０４７０】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０４９ｇ、１４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 51.1 Hz, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 6H), 1.27 (d, J = 15.3 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{21}H_{23}N_5O$ Molecular Weight: 361.4490 found 362.3

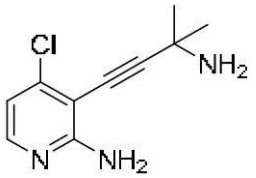
【０４７１】

［実施例９２］

３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン

【０４７２】

【化１５４】

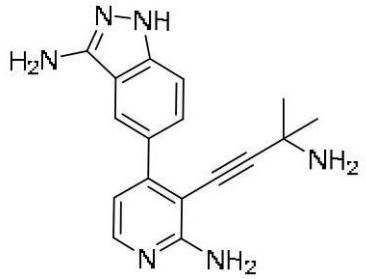


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチルブタ－３－イン－２－アミン（０．１１６ｇ、０．１４７ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物（０．１９４１ｇ、７８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.40 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{10}H_{12}ClN_3$ Molecular Weight: 209.6770 found 210.1

５－（２－アミノ－３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４７３】
【化１５５】



３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２７５ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３２５ｇ、０．０４６４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．９０７ｇ、２．７８４ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１９９ｇ、８８％）を得た。

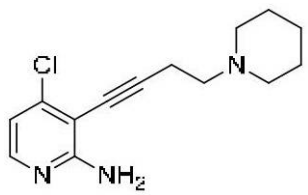
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.8, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

【０４７４】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．１４９ｇ、５４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 4H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H).
LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{17}H_{18}N_6$Molecular Weight: 306.3730 found 307.1

【０４７５】
［実施例９３］
４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【０４７６】
【化１５６】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）ピペリジン（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた

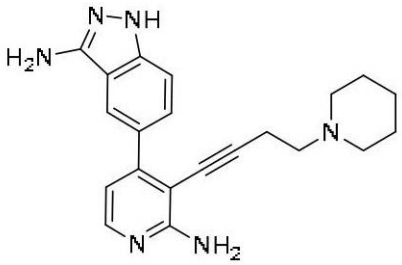
。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．０６３ｇ、４０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, J=5.19 Hz, 2 H) 1.52 (quin, J=5.57 Hz, 4 H) 2.39 (br. s., 4 H) 2.52-2.55 (m, 2 H) 2.64-2.72 (m, 2 H) 6.65 (d, J=5.34 Hz, 3 H) 6.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.07, 24.52, 25.83, 54.08, 57.34, 74.94, 101.20, 102.19, 112.47, 143.22, 148.05, 161.96. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.0.

５－（２－アミノ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４７７】

【化１５７】



エタノール１．７ｍｌ中の４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０７５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．１１５ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（６３．３ｍｇ、３５％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.42 (m, 2 H) 1.42-1.55 (m, 4 H) 2.33 (br. s., 4 H) 2.45 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 2.52-2.59 (m, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 6.42 (s, 2 H) 6.58 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.26 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 7.90 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.09, 25.85, 54.09, 57.40, 60.32, 77.85, 98.27, 100.45, 109.35, 112.97, 114.58, 121.15, 127.48, 128.63, 141.61, 147.12, 150.32, 151.02, 161.73. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found= 361.2132.

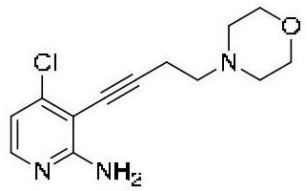
【０４７８】

［実施例９４］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４７９】

【化１５８】



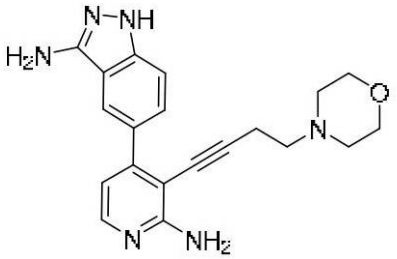
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）モルホリン（１２２）（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３９ｇ、８９％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H) 2.56 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.70 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.59 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.51-6.78 (m, 3 H) 6.84 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.85, 53.45, 57.05, 66.58, 75.05, 101.03, 102.25, 112.61, 143.38, 148.20, 162.01. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 266.0.

５－（２－アミノ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４８０】

【化１５９】



エタノール０．６ｍｌ中の４－クロロ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０２９ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．０４２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２ｍｌ、０．２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２８ｍｇ、７８％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (br. s., 4 H) 2.42-2.48 (m, 2 H) 2.53-2.60 (m, 2 H) 3.55 (t, J=4.39 Hz, 4 H) 5.45 (s, 2 H) 6.43 (s, 2 H) 6.58 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.26 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.49-7.56 (m, 1 H) 7.91 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.98, 53.40, 57.07, 66.53, 71.18, 98.07, 100.43, 109.36, 113.00, 121.15, 123.89, 127.47, 128.60, 141.60, 147.15, 150.33, 152.06, 161.69. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}ON_6$ = 363.1928 found= 363.1925.

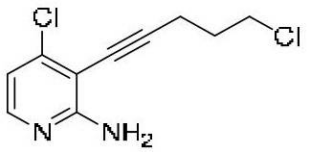
【０４８１】

［実施例９５］

４－クロロ－３－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４８２】

【化１６０】



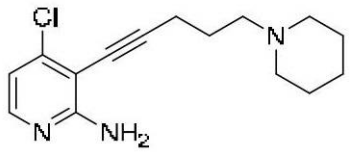
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて５－クロロ－１－ペンチン（０．１ｍｌ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１０２ｇ、７５％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (quin, J=6.70 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 6.48 (br.s., 2 H) 6.67 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=4.83 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.48, 31.37, 44.58, 74.36, 100.42, 102.02, 112.80, 144.48, 148.25, 161.55. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 229.0.

４－クロロ－３－（５－ピペリジノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４８３】

【化１６１】



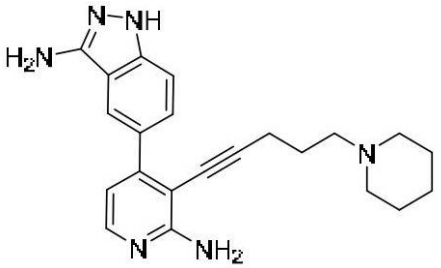
密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（０．１ｇ、９０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 1.48 (quin, J=5.49 Hz, 4 H) 2.03 (quin, J=7.05 Hz, 2 H) 2.31 (br. s., 4 H) 2.36 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=4.61 Hz, 2 H) 6.41 (br. s., 2 H) 6.66 (dd, J=5.49, 2.93 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.88, 25.58, 30.77, 44.24, 54.10, 57.43, 73.76, 101.61, 102.30, 112.19, 143.70, 147.65, 160.95. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 292.1.

５－（２－アミノ－３－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンター１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４８４】

【化１６２】



エタノール１．８ｍｌ中の４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０８７ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．１２２ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（４８ｍｇ、４２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.39-1.49 (m, 4 H) 1.54-1.67 (m, 2 H) 2.18 (br. s., 6 H) 2.39 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 5.43 (br. s., 2 H) 6.10 (br. s., 2 H) 6.59 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.25 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.57, 1.10 Hz, 1 H) 7.91 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.43, 25.65, 45.57, 51.56, 52.49, 54.38, 59.87, 91.29, 100.62, 109.26, 113.36, 114.55, 121.19, 127.55, 128.62, 141.57, 147.05, 150.30, 151.91, 161.11. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{22}H_{27}N_6$ = 375.2292 found= 375.2292.

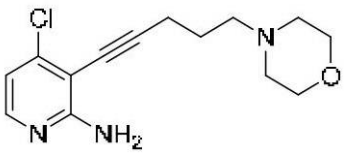
【０４８５】

［実施例９６］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４８６】

【化１６３】

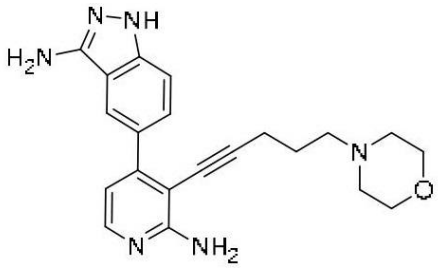


密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（１１５ｍｇ、９０％）。

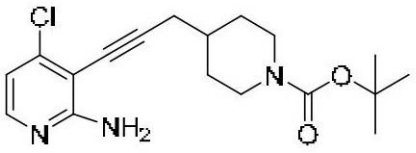
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (quin, J=7.14 Hz, 2 H) 2.35 (br. s., 4 H) 3.41 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.52-2.56 (m, 2 H) 3.57 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.42 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.77, 25.57, 53.95, 57.69, 66.77, 79.36, 100.30, 102.30, 112.82, 144.29, 148.05, 161.50. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 280.1.

５－（２－アミノ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－４－

イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４８７】
【化１６４】



エタノール２．４ｍｌ中の４－クロロ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．８ｍｌ、０．８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を緑色結晶として得た（１０２ｍｇ、６８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (quin, J=7.03 Hz, 2 H) 2.11-2.20 (m, 6 H) 2.40 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.49 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 5.43 (s, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 6.59 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.20-7.29 (m, 1 H) 7.50 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 1 H) 7.90 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.71, 25.43, 53.79, 57.61, 66.72, 76.73, 99.22, 100.67, 109.27, 113.36, 114.54, 121.19, 127.54, 128.62, 141.57, 147.03, 150.31, 151.96, 161.09. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}ON_7$ = 377.1959 found= 377.1959.
【０４８８】
［実施例９７］
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０４８９】
【化１６５】



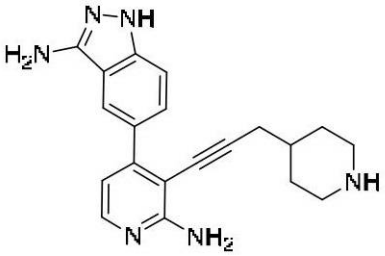
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてｔｅｒｔ－ブチル４－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３ｇ、７７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.28 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H) 1.43-1.45 (m, 1 H) 1.74 (d, J=9.67 Hz, 4 H) 3.96 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 6.4

1 (br. s., 2 H) 6.67 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.62, 28.66, 31.33, 35.35, 36.34, 74.92, 79.02, 100.39, 102.25, 112.84, 144.39, 148.11, 154.42, 161.47. m/z (ESI-MS) [M-tert-butyl]$^+$ 294.0.

５－（２－アミノ－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４９０】

【化１６６】



エタノール０．３ｍｌ中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０１２ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０１８ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１ｍｌ、０．１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させた。粗生成物をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ（５ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を加え、８時間還流させ、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（３．７５ｍｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29-1.41 (m, 2 H) 1.75-1.87 (m, 3 H) 2.51 (d, J=6.71 Hz, 2 H) 2.74-2.83 (m, 2 H) 3.23 (d, J= 12.36 Hz, 2 H) 7.00 (d, J= 6.41 Hz, 1 H) 7.42 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 7.63 (d, J= 1.53 Hz, 1 H) 2.92 (br.s., 1 H) 8.06 (d, J= 6.56 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1H) 8.28-8.38 (m, 1 H) 8.57-8.72 (m, 1H) 11.88 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.29, 28.33, 23.80, 43.40, 77.64, 97.87, 107.50, 109.98, 113.70, 114.24, 122.56, 127.48, 127.53, 141.94, 147.97, 150.26, 151.36, 163.86. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}N_6$ = 347.1979 found=347.1977.

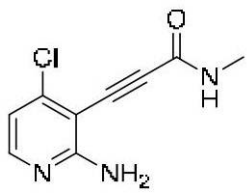
【０４９１】

［実施例９８］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド

【０４９２】

【化１６７】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００６ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．００４ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて

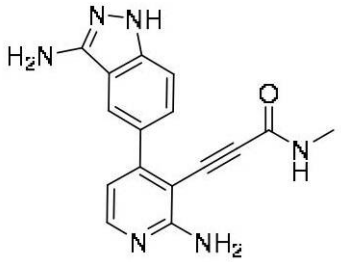
Ｎ－メチルプロピオルアミド（０．０５９ｇ、０．７０８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．０７３ｇ、５９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_9H_8ClN_3O$ Molecular Weight: 209.6330 found 210.5

３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド

【０４９３】

【化１６８】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド（０．０７３ｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１０３５ｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１１４ｇ、０．０１７４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．３４１ｇ、１．０４７ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、３－（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミドを得た。

【０４９４】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０１５ｇ、１４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{16}H_{14}N_6O$ Molecular Weight: 306.3290 found 307.1

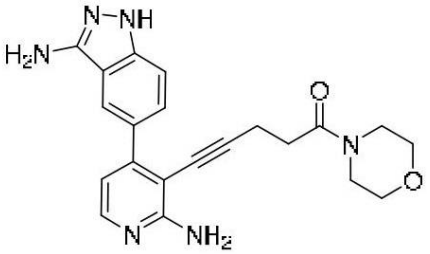
【０４９５】

［実施例９９］

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンター４－イン－１－オン

【０４９６】

【化１６９】



２～５ｍＬのＢｉｏｔａｇｅ　ＭＷ管に、５－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンター４－イン－１－オン（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（１０３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（９．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）およびジオキサン（１．８ｍＬ）を入れた。得られた懸濁液を窒素で５分間パージした後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却した後、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで合わせた有機フラクションを無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（１４ｍｇ）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.12 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4 and 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{22}N_6O_2$ 390.18; Found: 391.20.

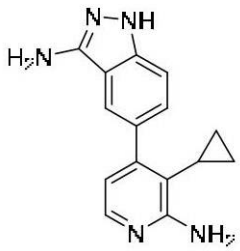
【０４９７】

［実施例１００］

５－（２－アミノ－３－シクロプロピルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４９８】

【化１７０】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、４－クロロ－３－シクロプロピルピリジン－２－アミン（２９．５ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１当量）および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－インダゾール－３－アミン（５９ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（５．７ｍｇ、０．００８７５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．７ｍＬ）中混合物を入れ、アルゴン下で撹拌した後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（０．３５ｍＬ）を加えた。反応物を穏やかなアルゴン流下５０℃に１０分間、次いで１００℃で２４時間加熱した。次いで撹拌した反応混合物を室温に冷却し、水（７ｍＬ）でゆっくり希釈すると固体が沈殿し、これを濾過し、１Ｍ　Na_2CO_3水溶液（１０ｍＬ×３）、水（１０ｍＬ）およびヘキサン（２ｍＬ）で洗浄して、表題化合物をベージュ色固体として得た（２６ｍｇ）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ -0.18 - -0.10 (m, 2H), 0.66 - 0.75 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H).

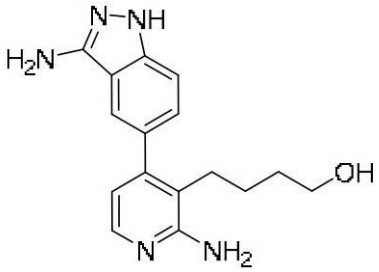
【０４９９】

［実施例１０１］

４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタン－１－オール

【０５００】

【化１７１】



４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール（実施例８４　ＳＵ１５０３）（４２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（１．２ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（２１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、５２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.36 - 1.50 (m, 2H), 1.54 - 1.66 (m, 2H), 2.60 - 2.71 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 5 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{16}H_{19}N_5O$ 297.2 found 298.3 (M+1).

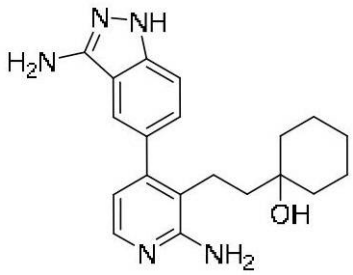
【０５０１】

［実施例１０２］

１－（２－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）シクロヘキサン－１－オール

【０５０２】

【化１７２】



１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール（実施例９０）（９０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（２．７ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（６７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、７１％）。

1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.20 - 1.51 (m, 10H), 1.58 - 1.67 (m, 2H),

2.55 - 2.64 (m, 2H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (brs, 1H), 4 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{20}H_{25}N_5O$ 351.2 found 352.2 (M+1).

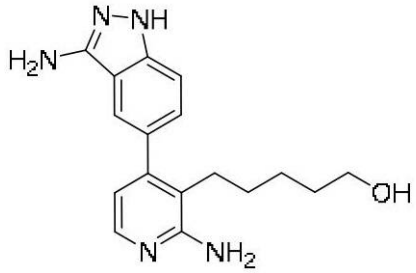
【０５０３】

［実施例１０３］

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタン－１－オール

【０５０４】

【化１７３】



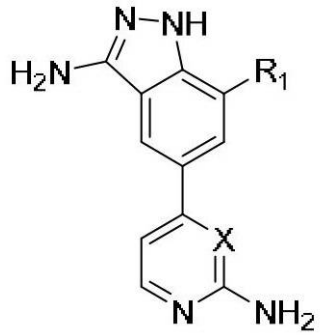
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール（実施例８５）（６８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（１．７ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（３５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（４５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、６５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.19 - 1.29 (m, 2H), 1.31 - 1.41 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{17}H_{21}N_5O$ 311.2 found 312.2 (M+1).

【０５０５】

セクション７　－　式：

【化１７４】

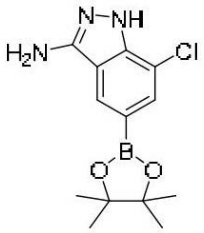


の化合物

７－クロロ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

【０５０６】

【化１７５】



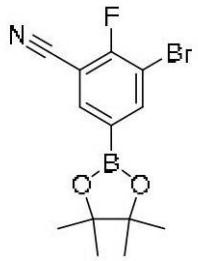
３－クロロ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（０．２２ｍｌ、２．４７ｇ、６．８ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を還流状態で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空下で濾過し、水次いで石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H).

３－ブロモ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリルの調製のための一般的方法

【０５０７】

【化１７６】



ビス（ピナコラト）ジボロン（１．５ｇ、５．９９ｍｍｏｌ、１．２当量）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ジピリジル（６７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．０５当量）および（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）ダイマー（１３２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．０４当量）の無水ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（２０ｍＬ）中室温で１時間撹拌した。次いで３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（１ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＭＴＢＥ（２ｍＬ）中溶液を加え、得られた反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。

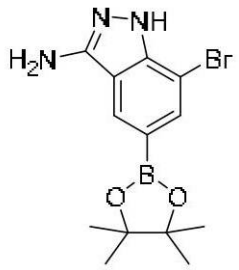
反応物を減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジエチルエーテル：石油エーテル０％から１０％の濃度勾配で溶出）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（１．３ｇ、４．０ｍｍｏｌ、８０％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.32 (s, 12H), 8.05 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H).^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -98.28. LRMS (ESI) m/z [M]$^{+}$ 325.03, 327.03.

７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

【０５０８】

【化１７７】



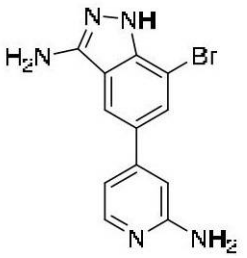
３－ブロモ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（１ｇ、３．１ｍｍｏｌ、１当量）を、ヒドラジン溶液（ＴＨＦ中１Ｍ、６．２ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ、２当量）と共に還流状態下１８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を洗浄し、ＭｅＯＨから結晶化させて、表題生成物を淡茶褐色固体として得た（０．８ｇ、２．３７ｍｍｏｌ、７６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H). LRMS (ESI-MS) m/z [M]$^+$ 337.01 (100%), 339.01 (100%).

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾールの合成のための一般的方法

【０５０９】

【化１７８】



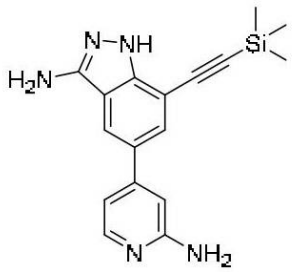
５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（１７６．１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモピリジン（８６．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。エタノール（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら５０℃にした後、K_3PO_4（O_2－フリー、１Ｍ、０．７５ｍＬ）を加えた。撹拌を２４時間続けた。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％、６ＣＶ；０～２％、１ＣＶ；２％、３ＣＶ；２～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色固体として得た（４２ｍｇ、３２％）。

1H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 5.64 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 5.4 & 1.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H),11.93 (br s, 1H); LR-MS ESI 304.02 (100%), 306.02 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{11}N_5Br$ requires 304.0198 found 304.0200.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（ＤＢ１４／７１）。

【０５１０】

【化１７９】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（０．０３０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＴＭＳアセチレン（２８μＬ、０．２ｍｍｏｌ）ならびにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。ＤＭＦ（１．５ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら６０℃にし、１６時間維持した。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色固体として得た（４２ｍｇ、３２％）。

^{1}H (DMSO-d$_6$, 500 MHz) δ 0.28(s, 9H) 5.61 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 11.89 (brs, 1H); LR-MS ESI 322.27 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{20}N_5Si$ requires 322.1488 found 322.1490.

【０５１１】

［実施例１０４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５１２】

【化１８０】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（実施例１）（０．０５０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．０４６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。エタノール（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら９０℃にした後、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（Ｏ$_2$－フリー、１Ｍ、０．６０ｍＬ）を加えた。撹拌を２４時間続けた。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を淡黄色固体として得た（０．０２４ｇ、４２％）。

^{1}H (DMSO-d$_6$, 500 MHz) δ 5.53 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.53 (m, 3H),7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H),

7.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H),11.65 (br s, 1H); LR-MS ESI 302.24 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{15}N_5$ requires 302.1406 found 302.1402.

【０５１３】

［実施例１０５］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５１４】

【化１８１】



３－フルオロフェニルボロン酸（０．０６２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.58 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H); LR-MS ESI 320.20 (100%). LRMS: For $C_{18}H_{14}FN_5$ requires 319.12 found 320.13.

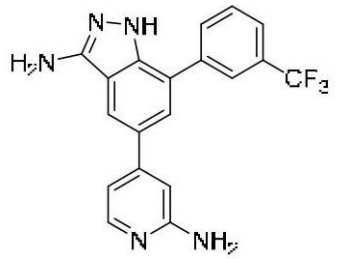
【０５１５】

［実施例１０６］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５１６】

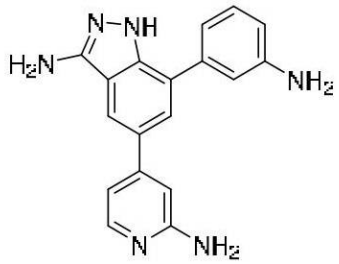
【化１８２】



３－トリフルオロメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２３ｇ、３３％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.60 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 1.3 & 5.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H) 8.08 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 11.80 (br s, 1H); LR-MS ESI 370.18 (100%). LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{15}F_3N_5O$requires 369.12 found 370.13.

【０５１７】
［実施例１０７］
７－（３－アミノフェニル）－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５１８】
【化１８３】

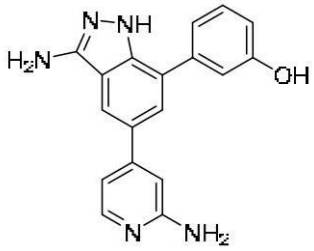


３－アミノフェニルボロン酸（０．０８２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２１ｇ、３５％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.11 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H); LR-MS ESI 317.23 (100%). LRMS : For $C_{18}H_{17}N_6$ requires 316.14 found 317.14
【０５１９】
［実施例１０８］
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール
【０５２０】
【化１８４】

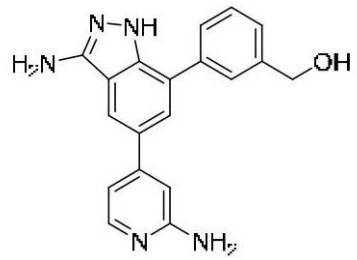


３－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．０３２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１０ｇ、１７％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.51 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.80 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H) 7.49 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 11.59 (br s, 1H); LR-MS ESI 318.15 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{16}N_5O$requires 317.13 found 318.13.
【０５２１】
［実施例１０９］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダ

ゾール－３－アミン
【０５２２】
【化１８５】



３－メトキシフェニルボロン酸（０．０５７ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３２ｇ、５１％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 3.85 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.2 & 7.8 Hz, 1H) 7.24 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H) 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.66 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.21 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 332.14 found 332.15.
【０５２３】
［実施例１１０］
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール
【０５２４】
【化１８６】

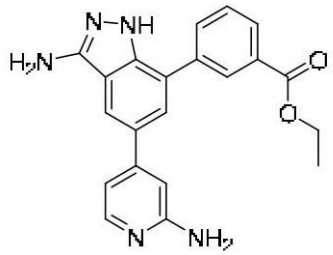


３－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１６ｇ、２５％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 11.61 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.22 (100%). LR MS: For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 331.14 found 332.14.
【０５２５】
［実施例１１１］
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－

イル）ベンズアルデヒド
【０５２６】
【化１８７】

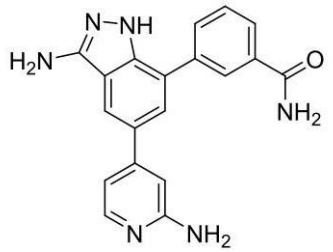


３－ホルミルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２１ｇ、３２％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.51 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H); LRMS：For $C_{19}H_{15}N_5O$requires 329.14 found 330.13.
【０５２７】
［実施例１１２］
エチル３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゾエート
【０５２８】
【化１８８】



（３－（エトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２４ｇ、３４％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.36 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H) , 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H); LR-MS ESI 374.20 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{20}N_5O_2$ requires 373.15 found 374.16.
【０５２９】
［実施例１１３］
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド
【０５３０】

【化１８９】



（３－カルバモイルフェニル）ボロン酸（０．０７５ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、１６％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.57 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.9 & 6.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.11 (m, 3H), 11.73 (br s, 1H); LRMS : For $C_{19}H_{16}N_6O$requires 344.14 found 345.14.

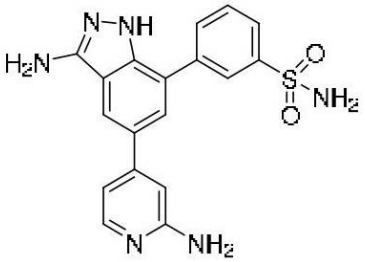
【０５３１】

［実施例１１４］

３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０５３２】

【化１９０】



（３－スルファモイルフェニル）ボロン酸（０．０７６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２３ｇ、２４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.66 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.9 & 6.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.16 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H); LR-MS ESI 381.16 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{17}N_6O_2S$requires 381.1134 found 381.1145.

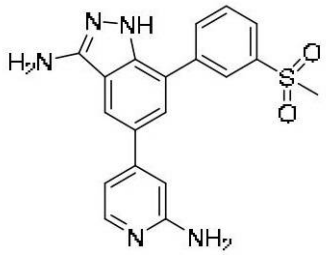
【０５３３】

［実施例１１５］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５３４】

【化１９１】



（３－（メチルスルホニル）フェニル）ボロン酸（０．０７４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３６ｇ、３２％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 3.33 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H) , 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.82 (br s, 1H); LR-MS ESI 380.13 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_6OS$requires 380.1181 found 380.1201.

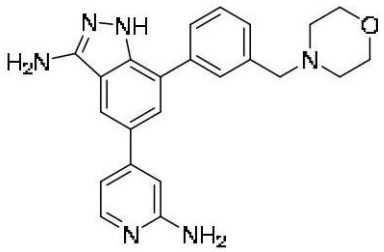
【０５３５】

［実施例１１６］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５３６】

【化１９２】



（３－（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（０．０５１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、３４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 2.40 (m, 4H), 3.57 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 5.88 (s, 1H) 6.78 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H) , 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H) , 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.63 (br s, 1H); LR-MS ESI 401.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{25}N_6O$requires 401.2090 found 401.2096.

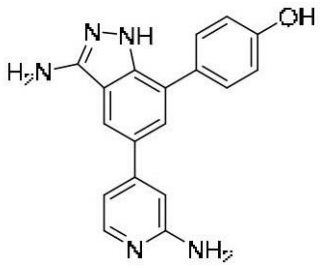
【０５３７】

［実施例１１７］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール

【０５３８】

【化１９３】



４－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．０３２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２１ｇ、３９％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.48 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.77 (s, 1H) 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H) , 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 11.53 (br s, 1H); LR-MS ESI 318.15 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{16}N_5O$requires 317.1355 found 317.1358.

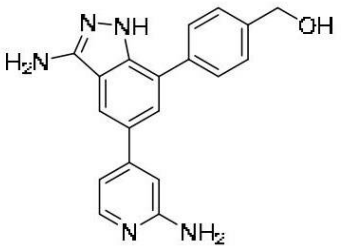
【０５３９】

［実施例１１８］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール

【０５４０】

【化１９４】



３－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１２ｇ、２２％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 4.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.29 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 332.1511 found 332.1523.

【０５４１】

［実施例１１９］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５４２】

【化１９５】



（４－（ジメチルアミノ）フェニル）ボロン酸（０．０６４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１６ｇ、２５％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 2.98 (s, 6H), 5.51 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 11.56 (br s, 1H); LR-MS ESI 345.26 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{21}N_6$ requires 345.1828 found 345.1840.

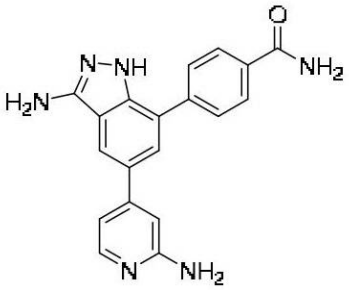
【０５４３】

［実施例１２０］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド

【０５４４】

【化１９６】



（４－カルバモイルフェニル）ボロン酸（０．０６２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１３ｇ、２１％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.58 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H) , 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H); LR-MS ESI 345.17 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{17}N_6O$requires 345.1464 found 345.1466.

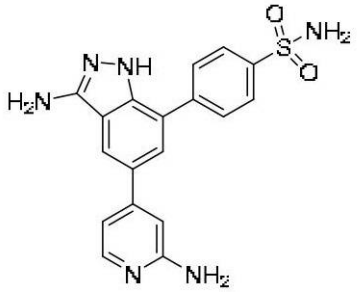
【０５４５】

［実施例１２１］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド

【０５４６】

【化１９７】



（４－スルファモイルフェニル）ボロン酸（０．０７６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、１３％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.60 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.95 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 11.77 (br s, 1H); LR-MS ESI 381.30 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{17}N_6O_2S$requires 381.1134 found 381.1145.

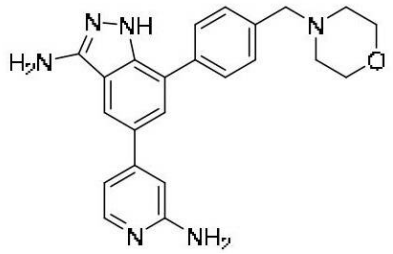
【０５４７】

［実施例１２２］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５４８】

【化１９８】



（４－（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（０．０５１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２０ｇ、２１％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 2.41 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.80 (s, 1H) 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H) , 7.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.63 (br s, 1H); LR-MS ESI 401.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{25}N_6O$requires 401.2090 found 401.2096.

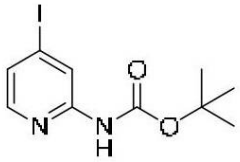
【０５４９】

［実施例１２３］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０５５０】

【化１９９】



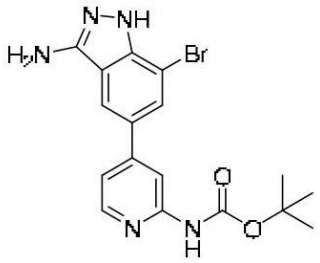
４－ヨードピリジン－２－アミン（２．７ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下ＤＭＡＰ（１．７９ｇ、１４．７２ｍｍｏｌ）続いてBoc_2O（２．８１２ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで反応物を冷却し、水２０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（２．９４ｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): $C_{10}H_{13}IN_2O_2$Molecular Weight: 320.1305 found 321.0

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０５５１】

【化２００】



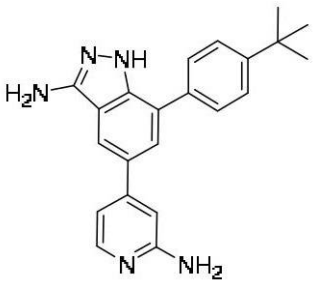
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（１．３ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（３．５５６ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１．２８ｇ、３．８１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．１４３ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を薄茶褐色固体として得た（１．０５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{18}BrN_5O_2$Molecular Weight: 404.2680 found 404.0, 405.0.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５５２】

【化２０１】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．０９５ｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニルボロン酸（０．０５０ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸ナトリウム（０．０７５ｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）およびジクロロ［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８２ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＴＢＡＦで処理して脱保護化し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の化合物を黄色粉体として得た（０．０１２ｇ、１１％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{23}N_5$ Molecular weight 357.4610 found 358.2.

【０５５３】

［実施例１２４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５５４】

【化２０２】



２－クロロフェニルボロン酸（０．０６０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２８ｇ、２５％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.50 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 11.43 (br s, 1H); LR-MS ESI 336.22 (100%), 338.22 (35%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{15}ClN_5$ requires 336.1016 found 336.1032.

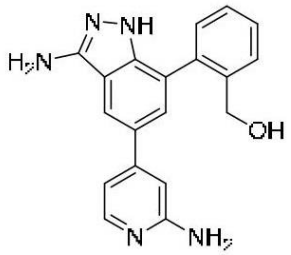
【０５５５】

［実施例１２５］

２－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール

【０５５６】

【化２０３】



２－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、１４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.08 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 11.61 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 332.1511 found 332.1523.

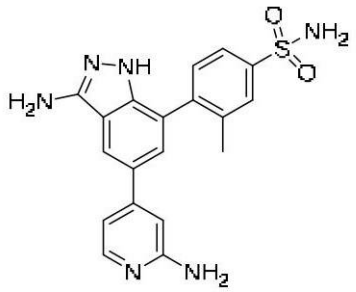
【０５５７】

［実施例１２６］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルベンゼンスルホンアミド

【０５５８】

【化２０４】



（２－メチル－４－スルファモイルフェニル）ボロン酸（０．０７４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２４ｇ、１６％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.52 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 11.44 (br s, 1H); LR-MS ESI 395.26 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{19}N_6O_2S$requires 395.1290 found 395.1290.

【０５５９】

［実施例１２７］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５６０】

【化２０５】



ピリジン－３－イルボロン酸（０．０４６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３１ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.59 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 11.81 (br s, 1H); LR-MS ESI 303.10 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{15}N_6$ requires 303.1358 found 303.1346.

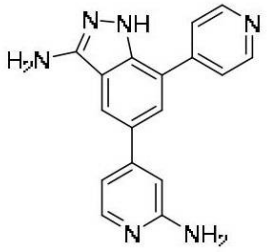
【０５６１】

［実施例１２８］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５６２】

【化２０６】



ピリジン－４－イルボロン酸（０．０７５ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１０ｇ、１１％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.63 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 4.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 11.82 (br s, 1H); LR-MS ESI 303.10 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{15}N_6$ requires 303.1358 found 303.1346.

【０５６３】

［実施例１２９］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フラン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５６４】

【化２０７】



フラン－３－イルボロン酸（０．０５６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２２ｇ、２５％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.58 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.6 & 5.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.48 (br s, 1H); LR-MS ESI 292.20 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{14}N_5O$requires 292.1198 found 292.1203.

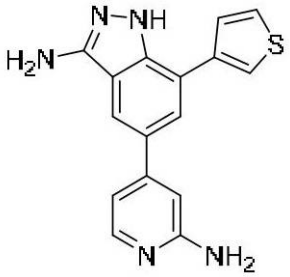
【０５６５】

［実施例１３０］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５６６】

【化２０８】



チオフェン－３－イルボロン酸（０．０５８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０４２ｇ、４８％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.57 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.6 (br s, 1H); LR-MS ESI 308.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{14}N_5S$requires 308.0970 found 308.0972.

【０５６７】

［実施例１３１］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５６８】

【化２０９】



チオフェン－２－イルボロン酸（０．０５８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。ＨＬＰＣ精製（一般的実験セクションを参照のこと）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３１ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 7.25 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.89 (s, 2H), 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.95 (br s, 1H), 13.23 (br s, 1H); LR-MS ESI 308.27 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{14}N_5S$requires 308.0970 found 308.0972.

【０５６９】

［実施例１３２］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チアゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５７０】

【化２１０】



チアゾール－５－イルボロン酸（０．０４９ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３４ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.72 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 11.81 (br s, 1H); LR-MS ESI 309.21 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{13}N_6S$requires 309.0922 found 309.0972.

【０５７１】

［実施例１３３］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５７２】

【化２１１】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１）（５２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）、カリウムトリフルオロ（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ボレート（５２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（７．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．８ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで１Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．６ｍＬ、１ｍｍｏｌ、３当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１５時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）および１Ｍ　K_2CO_3水溶液（１ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２７ｍｇ）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.57 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

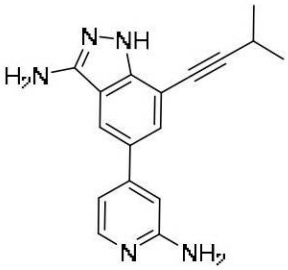
【０５７３】

［実施例１３４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５７４】

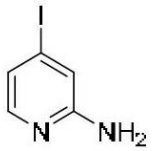
【化２１２】



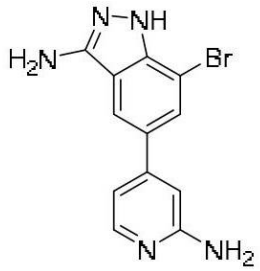
密封管中、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０００８ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン：トリエチルアミン（１：４）０．２７ｍｌ中溶液を脱気し、続いて３－メチルブタ－１－イン（０．０１３ｍｌ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（１５ｍｇ、５７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 2.90 (spt, J=6.86 Hz, 1 H) 7.20-7.25 (m, 2 H) 7.63 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.89 (br. s., 2 H) 8.00 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 12.08 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{17}H_{28}N_5$ = 292.1484 found=292.1551.

【０５７５】
［実施例１３５］
４－ヨードピリジン－２－アミン
【０５７６】
【化２１３】

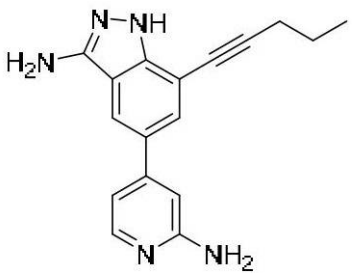


磁気撹拌子を装着し密封した２５ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１．５ｇ、６．７２ｍｍｏｌ、１当量）をジオキサン２ｍＬに溶解した。水酸化アンモニウム溶液（H_2O中２８％）１０ｍＬを加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１１０℃で４時間加熱した。
冷却した後、反応物を真空下で濾過し、水および石油エーテルで３回洗浄して、表題化合物の白色結晶を得た（１．２５ｇ、５．７１２ｍｍｏｌ、８５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J=5.34 Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H) 6.81 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1 H), 6.07 (s, 2 H) ppm.
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５７７】
【化２１４】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨードピリジン－２－アミン（１１８．３４ｍｇ、０．５３７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（５２４．８９ｇ、１．６１１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３７．６９ｍｇ、０．０５３７ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（１３８．８２ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ、８５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.86 - 6.76 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 5.64 (br. s., 2 H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{10}BrN_5$ Molecular Weight: 304.15 found 304.1, 306.1, 307.0 (M+H).
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５７８】

【化２１５】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１３０ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（１６．２６ｍｇ、０．０８５４ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３１．２４ｍｇ、０．０４２７ｍｍｏｌ、０．１当量）および１－ペンチン（４３．６３ｍｇ、０．０６３ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％および１０％ＭｅＯＨ）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１１１．９６ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 2.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71 (sextet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (br. s, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm. LRMS: For $C_{17}H_{17}N_5$ requires 291.3 found 292.1 (M+H).

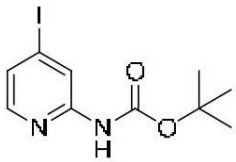
【０５７９】

［実施例１３６］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０５８０】

【化２１６】



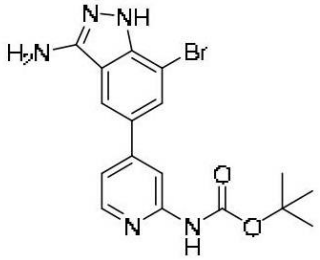
４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下ＤＭＡＰ（６６６．１３ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、続いてBoc_2O（１．０４ｇ、４．７７ｍｍｏｌ、１．０５当量）を加えた。得られた反応混合物を８０℃で終夜撹拌した。

次いで反応物を冷却し、水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（１．１６２ｇ、３．６３２ｍｍｏｌ、８０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): $C_{10}H_{13}IN_2O_2$ Molecular Weight: 320.1305 found 321.0 (M+H).

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０５８１】
【化２１７】



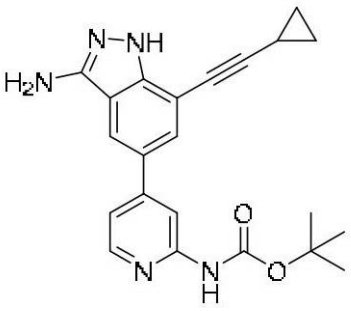
７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１．３５３ｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（１．３ｇ、３．６４ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３．５５７ｇ、１０．９２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２５５．４９ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で終夜撹拌した。

冷却した後、反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た（９４１．７８ｍｇ、２．３２９ｍｍｏｌ、６４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{18}BrN_5O_2$ Molecular Weight: 404.2680 found 404.0, 405.0 (M+H).

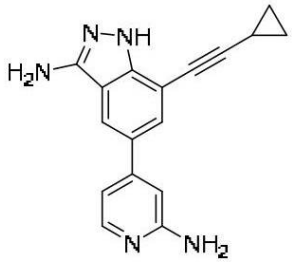
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０５８２】
【化２１８】

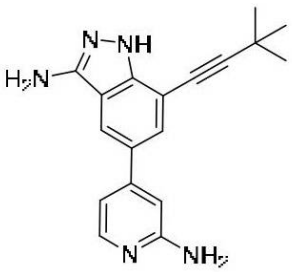


ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２３０ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１．６３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ、０．２当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（４１．５６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ、０．１当量）およびエチニルシクロプロパン（５６．３８ｍｇ、０．０７２ｍＬ、０．８５３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラム

クロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（８８．４８ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、４０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (br. s., 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.62 (br. s., 2 H), 1.65 - 1.59 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 0.94 - 0.90 (m, 4 H) ppm.
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１６７４
【０５８３】
【化２１９】



トリフルオロ酢酸（２３３．７４ｍｇ、０．１５７ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ、２０当量）を、０℃でｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に加えた。次いで反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を黄色固体として得た（４１．５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{15}N_5$ Molecular Weight: 289.34 found 290.1 (M+H).
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５８４】
【化２２０】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１）（５２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（７５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、０．４ｍｍｏｌ、２当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（７．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．８ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．６ｍＬ、１

．２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１１時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（１００ｍＬ）に希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、１％トリエチルアミンを含むＡｃＯＥｔ中２～８％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（４６ｍｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 5.57 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.07 (m, 1H), 11.76 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{18}H_{19}N_5$ 305.1640; Found: LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{19}N_5$ Molecular weight 305.3850 found 306.3.

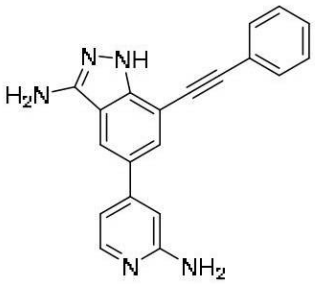
【０５８５】

［実施例１３８］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５８６】

【化２２１】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（０．０３０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、フェニルアセチレン（３７μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）ならびにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。ＤＭＦ（１．５ｍＬ）およびNEt_3（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら６０℃にし、１６時間維持した。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.63 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 12.06 (br s, 1H); LR-MS ESI 326.33 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{16}N_5$ requires 326.1406 found 326.1406.

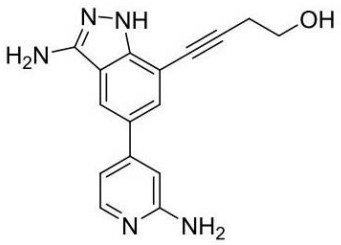
【０５８７】

［実施例１３９］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ブタ－３－イン－１－オール

【０５８８】

【化２２２】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（０．０３０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ブタ－３－イン－１－オール（３１μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）ならびに$Pd(PPh_3)_4$（０．０１２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。ＤＭＦ（１．５ｍＬ）およびNEt_3（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら６０℃にし、１６時間維持した。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１３ｇ、４４％）。

^1H (DMSO-d_6, 500 MHz) 3.65 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.78 (br s, 1H); LR-MS ESI 294.27 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{16}N_5O$ requires 294.1355 found 294.1355.

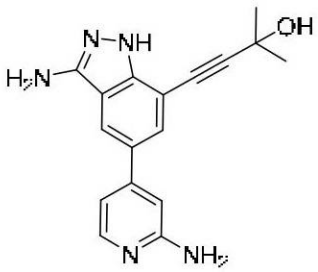
【０５８９】

［実施例１４０］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０５９０】

【化２２３】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、２－メチルブタ－３－イン－２－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、［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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、３７％）。

^1H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.54 (s, 6H), 5.42 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 7.50 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.76 (s, 1H). LRMS: Calculated for C_{17}

$H_{17}N_5O$ 307.14; Found: 308.20.

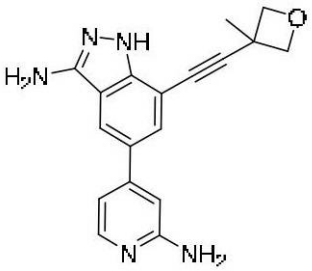
【０５９１】

［実施例１４１］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９２】

【化２２４】



密封管中、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００１４ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）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）触媒（０．００５ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン：トリエチルアミン（１：４）０．４５ｍｌ中溶液を脱気し、続いて３－エチニル－３－メチルオキセタン（０．０２ｍｌ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（３２ｍｇ、６６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 3 H) 4.46 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 4.89 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 7.21-7.24 (m, 2 H) 7.68-7.72 (m, 1 H) 7.92 (br. s., 2 H) 8.01 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 8.32 (m, 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{18}H_{18}ON_5$ = 320.1433 found=320.1505.

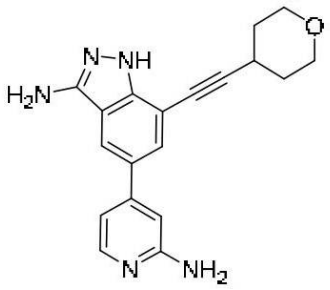
【０５９３】

［実施例１４２］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９４】

【化２２５】



密封管中、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００１４ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）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）触媒（０．００５ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン：トリエチルアミン（１：４）０．４５ｍｌ中溶液を脱気し、続いて４－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．０２ｍｌ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で

抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（４１．８ｍｇ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67-1.78 (m, 2 H) 1.86-1.94 (m, 2 H) 2.98 (tt, J=8.90, 4.28 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=11.53, 9.12, 2.64 Hz, 2 H) 3.86 (dt, J=11.75, 4.23 Hz, 2 H) 7.19-7.25 (m, 2 H) 7.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.93 (br. s., 2 H) 8.00 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.30 Hz, 1 H) 12.12 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{20}ON_5$ = 334.1590 found=334.1655.

【０５９５】

［実施例１４３］

５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９６】

【化２２６】



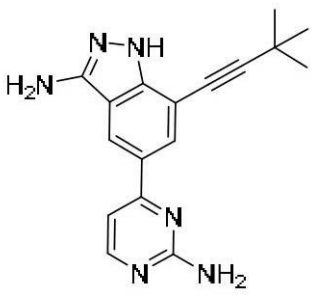
４－ヨードピリミジン－２－アミン（０．３ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５５８ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０９７ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の化合物を暗茶褐色固体として得た（０．０７ｇ、１７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.69 (s, 2H). LRMS: Calculated for $C_{11}H_9BrN_6$ 304.01; Found: 307.0; 305.0 (M+H)

５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９７】

【化２２７】



５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－ア

ミン（０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０１７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を茶褐色固体として得た（０．０１３ｇ、２６％）。ＮＭＲ
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).
LRMS: Calculated for $C_{17}H_{18}N_6$306.16; Found 307.16 (M+H)

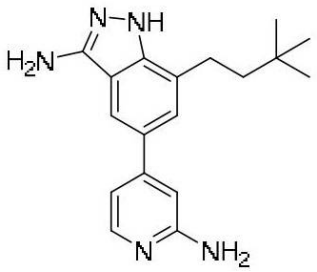
【０５９８】

［実施例１４４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９９】

【化２２８】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１３７）（３０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０．４２ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で終夜撹拌した。

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～８０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物（１５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、５０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.56 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 2.81 - 2.73 (m, 2 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H) ppm. LRMS: For $C_{18}H_{23}N_5$requires 309.41 found 310.3 (M+H).

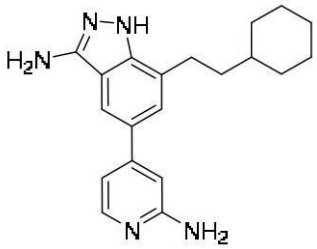
【０６００】

［実施例１４５］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１６７２

【０６０１】

【化２２９】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロヘキシルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（１．０ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、７７％）。

1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 0.64 - 0.77 (m, 2H), 1.00 - 1.57 (m, 11H), 2.48 - 2.56 (m, 2H), 6.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (app s, 1H), 7.78 (app s, 1H), 5 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{20}H_{25}N_5$ 335.2 found 336.2 (M+1).

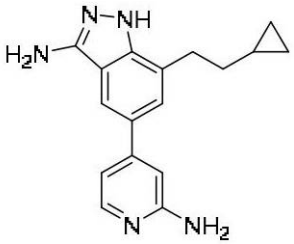
【０６０２】

［実施例１４６］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロプロピルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６０３】

【化２３０】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１３６）（３０ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０．９６ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で終夜撹拌した。

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、標的化合物（１２．９９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、４３％）を得た。

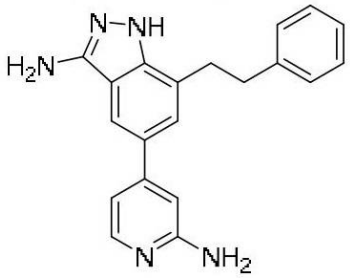
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 1H), 0.45 - 0.40 (m, 2H), 0.09 - 0.06 (m, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{19}N_5$ Molecular Weight: 293.37 found 294.1 (M+H).

【０６０４】

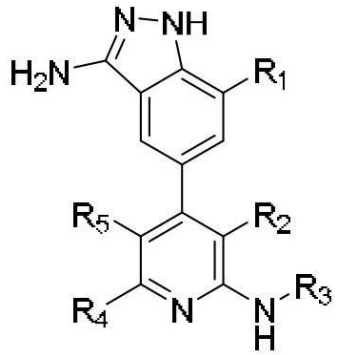
［実施例１４７］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェネチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

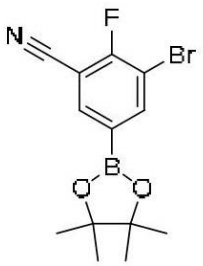
【０６０５】
【化２３１】



Ｐｄ／Ｃ５％（１０ｍｇ、１０％）を、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で１８時間撹拌した。Ｐｄ／Ｃをセライトに通して濾別した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、６９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.01 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 2H), 3.13 (dd, J = 10.1, 6.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 3H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{19}N_5$requires 329.41 found 330.1 (M+H).
【０６０６】
セクション８　－　式：
【化２３２】



式中、R_2、R_4およびR_5はＨ、ＦまたはＮH_2である。
の化合物
３－ブロモ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリルの調製のための一般的方法
【０６０７】
【化２３３】



原液の調製：［Ｉｒ（ＯＭｅ）ｃｏｄ］$_2$（［（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）ダイマー］）（１０４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｐｙ

（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’ジピリジル）（８４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）およびＢ$_2$ｐｉｎ$_2$（ビス（ピナコラト）ジボロン）（２６４４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）をメスフラスコ中で混合し、ＭＴＢＥ（ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）で２５ｍｌになるまで希釈した。

【０６０８】

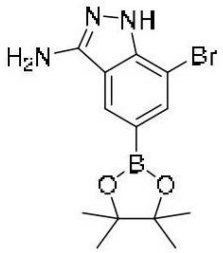
原液（触媒ローディング＝３ｍｏｌ％、１．０ｍｍｏｌのＢ$_2$ｐｉｎ$_2$）２．５ｍｌを、マイクロ波バイアル中窒素下で３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）に加えた。次いで反応物を脱気し、密封し、８０℃に終夜加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル／石油エーテル（６０～８０％）０～５０％の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た２．５４ｇ、７８％。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.15 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H).^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d$_6$) δ -98. 28. LRMS (ESI) m/z [M]$^+$ 325.03, 327.03.

７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

【０６０９】

【化２３４】



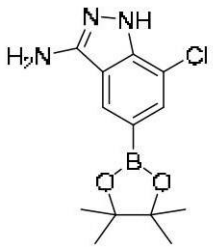
３－ブロモ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（２．０ｇ、６．０ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（２２ｍｌ、３４０ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を還流状態で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空下で濾過し、水次いで石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（１．５１ｇ、７３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H). LRMS (ESI-MS) m/z [M]$^+$ 337.01 (100%), 339.01 (100%).

７－クロロ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

【０６１０】

【化２３５】



３－クロロ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）のエタノール（

２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（０．２２ｍｌ、２．４７ｇ、６．８ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を還流状態で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空下で濾過し、水次いで石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H).

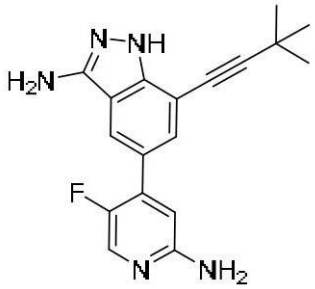
【０６１１】

［実施例１４８］

５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１２】

【化２３６】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（３６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（４．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．１ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．３６ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１２時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）に希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ＨＰＬＣにより精製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.35 (s, 9H), 6.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H). NH_2 peaks not observed. ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -74.10 (s, 3F), -148.76 (bs, 1F) HRMS: LRMS: Calculated for $C_{18}H_{18}FN_5$ 323.15; Found: 324.2 $[M+H]^+$

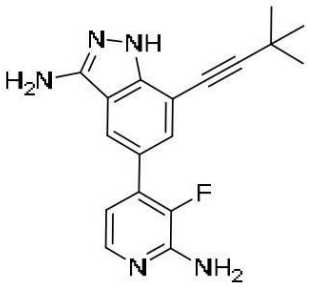
【０６１３】

［実施例１４９］

５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１４】

【化２３７】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（３６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（４．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．１ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．３６ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１２時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）に希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中２～５％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（１６ｍｇ、１７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.35 (s, 9H), 5.61 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 6.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{18}H_{18}FN_5$ 323.15; Found: 324.3 $[M+H]^+$

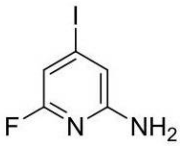
【０６１５】

［実施例１５０］

６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６１６】

【化２３８】



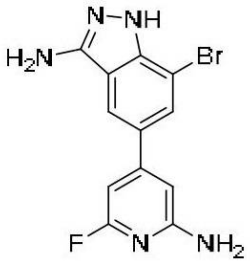
２，６－ジフルオロ－４－ヨードピリジン（１．１５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ、H_2O中２８％）を加えた。次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、マイクロ波照射により８０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を透明油状物として得た（０．９０ｇ、７９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H).

５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１７】

【化２３９】



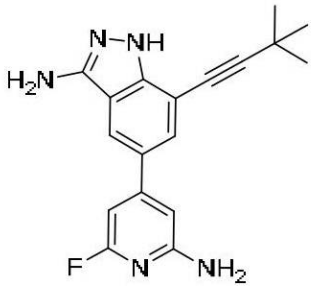
６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．２３ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５１１ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．４４ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を薄茶褐色固体として得た（０．３１ｇ、７６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.66 (s, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_9FBrN_5$ Molecular weight 322.1414 found 323.0, 324.0.

５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１８】

【化２４０】



５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３１ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下触媒としてヨウ化銅（０．１８ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）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）（０．０６７ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）ならびに３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．９４６ｇ、０．１４２ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いて分取ＨＰＬＣを行って、標的化合物をクリーム色粉体として得た（０．０６５ｇ、２１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.1 Hz, 1

H), 6.33 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 1.37 (s, 9H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -71.84. LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{18}FN_5$ Molecular weight 323.3754 found 324.2.

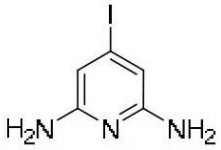
【０６１９】

［実施例１５１］

４－ヨードピリジン－２，６－ジアミン

【０６２０】

【化２４１】



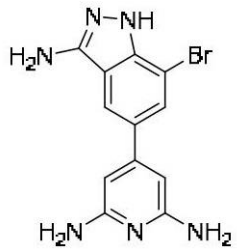
２，６－ジフルオロ－４－ヨードピリジン（０．５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ　H_2O中２８％）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、マイクロ波照射により１３０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を透明油状物として得た（０．４ｇ、８３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.01 (s, 2H), 5.56 (s, 4H). LRMS (ESI +ve): For $C_5H_6IN_3$ Molecular Weight: 234.9606 found 326.0

４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

【０６２１】

【化２４２】

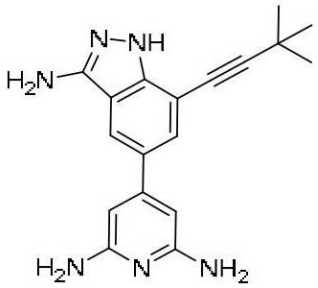


４－ヨードピリジン－２，６－ジアミン（０．４ｇ、１．７０２４ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．６６４ｇ、５．１０７２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．６９ｇ、２．０４３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０６０ｇ、０．０８５１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル－ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨから溶出するＢｉｏｔａｇｅからのフラッシュカラムクロマトグラフィーＮＨシリカカートリッジにより精製して、所望の化合物を灰色固体として得た（０．４８７ｇ、９０％）。

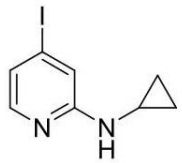
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.24 (s, 4H).LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{11}BrN_6$Molecular Weight: 318.00229 found 319.0, 320.0

４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

【０６２２】
【化２４３】

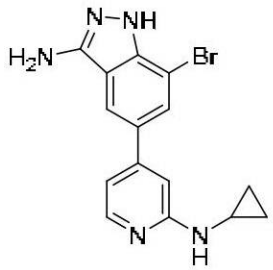


４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン（０．４８７ｇ、１．５３１ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．１０７５ｇ、０．１５３１ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．１５０９ｇ、０．１００ｍＬ、１．８３７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル－ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を灰色がかった茶褐色固体として得た（０．２７４ｇ、５６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.41 (s, 4H), 1.36 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{20}N_6$Molecular weight 320.4000 found 321.2.
【０６２３】
［実施例１５３］
Ｎ－シクロプロピル－４－ヨードピリジン－２－アミン
【０６２４】
【化２４４】



２－フルオロ－４－ヨードピリジン（０．４５ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、シクロプロピルアミン（０．２８ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、１３０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た（０．２ｇ、３８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.47 (dq, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 0.69 (td, J = 6.7, 4.5 Hz, 2H), 0.43 - 0.38 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_8H_9IN_2$Molecular Weight: 260.0785 found 261.1
７－ブロモ－５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０６２５】

【化２４５】



Ｎ－シクロプロピル－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．２ｇ、０．７６９ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７５１ｇ、２．３０７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．３１２ｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０５４ｇ、０．０７６９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．０３２ｇ、１２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.60 (tq, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 0.75 (td, J = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{14}BrN_5$Molecular Weight: 344.2160 found 344.0, 345.0

５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６２６】

【化２４６】



７－ブロモ－５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３２ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０６８ｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０３５ｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０９１２ｇ、０．１３５ｍＬ、１．１１０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０１２ｇ、４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7) δ 13.59 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz,

1H), 7.71 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 1.79 (s, 9H), 1.38 (dt, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 1.09 (dt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5$ Molecular Weight: 345.4500 found 346.2.

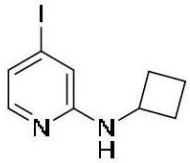
【０６２７】

［実施例１５４］

Ｎ－シクロブチル－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６２８】

【化２４７】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）を、ジオキサン１ｍＬに溶解した。次いでシクロブチルアミン（２５５．１６ｍｇ、０．３ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ、４当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１５０℃で４時間加熱した。

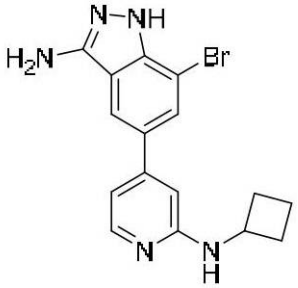
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１７０．７ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、７０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 2H), 4.21 (sxt, J = 7.78 Hz, 1H), 2.24 (dtt, J = 13.6, 5.1, 5.1, 2.8, 2.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) ppm.

７－ブロモ－５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６２９】

【化２４８】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２３０．５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－シクロブチル－４－ヨードピリジン－２－アミン（１７０．７ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（６０６．０２ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（４３．５２ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６３０】

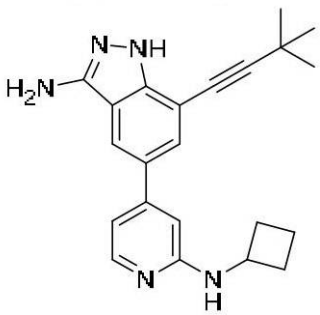
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（１８５ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ、８３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br. s., 1 H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.73 - 7.72 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 5.42, 1.45 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 7.48 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.64 (br. s., 2 H), 4.33 (sxt, J = 7.84 Hz, 1 H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2 H), 1.73 - 1.63 (m, 2H) ppm.

５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６３１】

【化２４９】



７－ブロモ－５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１８５ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（１９．５７ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３７．６１ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（６３．３３ｍｇ、０．９４９ｍＬ、０．７７１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から９０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１２９．３ｍｇ、０．３５９ｍｍｏｌ、７０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.81 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.59 (br. s, 2H), 4.34 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.32 (qd, J = 7.8, 5.3 Hz, 2H), 1.89 (pd, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5$ requires 359.48 found 360.3 (M+H).

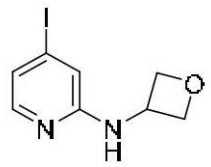
【０６３２】

［実施例１５５］

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０６３３】

【化２５０】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

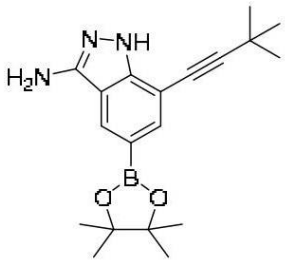
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１１０．５７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、４５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

【０６３４】

【化２５１】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブター１－イン（１．４６ｍＬ、１７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に１時間２０分加熱した。

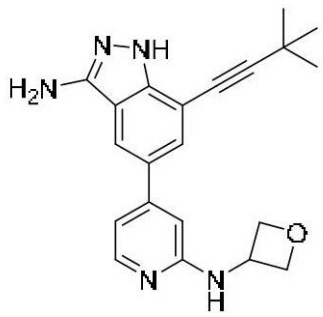
得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（最初のカラム：石油エーテル６０～８０％／ＥｔＯＡｃ６：４、２番目のカラム：ＤＣＭ、２％ＭｅＯＨ）により精製して、生成物を暗緑色固体として得た（０．６５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.34 (s, 12H), 1.37 (s, 9H), 5.10 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 11.03 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 339.2 found 340.1 (M+1).

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６３５】

【化２５２】



７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１４９．２７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル

）ピリジン－２－アミン（１１０．５７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３９０．９８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２８．０７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６３６】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（７３．７３ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ、５１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.96 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5O$ requires 361.45 found 362.3 (M+H).

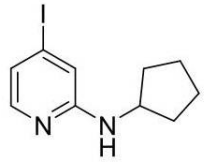
【０６３７】

［実施例１５６］

Ｎ－シクロペンチル－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６３８】

【化２５３】

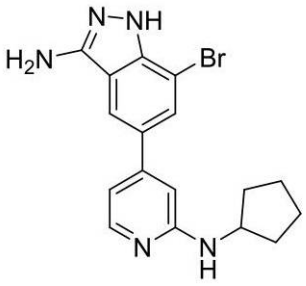


２－フルオロ－４－ヨードピリジン（０．４５ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、シクロペンチルアミン（０．１８９ｇ、０．２２ｍＬ、２．２２ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、１３０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た（０．１７８ｇ、３４％）。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋ｖｅ）：$C_{10}H_{13}IN_2$として分子量：２８８．１３２５、実測値２８９．１。

７－ブロモ－５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６３９】

【化２５４】



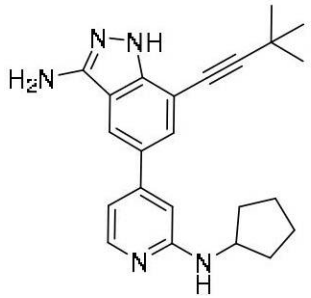
Ｎ－シクロペンチル－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．１８ｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸カリウム（０．２７０ｇ、１．９５４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，

４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２５３ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２３ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を暗茶褐色固体として得た（０．１０５ｇ、４５％）。

５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６４０】

【化２５５】



７－ブロモ－５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１０ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１０ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０２６５ｇ、０．０４０ｍＬ、０．３２３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０１８ｇ、１８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 12.5, 6.4 Hz, 2H), 1.74 (hept, J = 4.9, 3.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{23}H_{27}N_5$ Molecular Weight: 373.5040 found 374.3.

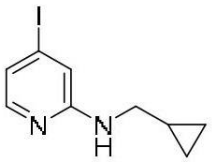
【０６４１】

［実施例１５７］

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－４－ヨードピリジン－２－アミン

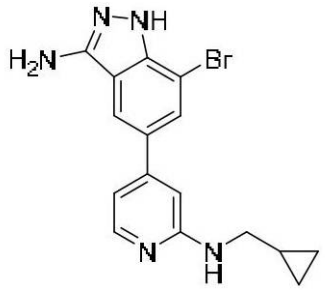
【０６４２】

【化２５６】



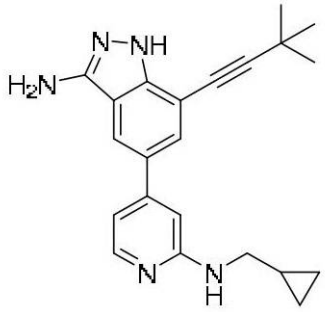
密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をジオキサン１ｍＬに溶解した。次いでシクロプロピルメチルアミン（１２６．５９ｍｇ、０．１５４ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、２当量）を

加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１５０℃で４時間加熱した。
【０６４３】
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（２３１．７５ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ、９５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 6.4, 5.8 Hz, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.45 - 0.40 (m, 2H), 0.20 - 0.15 (m, 2H) ppm.
７－ブロモ－５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０６４４】
【化２５７】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（３１１．９９ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（シクロプロピルメチル）－４－ヨードピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、０．８３９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（８２０．０８ｍｇ、２．５１７ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（６４．７８ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０６４５】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（２４６．４６ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ、８２％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br. s., 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.73 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 2H), 3.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 1H), 0.46 - 0.42 (m, 2H), 0.23 - 0.21 (m, 2H) ppm.
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０６４６】

【化２５８】



７－ブロモ－５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２４０ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２５．５１ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４８．９５ｍｇ、０．０６６９ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブター１－イン（８２．４２ｍｇ、０．１２３ｍＬ、１．００３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１７３．１４ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、７２％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 6.7, 5.6 Hz, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.44 - 0.42 (m, 2H), 0.23 - 0.20 (m, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5$ requires 359.48 found 360.3 (M+H).

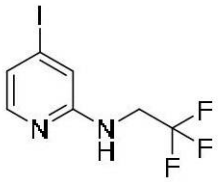
【０６４７】

［実施例１５８］

４－ヨード－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２－アミン

【０６４８】

【化２５９】



リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ヘキサン中１Ｍ、４．５ｍＬ、４．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、－７８℃で２，２，２－トリフルオロエタン－１－アミン（０．３３ｇ、０．３ｍＬ、３．３６ｍｍｏｌ、１．５当量）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。２－フルオロ－４－ヨードピリジン（０．５ｇ、２．２４ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中溶液を、－７８℃で滴下添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物をNH_4Clの飽和溶液（３ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、３０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.15 (qd, J = 9.8, 6.6 Hz, 2H), 6.97 (dd, J

= 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

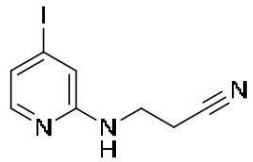
【０６４９】

［実施例１５９］

３－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル

【０６５０】

【化２６０】



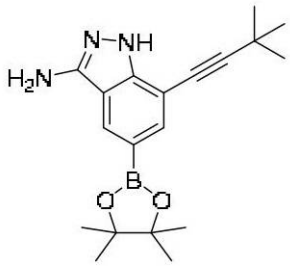
密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノプロピオニトリル（K_2CO_3で安定化）（９３．５７ｍｇ、０．９８２ｍＬ、１．３３５ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１２１．５２ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、５０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H) ppm.

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

【０６５１】

【化２６１】



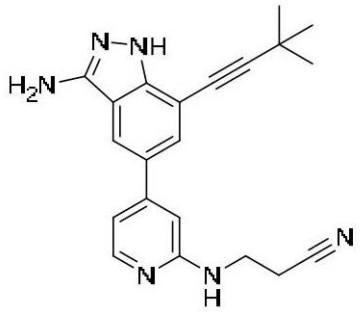
７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブター１－イン（１．４６ｍＬ、１７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に１時間２０分加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（最初のカラム：石油エーテル６０～８０％／ＥｔＯＡｃ　６：４、２番目のカラム：ＤＣＭ、２％ＭｅＯＨ）により精製して、生成物を暗緑色固体として得た（０．６５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.34 (s, 12H), 1.37 (s, 9H), 5.10 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 11.03 (br s, 1H).

LRMS: Calculated for $C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 339.2 found 340.1 (M+1).

３－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル

【０６５２】
【化２６２】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１６６．０６ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下３－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル（１２１．５２ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（４３４．９７ｍｇ、１．３３５ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１．２３ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６５３】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１２７．６０ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、８０％）。

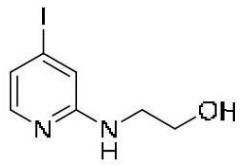
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.56 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{22}N_6$ requires 358.45 found 359.3 (M+H).

【０６５４】

［実施例１６０］

２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール

【０６５５】
【化２６３】



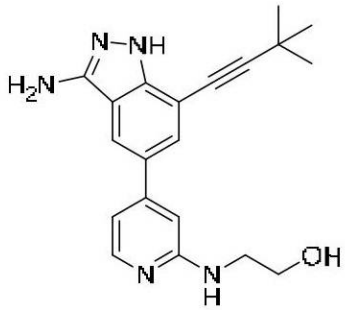
２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）、２－アミノエタン－１－オール（１．４ｇ、１．４ｍＬ、２２．４５ｍｍｏｌ、５当量）およびトリエチルアミン（１．４ｇ、２ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（１０ｍＬ）中９５℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）次いで石油エーテル（２×５ｍＬ）で洗浄した。固体生成物を乾燥して、表題生成物を白色固体として得た（０．６ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、５１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.29 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール　ＳＵ１６９７

【０６５６】

【化２６４】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール（０．４ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１５７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。冷水（５ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×３ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（０．２ｇ、０．５７ｍｍｏｌ、３９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 3.38 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{23}N_5O$ requires 349.44 found 350.3 (M+H).

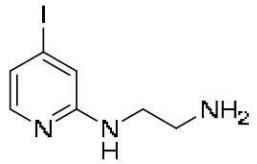
【０６５７】

［実施例１６１］

N^1－（４－ヨードピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン

【０６５８】

【化２６５】



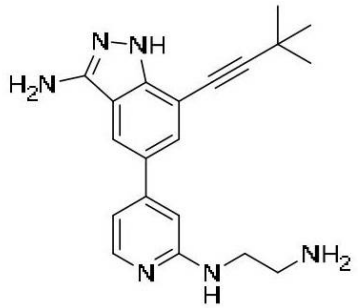
２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）、エタン－１，２－ジアミン（２．７ｇ、３ｍＬ、４５ｍｍｏｌ、１０当量）およびトリエチルアミン（１．４ｇ、２ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（２０ｍＬ）中９５℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）次いで石油エーテル（２×５ｍＬ）で洗浄した。固体生成物を乾燥して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．５ｍｍｏｌ、３３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.44 (s, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.72 - 6.82 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

Ｎ^{1}－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン　ＳＵ１６９８

【０６５９】

【化２６６】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ^{1}－（４－ヨードピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン（０．３９ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１５７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。冷水（５ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×３ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨおよび１％Ｅｔ$_{3}$Ｎ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（Ｈ$_{2}$Ｏ中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（０．１ｇ、０．２９ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 3.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{24}N_{6}$ requires 348.45 found 349.3 (M+H).

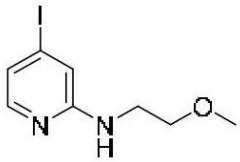
【０６６０】

［実施例１６２］

４－ヨード－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン

【０６６１】

【化２６７】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をジオキサン１ｍＬに溶解した。次いで２－メトキシエチルアミン（１３３．６９ｍｇ、０．１５５ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、２当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１５０℃で４時間加熱した。

【０６６２】

次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（２４０．１ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、９７％）を得た。

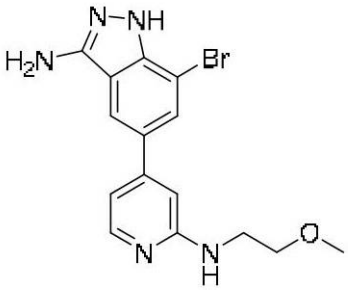
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_{6}) δ 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.

2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H) ppm.

７－ブロモ－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６６３】

【化２６８】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（３０７．５１ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（８０８．３６ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（５８．０５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６６４】

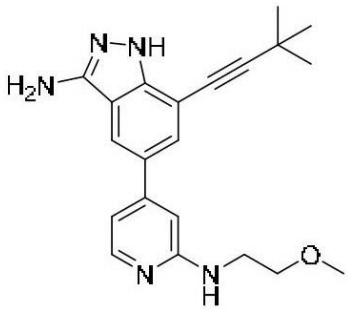
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（２２４．６７ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br. s., 1H), 8.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 2H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 5.64 (br. s., 2H), 3.49 - 3.46 (m, 4H), 3.28 (s, 3H) ppm.

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６６５】

【化２６９】



７－ブロモ－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２２０ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２３．１２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４４．４１ｍｇ、０

．０６０７ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（７４．７８ｍｇ、０．１１２ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１９６．４ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.81 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.59 (br. s, 2H), 4.34 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.32 (qd, J = 7.8, 5.3 Hz, 2H), 1.89 (pd, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5$ requires 359.48 found 360.3 (M+H).

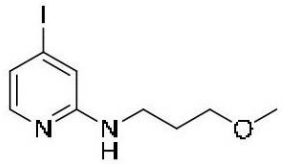
【０６６６】

［実施例１６３］

４－ヨード－Ｎ－（３－メトキシプロピル）ピリジン－２－アミン

【０６６７】

【化２７０】



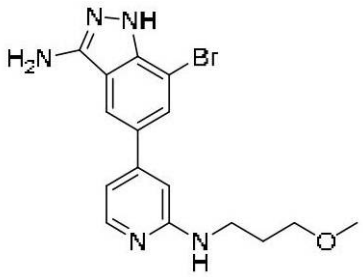
－７８℃に冷却した無水ＴＨＦに、ｎＢｕＬｉ　４．５ｍＬ（１当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてＤＩＡ　０．６３３ｍＬ（１当量）を滴下添加し、次いで２－フルオロ－３－ヨードピリジン（１．０ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくり加えた。反応物を室温にまで加温し、この温度で３０分間熟成した後、－７８℃に再度冷却し、氷：H_2O（２０ｍＬ）上に注ぎ入れることによりクエンチした。次いで反応物をジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、塩化マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製の２－フルオロ－４－ヨードピリジンを得た。次いでこれを２０ｍＬのマイクロ波バイアル中ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、これに３－メトキシプロパン－１－アミンを加え、密封し、マイクロ波照射下１２０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色固体として得た（０．４３ｇ、３８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (td, J = 6.9, 5.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.73 (p, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_9H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 292.1205 found 293.0

７－ブロモ－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６６８】

【化２７１】



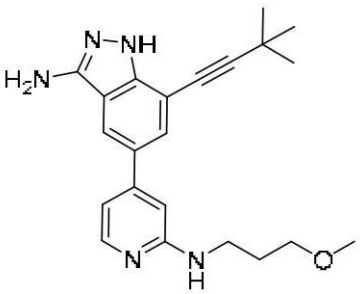
４－ヨード－Ｎ－（３－メトキシプロピル）ピリジン－２－アミン（０．２１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７１３ｇ、２．１８８ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２７０ｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２６ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１７５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 6.2 Hz, 7H), 3.25 (s, 3H), 1.79 (p, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{16}H_{18}BrN_5O$ Molecular Weight: 376.2580 found 376.0, 377.0

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６６９】

【化２７２】



７－ブロモ－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１７５ｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０３４ｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０４６ｇ、０．０８５ｍＬ、０．５５９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０４４ｇ、２５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.85 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{22}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 377.4920 found 378.3

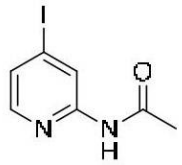
【０６７０】

［実施例１６４］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド

【０６７１】

【化２７３】



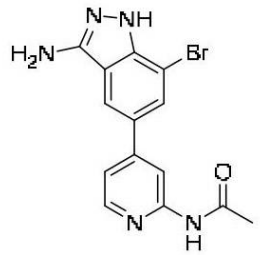
０℃に冷却した４－ヨードピリジン－２－アミン（０．５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン中溶液に、アルゴンのブランケット下ＮａＨ（０．１８１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６０％懸濁液、２当量）を加えた。次いで塩化アセチル（０．１８ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で３時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（０．４０ｇ、６７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_7H_7IN_2O$ Molecular Weight: 262.0505 found 263.4

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０６７２】

【化２７４】



Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（０．４ｇ、１．５２６ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．４９２ｇ、４．５７９ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．６１７ｇ、１．８３１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０５４ｇ、０．０７６３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．５１ｇ、９６％）。

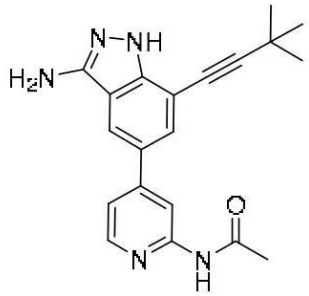
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1

H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): $C_{14}H_{12}BrN_5O$ Molecular Weight: 346.1880 found 346.0, 347.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０６７３】

【化２７５】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．５ｇ、１．４４４ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０５１ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．１４ｇ、０．２１３ｍＬ、１．７３３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃ（プラスＭｅＯＨ中７Ｍ　NH_3）（５０～１００％）で溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．３８ｇ、７６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): $C_{20}H_{21}N_5O$ Molecular Weight: 347.4220 found 348.3.

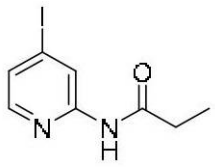
【０６７４】

［実施例１６５］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）プロピオンアミド

【０６７５】

【化２７６】



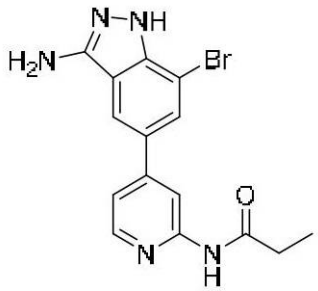
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃で塩化プロピオニル（２５２．０２ｍｇ、０．２３８ｍＬ、２．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中６０％ＤＣＭ）により精製して、表題生成物を固体として得た（５２６．４ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、８４％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド

【０６７６】

【化２７７】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（４７２．２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）プロピオンアミド（３５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．２４１ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（８９．１４ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６７７】

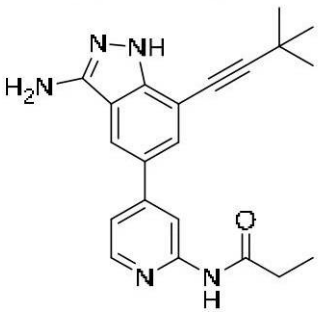
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（３６６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、８０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br. s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{14}BrN_5O$ Molecular Weight: 360.22 found 360.0, 361.0, 362.0, 363.0 (M+H).

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド

【０６７８】

【化２７８】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド（２５０ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２６．４３ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（５０．７８ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（８５．５０ｍｇ、０．１２８ｍＬ、１．０４１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ、次いで１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を淡黄色固体として得た（１７８．２ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、７１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.43 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5O$ Molecular Weight: 361.45 found 362.1 (M+H).

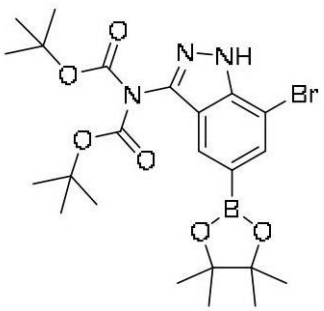
【０６７９】

［実施例１６６］

ｔｅｒｔ－ブチル（７－ブロモ－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－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート

【０６８０】

【化２７９】



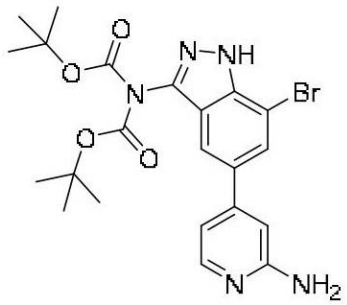
ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２．５８ｇ、２．７ｍＬ、１１．８４ｍｍｏｌ、４当量）を、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．７ｇ、５．９２ｍｍｏｌ、２当量）、トリエチルアミン（０．９ｇ、１．２ｍＬ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）の無水ジオキサン（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で３０時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．６ｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.31 (s, 12H), 1.38 (s, 18H), 5.68 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).

ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート

【０６８１】

【化２８０】

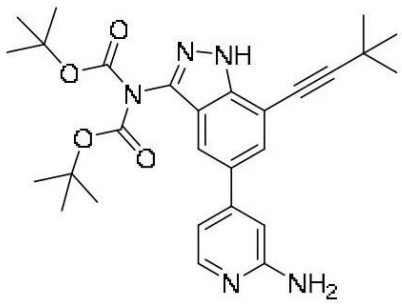


ｔｅｒｔ－ブチル（７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、１当量）、４－ヨードピリジン－２－アミン（０．４１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．８２ｇ、５．５８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１９７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．５ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、５３％）。

ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート

【０６８２】

【化２８１】

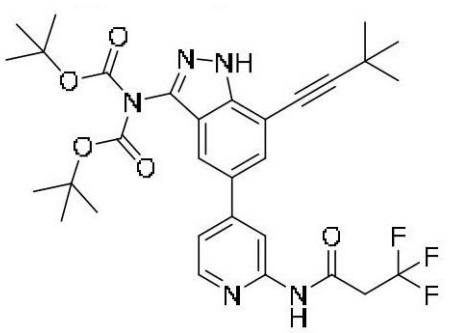


３，３－ジメチルブタ－１－イン（１６３ｍｇ、２４０μＬ、１．９８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（０．５ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．３ｇ、０．６ｍｍｏｌ、６０％）。

ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（３，３，３－トリフルオロプロパンアミド）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバメート

【０６８３】

【化２８２】

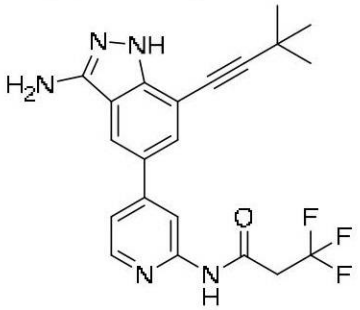


ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（０．５ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１当量）、（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（２７４ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５５ｍｇ、０．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を、室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を紫色結晶として得た（０．３ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、８２％）。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド

【０６８４】

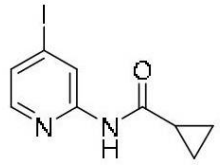
【化２８３】



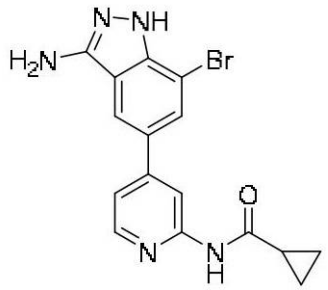
トリフルオロ酢酸（１．４９ｇ、１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ、８２当量）を、０℃でｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（３，３，３－トリフルオロプロパンアミド）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。有機層をブライン（２×３ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中７０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、３１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 3.68 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 10.91 (s, 1H), 11.85 (s, 1H). LRMS: For $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ requires 415.42 found 416.2 (M+H).

【０６８５】
［実施例１６７］
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド
【０６８６】
【化２８４】



４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロプロパンカルボニルクロリド（２８５．０７ｍｇ、０．２４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（６２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 1 H), 0.84 (s, 2 H), 0.82 (s, 2 H) ppm.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド
【０６８７】
【化２８５】

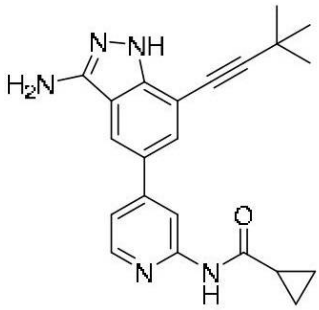


７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７９６．３０ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（６１７ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．０９ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１５０．３２ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０６８８】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物（６４４ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、８０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br. s., 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.71 (br. s., 2 H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 0.86 - 0.82 (m, 4H) ppm.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０６８９】

【化２８６】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２０．４６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３９．３１ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（６６．２０ｍｇ、０．０９９ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０から９５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１５２．４０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、７７％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.88 - 0.81 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{23}N_5O$ Molecular Weight: 373.46 found 374.3 (M+H).

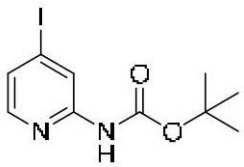
【０６９０】

［実施例１６８］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０６９１】

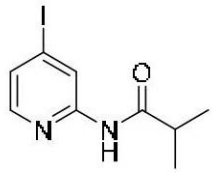
【化２８７】



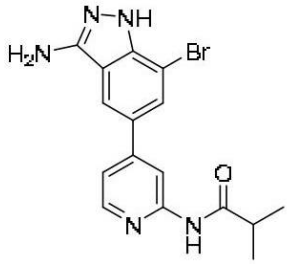
４－ヨードピリジン－２－アミン（２．７ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下ＤＭＡＰ（１．７９ｇ、１４．７２ｍｍｏｌ）を、続いてBoc_2O（２．８１２ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで反応物を冷却し、水２０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（２．９４ｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). LR

MS (ESI +ve): For $C_{10}H_{13}IN_2O_2$Molecular Weight: 320.1305 found 321.0
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）イソブチルアミド
【０６９２】
【化２８８】

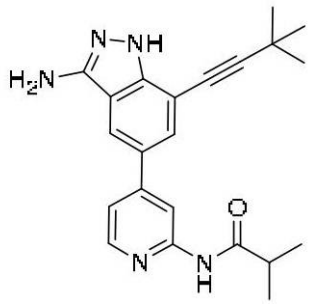


ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いて塩化イソブチリル（０．１８３ｇ、０．１８１ｍＬ、１．７１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和$NaHCO_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．３５ｇ、７８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.75 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LRMS (ESI +ve): For $C_9H_{11}IN_2O$ Molecular Weight: 290.1045 found 291.0
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド
【０６９３】
【化２８９】



Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）イソブチルアミド（０３５ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１８ｇ、３６３ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４８８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８４ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド
【０６９４】

【化２９０】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０８９ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０９９ｇ、０．１４６ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０３５ｇ、２ステップで８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 - 11.81 (m, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.80 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H).LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5O$ Molecular Weight: 375.4760 found 376.3

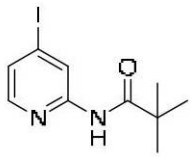
【０６９５】

［実施例１６９］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド

【０６９６】

【化２９１】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてピバロイルクロリド（０．１９ｇ、０．１８８ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．２８ｇ、６０％）。

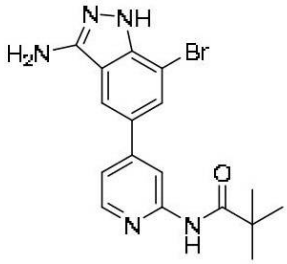
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H). LR

MS (ESI +ve): For $C_{10}H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 304.1315 found 305.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド

【０６９７】

【化２９２】

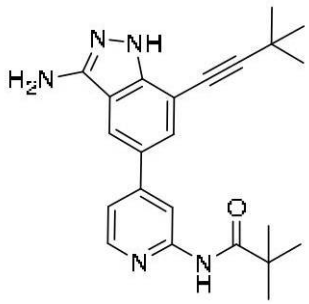


Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド（０．２８ｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．８９９ｇ、２．７６２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３７３ｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０６４６ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド

【０６９８】

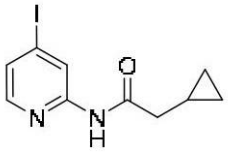
【化２９３】



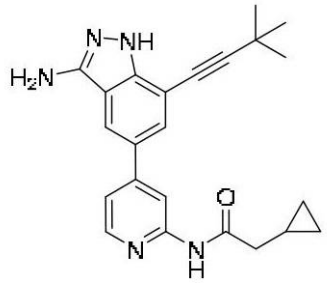
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６７４ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０３５ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０７５６ｇ、０．１１３ｍＬ、０．９２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０１４ｇ、２ステップで４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 389.5030 found 390.1

【０６９９】
［実施例１７０］
２－シクロプロピル－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７００】
【化２９４】



０℃で冷却した２－シクロプロピル酢酸（０．５６ｍｌ、５．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９．６ｍｌ）中溶液に、塩化オキサリル（０．５４ｍｌ、６．４ｍｍｏｌ）を、続いてＤＭＦ（０．１０ｍｌ、１，３ｍｍｏｌ）を加え、１０分間処理した。４－ヨードピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍｌ）中溶液を、続いてトリエチルアミン（０．９３ｍｌ、６．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間処理した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＯＨでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、$NaHCO_3$で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカ（最初のカラム　揮発油４０～６０／ＥｔＯＡｃ　８８：１２、２番目のカラム　トルエン／ＥｔＯＡｃ　９：１）に通して濾過して、粗生成物を黄色固体として得た（３７４ｍｇ、６９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.21 - 0.29 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 2.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 9.35 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{10}H_{11}IN_2O$ 302.0 found 303.1 (M+1).
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド
【０７０１】
【化２９５】



２－シクロプロピル－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（４：１）１ｍＬ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に５時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（１１ｍｇ、１４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.16 - 0.26 (m, 2H), 0.44 - 0.55 (m, 2H), 1.00 - 1.15 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38 (app s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 3 protons

missing. LRMS: Calculated for $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ 387.2 found 388.1 (M+1).

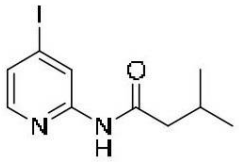
【０７０２】

［実施例１７１］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド

【０７０３】

【化２９６】



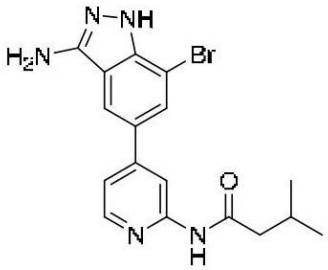
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いて３－メチルブチリルクロリド（０．２０７ｇ、０．２１３ｍＬ、１．７１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．３２ｇ、６８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LRMS (ESI +ve): For $C_{10}H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 304.1315 found 305.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド

【０７０４】

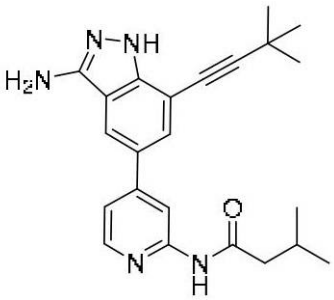
【化２９７】



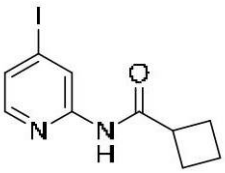
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド（０．３２ｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．９７７ｇ、３．１５６ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４２５５ｇ、１．２６２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０７４ｇ、０．１０５２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－

インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド
【０７０５】
【化２９８】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０７６９７ｇ、０．１０５２ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０８６４ｇ、０．１２９ｍＬ、１．０５２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０１３ｇ、２ステップで３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 389.5030 found 390.3
【０７０６】
［実施例１７２］
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド
【０７０７】
【化２９９】



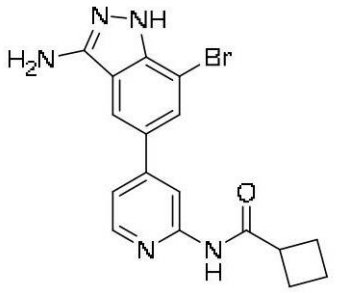
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロブタンカルボニルクロリド（３２２．９５ｍｇ、０．３１０ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（５８３ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、８５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 10.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2 Hz, 1.37 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.

96 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H) ppm.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド

【０７０８】

【化３００】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（６１５．３５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．６１ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１１５．８１ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０７０９】

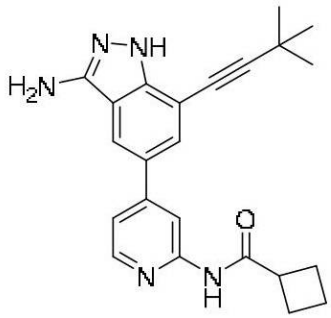
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％から９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物（５７３．５８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (br. s., 1H), 10.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 5.74 (br. s., 2H), 3.42 (quin, J = 8.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H) ppm.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド

【０７１０】

【化３０１】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．７７６ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２９．５８ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（５６．３４ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（９５．６１ｍｇ、０．１４３ｍＬ、１．１６４ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応

物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を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１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１５０．３４ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ、５０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.66 (br. s, 2H), 3.41 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 2.24 (dq, J = 11.1, 8.7 Hz, 2H), 2.12 (tq, J = 9.3, 4.8 Hz, 2H), 1.94 (h, J = 9.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{25}N_5O$ requires 387.49 found 388.2 (M+H).

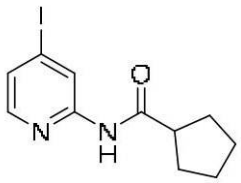
【０７１１】

［実施例１７３］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド

【０７１２】

【化３０２】



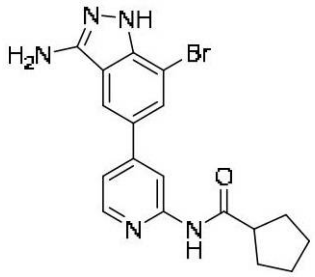
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてシクロペンタノイルクロリド（０．２２７５ｇ、１．７１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和$NaHCO_3$１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．２９ｇ、５８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.92 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 13.4, 5.6, 3.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 5H), 1.57 - 1.49 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{11}H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 316.1425 found 317.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド

【０７１３】

【化３０３】

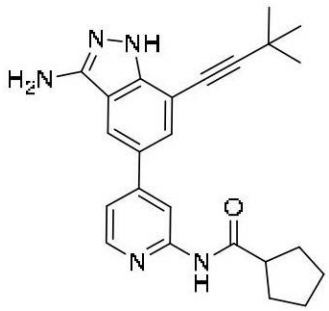


Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド（０．２９ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．８９６ｇ、２．７５１ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３７０ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０７７ｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド

【０７１４】

【化３０４】

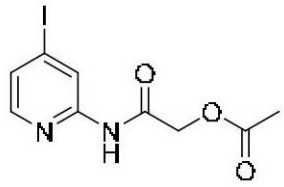


Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６７ｇ、０．０９１７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０３４９ｇ、０．１８３４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０７５３ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０１８ｇ、５％）。

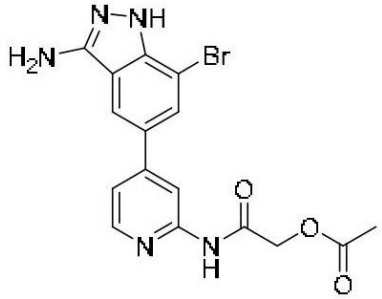
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 2.99 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.59 (ddt, J = 11.8, 8.9, 3.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{24}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 401.5140 found 402.3.

【０７１５】

［実施例１７４］
２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート
【０７１６】
【化３０５】

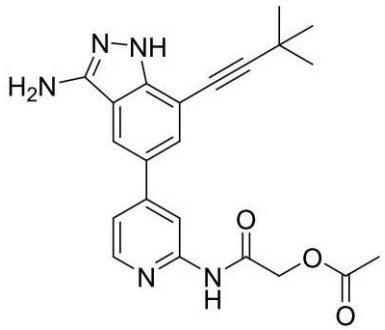


２－クロロ－２－オキソエチルアセテート（０．６２ｇ、０．５ｍＬ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を、５℃で４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、２当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色結晶として得た（０．８ｇ、２．５ｍｍｏｌ、５５％）。
２－（（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート
【０７１７】
【化３０６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート（０．９５ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を茶褐色固体として得た（０．７ｇ、１．７３ｍｍｏｌ、５８％）。
２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート
【０７１８】

【化３０７】

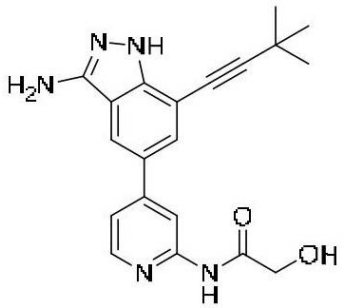


３，３－ジメチルブタ－１－イン（２０４ｍｇ、０．３ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下２－（（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート（０．５ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびトリエチルアミン（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を緑色固体として得た（０．２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、４０％）。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド

【０７１９】

【化３０８】



K_2CO_3（１３８ｍｇ、１ｍｍｏｌ、４当量）の水（０．５ｍＬ）中溶液を、２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。生成した沈殿物を濾過し、水（２×１ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ＨＰＬＣ（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、５６％）。

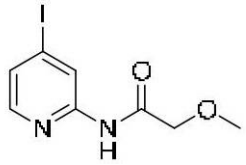
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 4.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{21}N_5O_2$ requires 363.42 found 364.3 (M+H).

【０７２０】

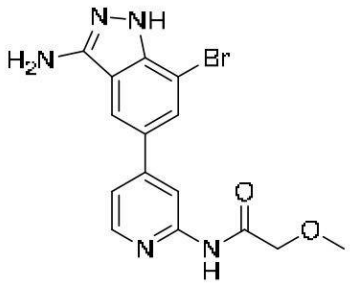
［実施例１７５］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド

【０７２１】
【化３０９】

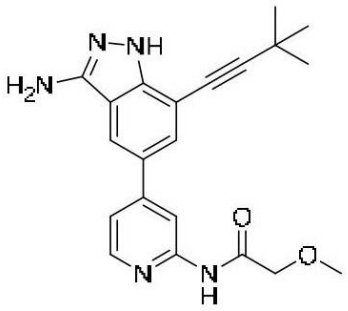


２－メトキシアセチルクロリド（０．４９ｇ、０．４ｍＬ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を、５℃で４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、２当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色結晶として得た（０．９ｇ、３．１ｍｍｏｌ、６８％）。
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.37 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H).
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド
【０７２２】
【化３１０】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド（０．９ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．１ｍｍｏｌ、３７％）。
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド
【０７２３】

【化３１１】



３，３－ジメチルブタ－１－イン（２０４ｍｇ、０．３ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド（０．４７ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）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）（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびトリエチルアミン（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（０．２５ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、５３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). LRMS: For $C_{21}H_{23}N_5O_2$ requires 377.45 found 378.4 (M+H).

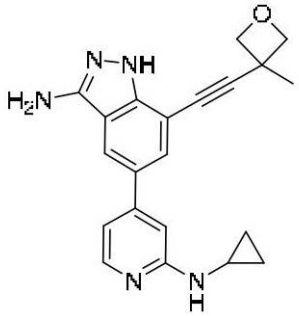
【０７２４】

［実施例１７６］

５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

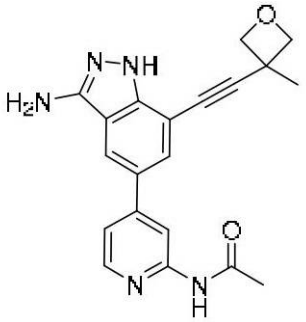
【０７２５】

【化３１２】



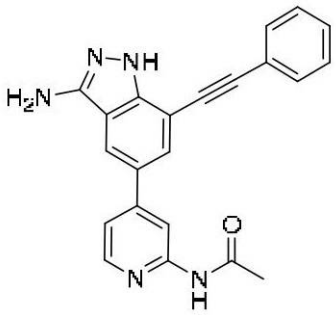
７－ブロモ－５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１００ｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１５ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）および３－エチニル－３－メチルオキセタン（０．０３４１ｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィー

により精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．０２８ｇ、２７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.92 - 4.90 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.60 (dh, J = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.75 (td, J = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.48 - 0.45 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{21}N_5O$ Molecular Weight: 359.4330 found 360.3
【０７２６】
［実施例１７７］
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７２７】
【化３１３】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．１ｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０２１ｇ、０．０２８８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１１ｇ、０．０５７６ｍｍｏｌ）および３－エチニル－３－メチルオキセタン（０．０３３ｇ、０．３４５６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を暗茶褐色固体として得た（０．０２５ｇ、２４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.92 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{19}N_5O_2$ Molecular Weight: 361.4050 found 362.2
【０７２８】
［実施例１７８］
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７２９】

【化３１４】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．１ｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０３９５ｇ、０．０２８９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１５ｇ、０．０７８９ｍｍｏｌ）およびエチニルベンゼン（０．０３５４ｇ、０．０３８ｍＬ、０．３４６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０６３ｇ、５７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 367.4120 found 368.3.

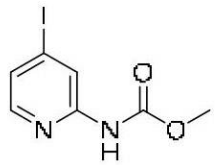
【０７３０】

［実施例１７９］

メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３１】

【化３１５】



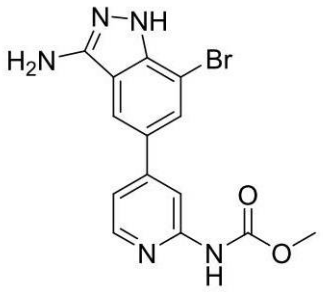
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でクロロギ酸メチル（２５７．７１ｍｇ、０．２１ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（３８０ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H) ppm.

メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３２】

【化３１６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（５０８．１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．３３ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（９５．４６ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０７３３】

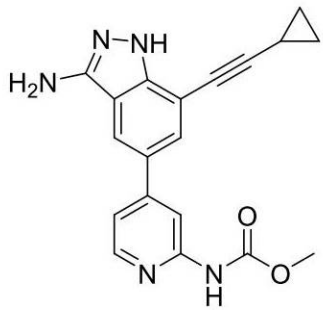
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を緑色固体として得た（４０４ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ、８２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{14}H_{12}BrN_5O_2$requires 362.19 found 362.1, 363.0, 364.0, 365.0 (M+H).

メチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

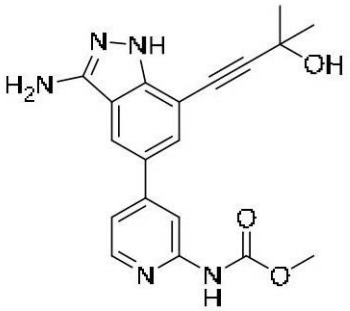
【０７３４】

【化３１７】



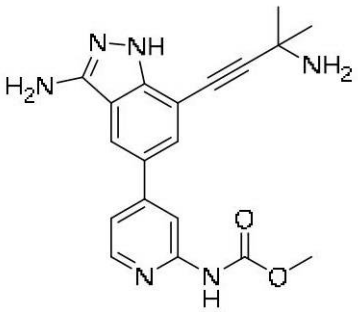
メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１２８．６ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（３ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（１３．５２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（２５．９７ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、０．１当量）およびエチニルシクロプロパン（３５．１９ｍｇ、０．０４５ｍＬ、０．５３２ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次い

でＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（７３．９９ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ、６０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{17}N_5O_2$ requires 347.38 found 348.1 (M+H).
【０７３５】
［実施例１８０］
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７３６】
【化３１８】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および２－メチルブタ－３－イン－２－オール（６９．６４ｍｇ、０．０８０ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１４７．２３ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ、７３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.54 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{19}N_5O_3$ requires 365.39 found 366.2 (M+H).
【０７３７】
［実施例１８１］
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７３８】

【化３１９】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２１９ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２３．０４ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４４．２６ｍｇ、０．０６０５ｍｍｏｌ、０．１当量）および１，１－ジメチル－プロパ－２－イニルアミン（７５．５０ｍｇ、０．０９５ｍＬ、０．９０８２ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１５４．３２ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.44 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{20}N_6O_2$requires 364.41 found 365.2 (M+H).

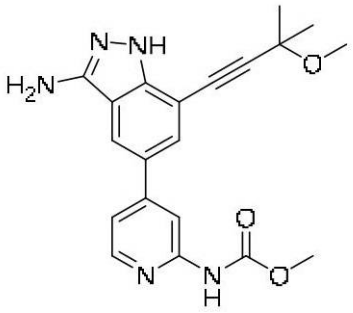
【０７３９】

［実施例１８２］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７４０】

【化３２０】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン（８１．２６ｍｇ、０．１ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ

）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１１５．１９ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ、５５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.56 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{21}N_5O_3$ requires 379.42 found 380.2 (M+H).

【０７４１】

［実施例１８３］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－モルホリノプロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７４２】

【化３２１】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）およびＮ－プロパ－２－イニル－モルホリン（１０３．６３ｍｇ、０．１０３ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１５７．０５ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.61 - 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{22}N_6O_3$ requires 406.45 found 407.3 (M+H).

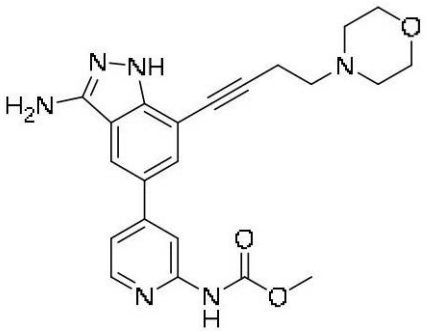
【０７４３】

［実施例１８４］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７４４】

【化３２２】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および４－（ブタ－３－イン－１－イル）モルホリン（１１５．２４ｍｇ、０．１１８ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１１６．０５ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、５０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.69-2.65 (m, 4H), 2.47 (t, J = 4.7 Hz, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{24}N_6O_3$ requires 420.47 found 421.3 (M+H).

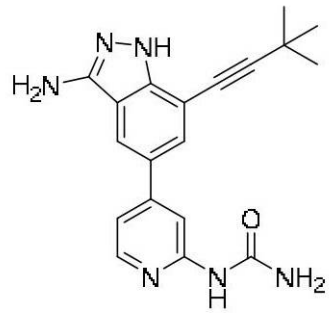
【０７４５】

［実施例１８５］

１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素

【０７４６】

【化３２３】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例１９０）（３０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解し、次いでＴＨＦ中０．５Ｍアンモニア溶液（５５．８５ｍｇ、０．０６６ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ、４０当量）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃で２時間加熱した。

【０７４７】

次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して粗製物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（９．９９ｍｇ、０．０２８７ｍｍｏｌ、３５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (br. s. 2H), 5.64 (s, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm. LRMS: For $C_{19}H_{20}N_6O$ requires 348.41 found 349.3 (M+H).

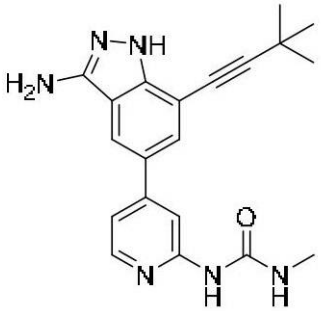
【０７４８】

［実施例１８６］

１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル尿素

【０７４９】

【化３２４】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例１９０）（３０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解し、次いでＴＨＦ中２Ｍメチルアミン（７６．９１ｍｇ、０．０９０ｍＬ、２．４７ｍｍｏｌ、３０当量）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃で２時間加熱した。

次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を茶褐色固体として得た（２０．２１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、６８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: For $C_{20}H_{22}N_6O$ requires 362.44 found 363.1 (M+H).

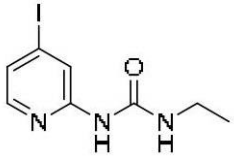
【０７５０】

［実施例１８７］

１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－エチル尿素

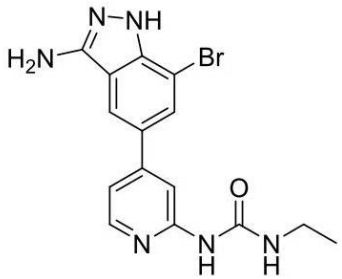
【０７５１】

【化３２５】



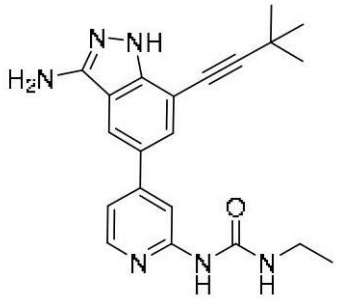
２－アミノ－４－ヨードピリジン（０．３８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ

）中溶液に、アルゴンでフラッシュし密封したマイクロ波管中アルゴンのブランケット下でイソシアン酸エチル（０．１２３ｇ、０．１３６ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応器中１００℃で３時間加熱した。次いで反応物を水１０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、次いでこれをＤＣＭ：ＤＣＭ：NH_3 ＭｅＯＨ １０％（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（０．３５ｇ、６９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 3.17 (qd, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_8H_{10}IN_3O$ Molecular Weight: 291.0925 found 291.7
１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素
【０７５２】
【化３２６】



１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－エチル尿素（０．３５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１７５ｇ、３．６０７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４８５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８４２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１２ｇ、２７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.21 (dtd, J = 15.8, 8.6, 7.9, 5.4 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{15}BrN_6O$ Molecular Weight: 375.2300 found 375.0, 376.0
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素
【０７５３】

【化３２７】



１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素（０．１２ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０２３４ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１２ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０３１５ｇ、０．０４７３ｍＬ、０．３８４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０２８ｇ、２３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.22 (qd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{24}N_6O$ Molecular Weight: 376.4640 found 377.3

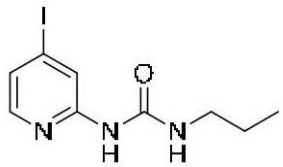
【０７５４】

［実施例１８８］

１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素

【０７５５】

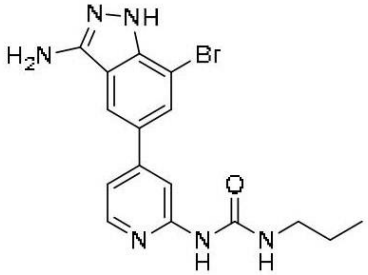
【化３２８】



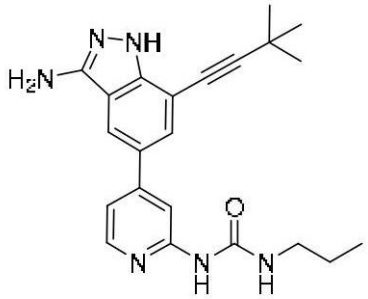
２－アミノ－４－ヨードピリジン（０．３８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンでフラッシュし密封したマイクロ波管中アルゴンのブランケット下でイソシアン酸プロピル（０．１４７ｇ、０．１６３ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応器中１００℃で３時間加熱した。次いで反応物を水１０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、次いでこれをＤＣＭ：ＤＣＭ：ＮＨ$_3$　ＭｅＯＨ　１０％（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（０．３７ｇ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.47 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_9H_{12}IN_3O$ Molecular Weight: 305.1195 found 306.0

１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－

イル）－３－プロピル尿素
【０７５６】
【化３２９】



１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素（０．３７ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１７ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４８５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１６ｇ、３４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.16 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.51 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{17}BrN_6O$ Molecular Weight: 389.2570 found 389.0, 390.0
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素
【０７５７】
【化３３０】



１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素（０．１６ｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（０．０１５ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、［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）触媒（０．０３ｇ、０．０４１１ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０４０５ｇ、０．０６０ｍＬ、０．４９３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨ

シリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０３６ｇ、２３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.16 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.51 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{26}N_6O$ Molecular Weight: 390.4910 found 391.3

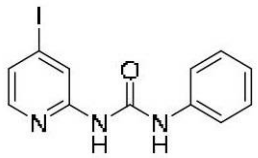
【０７５８】

［実施例１８９］

１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素

【０７５９】

【化３３１】

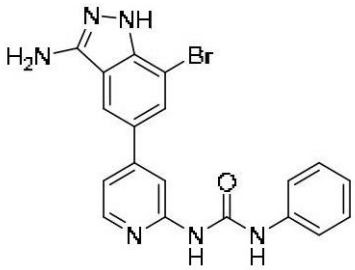


２－アミノ－４－ヨードピリジン（０．３８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンでフラッシュし密封したマイクロ波管中アルゴンのブランケット下でイソシアン酸フェニル（０．２０６ｇ、０．１８９ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応器中１００℃で３時間加熱した。次いで反応物を水１０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、次いでこれをＤＣＭ：ＤＣＭ：NH_3 ＭｅＯＨ １０％（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（０．４１ｇ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H). LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{10}IN_3O$ Molecular Weight: 339.1365 found 339.7

１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素

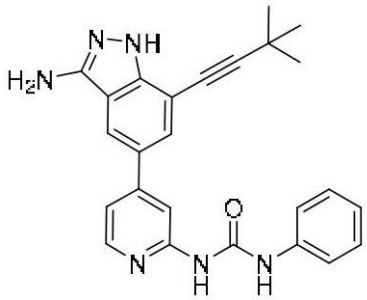
【０７６０】

【化３３２】



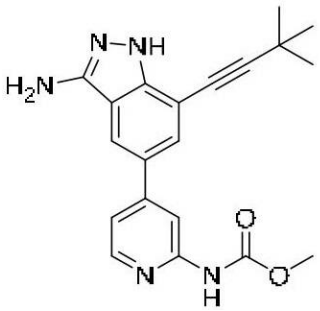
１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素（０．４１ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１８２ｇ、３．６２７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４８８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８５ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した

。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１７ｇ、３３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{19}H_{15}BrN_6O$ Molecular Weight: 423.2740 found 423.0, 424.0
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素
【０７６１】
【化３３３】



１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素（０．１７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０２９ｇ、０．０４０２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１５３ｇ、０．０８０３ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０３９６ｇ、０．０５９４ｍＬ、０．４８２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を灰白色粉体として得た（０．０４３ｇ、２５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.04 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{25}H_{24}N_6O$ Molecular Weight: 424.5080 found 425.3.
【０７６２】
［実施例１９０］
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７６３】

【化３３４】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブター１－イン（６８．０３ｍｇ、０．１０２ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を白色固体として得た（１２２．４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、６１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{21}N_5O_2$ Molecular Weight: 363.42 found 364.0 (M+H).

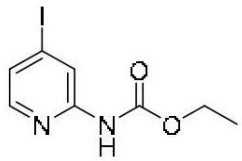
【０７６４】

［実施例１９１］

エチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０７６５】

【化３３５】



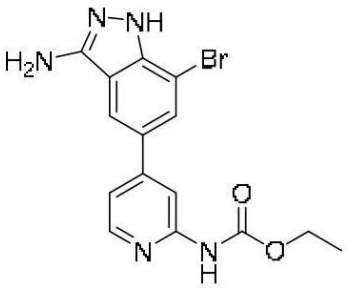
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でクロロギ酸エチル（２９５．６０ｍｇ、０．２６０ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（３８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、８０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

エチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７６６】

【化３３６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（５０８．１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下エチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．３３ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（９５．４６ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０７６７】

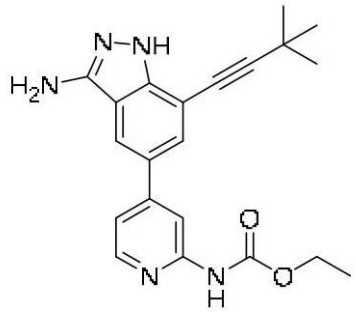
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を緑色固体として得た（４０４ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ、８２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm.

エチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

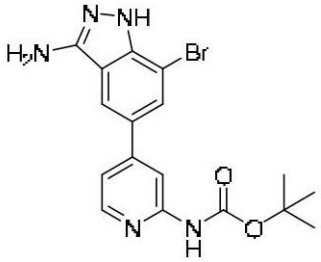
【０７６８】

【化３３７】

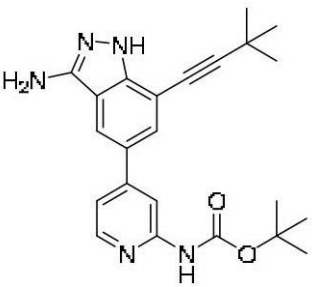


エチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２０．２６ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ、０．２当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（３８．９３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（６５．５５ｍｇ、０．０９８ｍＬ、０．７９８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１２０．５ｍｇ、

０．３２ｍｍｏｌ、６０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5O_2$Molecular Weight: 377.45 found 378.1 (M+H).
【０７６９】
［実施例１９２］
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７７０】
【化３３８】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．３４４ｇ、１．０８１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．０５６ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４３７ｇ、１．２９７ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０３８ｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．２１４ｇ、４９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{18}BrN_5O_2$Molecular Weight: 404.2680 found 404.0, 405.0
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７７１】
【化３３９】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）

ピリジン－２－イル）カルバメート（０．２５ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０４５ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（０．０２３６ｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチルブター１－イン（０．０６１ｇ、０．０９２ｍＬ、０．７４４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を茶褐色固体として得た（０．１８６ｇ、３５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{23}H_{27}N_5O_2$ Molecular Weight: 405.5020 found 406.3

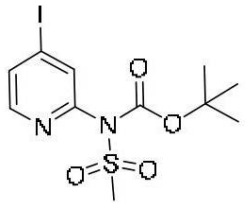
【０７７２】

［実施例１９３］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７３】

【化３４０】



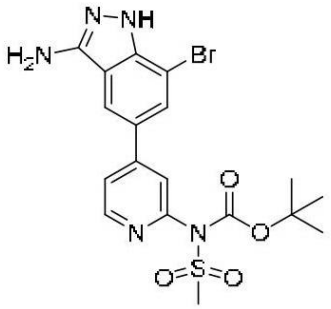
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてメタンスルホニルクロリド（０．５７ｇ、５ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍＬと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を薄黄色固体として得た（０．３４ｇ、７３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).LRMS (ESI +ve): For $C_{11}H_{15}IN_2O_4S$ Molecular weight 398.2155 found 399.0

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチルスルホニル）カルバメート

【０７７４】

【化３４１】



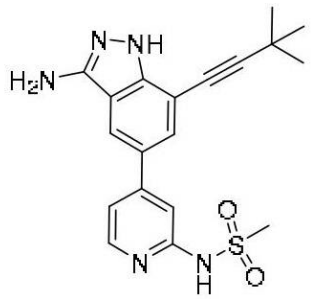
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）（メチルスルホニル）カルバメート（０．１１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．２７４ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１１３ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２０ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を暗茶褐色油状物として得た（０．０８９ｇ、６５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{20}BrN_5O_4S$ Molecular weight 482.3530 found 482.1

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７５】

【化３４２】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチルスルホニル）カルバメート（０．０８９ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１０ｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．００５ｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０１８ｇ、０．０２７ｍＬ、０．２１９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、０℃で１時間ＴＦＡ／ＤＣＭ（１％）にて処理し、飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）でクエンチし、有機層を減圧下で濃縮し、続いてＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０２３ｇ、３３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.44

(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ Molecular Weight: 383.4700 found 386.2.

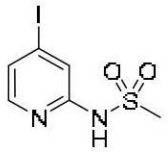
【０７７６】

［実施例１９４］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７７】

【化３４３】



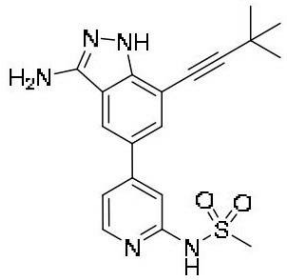
０℃で冷却した４－ヨードピリジン－２－アミン（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のピリジン３．４ｍｌ中溶液に、メチルスルホニルクロリド（０．１２ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間処理した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（最初のカラム：トルエン／ＥｔＯＡｃ　７：３、２番目のカラム　揮発油６０～８０％／アセトン８：２）により精製して、生成物をオレンジ色固体として得た（１２０ｍｇ、３０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 and $(CD_3)_2CO$): δ 3.14 (s, 3H), 7.41 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 10.74 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 297.9 found 298.9 (M+1)

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７８】

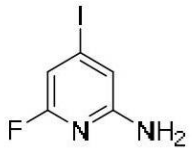
【化３４４】



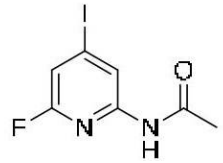
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（３８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（４：１）１ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に終夜加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を暗黄色固体として得た（１２ｍｇ、１６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.38 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 7.36 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 11.15 (br s, 1H), 1 proton missing. LRMS: Calculated for $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ 383.1 found 384.1 (M+1).

【０７７９】
［実施例１９５］
６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン
【０７８０】
【化３４５】

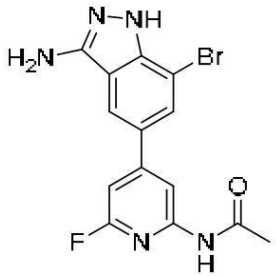


２，６－ジフルオロ－４－ヨードピリジン（１．１５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ　H_2O中２８％）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、マイクロ波照射により８０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を透明油状物として得た（０．９０ｇ、７９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -70.62. LRMS (ESI +ve): For $C_5H_4IFN_2$ Molecular weight 238.0039 found 239.0
Ｎ－（６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７８１】
【化３４６】



０℃に冷却した６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）のジオキサン中溶液に、アルゴンのブランケット下ＮａＨ（０．１８１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６０％懸濁液、２当量）を加えた。次いで塩化アセチル（０．１８ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で３時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．２１ｇ、６０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.41 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -69.67.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７８２】

【化３４７】



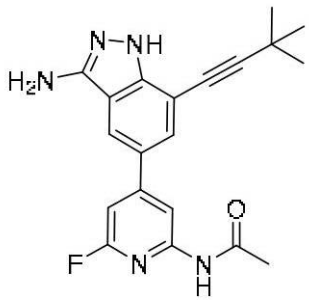
Ｎ－（６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（０．２１ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７３３ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３０３ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０５３ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．１７７ｇ、６５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -70.62. LRMS (ESI +ve): For $C_{14}H_{11}BrFN_5O$ Molecular Weight: 364.1784 found 364.0, 365.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７８３】

【化３４８】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド（０．３５ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０３５ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１８ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０８２ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．１１２ｇ、３２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1

H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -70.80. LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{20}FN_5O$ Molecular Weight: 365.4124 found 366.3

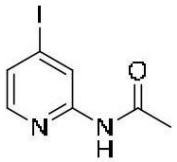
【０７８４】

［実施例１９６および１９７］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７８５】

【化３４９】



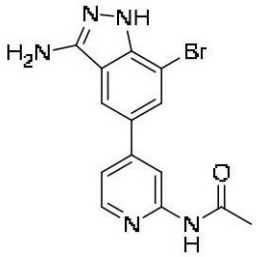
０℃に冷却した４－ヨードピリジン－２－アミン（０．５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン中溶液に、アルゴンのブランケット下ＮａＨ（０．１８１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６０％懸濁液、２当量）を加えた。次いで塩化アセチル（０．１８ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で３時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（０．４０ｇ、６７％）

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_7H_7IN_2O$ Molecular Weight: 262.0505 found 263.4

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７８６】

【化３５０】



Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（０．２ｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７３８ｇ、２．２６４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．３１ｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２７ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を薄茶褐色固体として得た（０．１８ｇ、６８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): C_1

$_4H_{12}BrN_5O$ Molecular Weight: 346.1880 found 346.0, 347.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（実施例１９６）

【０７８７】

【化３５１】



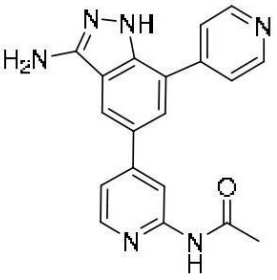
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．０７ｇ、０．０２０２２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2O（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．１９７６ｇ、０．６０６６ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．１２１９ｇ、０．０２４２６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００２０２２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を暗茶褐色固体として得た（０．０５８ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.45 (m, 5H), 5.63 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{20}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 343.3900 found 344.3

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（実施例１９７）

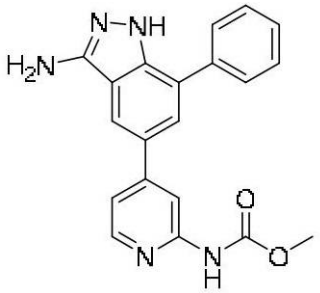
【０７８８】

【化３５２】

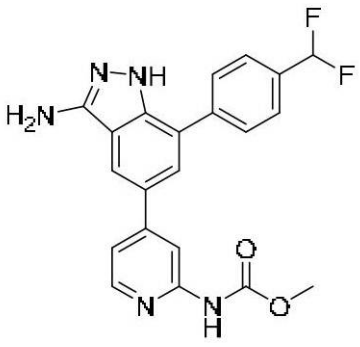


Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．０７ｇ、０．０２０２２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2O（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．１９７６ｇ、０．６０６６ｍｍｏｌ）、４－ピリジルボロン酸（０．１２１９ｇ、０．０２４２６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００２０２２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体

として得た（０．０３４ｇ、３４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 - 11.75 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.55 - 8.25 (m, 3H), 7.80 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): Chemical Formula: $C_{19}H_{16}N_6O$ Molecular Weight: 344.3780 found 345.2
【０７８９】
［実施例３０６］
メチル（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７４２
【０７９０】
【化３５３】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、フェニルボロン酸（０．５ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）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）（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ、４７％）。
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LC-MS: For C20H17N5O2 requires 359.39 found 360.3 (M+H).
【０７９１】
［実施例３０７］
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（ジフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７９２】
【化３５４】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、（４－（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（０．７６ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）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）（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷水（１０ｍＬ）上に注ぎ入れた。生成した沈殿物を濾過し、水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．７ｇ、１．７ｍｍｏｌ、５８％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.83 - 7.64 (m, 3H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LC-MS: For C21H17F2N5O2 requires 409.40 found 410.2 (M+H).

【０７９３】

［実施例２８２］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン

【０７９４】

【化３５５】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン（０．３４ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で４時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１８６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、３５％）。

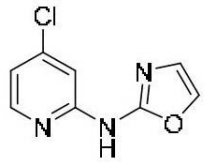
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{20}N_6O$ requires 372.43 found 373.3 (M+H).

実施例２８２への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン

【０７９５】

【化３５６】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（３３５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．７ｇ、８．９２ｍｍｏｌ、１．５当量）、オキサゾール－２－アミン（０．５ｇ、５．９５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３．９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（２ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で３０時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（３５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、３０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_8H_6ClN_3O$ requires 195.61 found 196.1 (M+H).

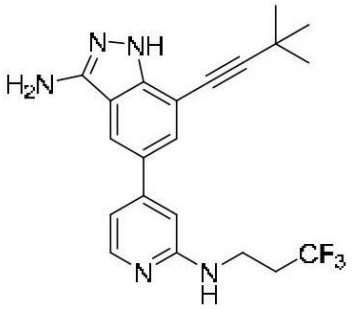
【０７９６】

［実施例２８３］

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０７９７】

【化３５７】



３，３－ジメチルブタ－１－イン（２０４ｍｇ、０．３ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下７－ブロモ－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）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）（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびトリエチルアミン（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（８０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 2.56 (dt, J = 11.6, 7.0 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.77 (s, 1H). L

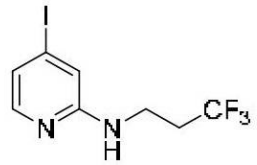
RMS: Calculated for C21H22F3N5 requires 401.44 found 402.3 (M+H).

実施例２８３への経路

４－ヨード－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピリジン－２－アミン

【０７９８】

【化３５８】



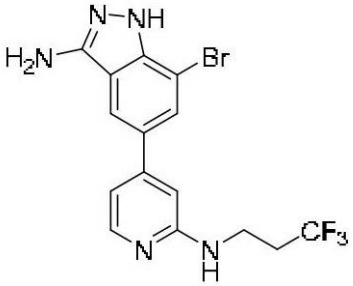
２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－アミン（１ｇ、０．８ｍＬ、８．９８ｍｍｏｌ、２当量）およびトリエチルアミン（１．４ｇ、２ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（２０ｍＬ）中１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）に通して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．８ｇ、２．５ｍｍｏｌ、５６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.45 - 2.56 (m, 2H), 3.47 (td, J = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 6.84 - 6.92 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

７－ブロモ－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０７９９】

【化３５９】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、４－ヨード－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピリジン－２－アミン（０．９４ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）で洗浄した。粗生成物をシリカに通して濾過し、乾燥して、更には精製せずに次のステップに使用した（０．５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、４２％）。

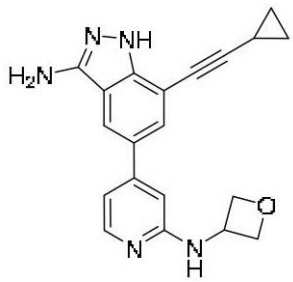
【０８００】

［実施例２８４］

７－（シクロプロピルエチニル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７１９

【０８０１】

【化３６０】



７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン（７０ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（５４．３５ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１９１．５８ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１４．７４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８０２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１３５．３９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、５０％）。

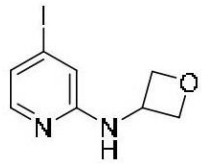
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.96 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (tt, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{19}N_5O$ requires 345.41 found 346.2 (M+H).

実施例２８４への経路

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８０３】

【化３６１】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２７０．１７ｍｇ、０．３７２ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【０８０４】

次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１３５．１４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、５５％）を得た。

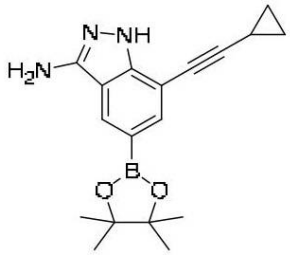
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5

.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８０５】

【化３６２】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（１．０１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 1.57 (ddd, J = 13.0, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H), 0.90 - 0.85 (m, 4H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{22}BN_3O_2$ requires 323.2 found 324.3 (M+1).

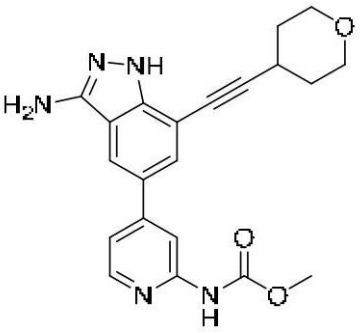
【０８０６】

［実施例２８５］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８０７】

【化３６３】



７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン（１１６．２３ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２８０．５３ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２０．１４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得

られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８０８】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（７３．０２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、６５％）。

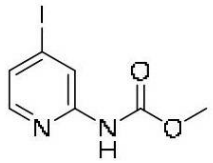
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.88 (dt, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 2.99 (tt, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 1.92 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (dtd, J = 12.9, 9.1, 3.7 Hz, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O_3$requires 391.43 found 392.2 (M+H).

実施例２８５への経路

メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０８０９】

【化３６４】



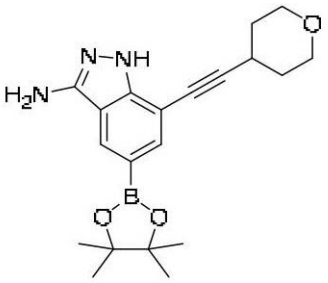
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でクロロギ酸メチル（２５７．７１ｍｇ、０．２１ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（５２３．８５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、８３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H) ppm.

７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８１０】

【化３６５】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０

．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：１）２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．２ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物を８０℃に２時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (s, 12H), 1.72 (ddt, J = 13.7, 9.2, 4.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 11.6, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$ requires 367.26 found 368.3 (M+H).

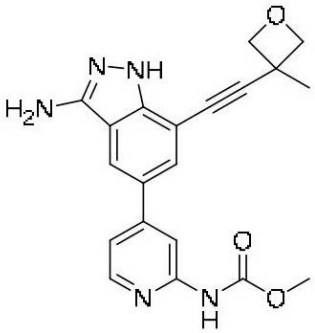
【０８１１】

［実施例２８６］

メチル（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８１２】

【化３６６】



７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ、１当量）、メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．４７ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１４８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．１５当量）を粗製の残渣に加えた。混合物をジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れた。沈殿物を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中６０％ＭｅＣＮ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（１５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２８％）。

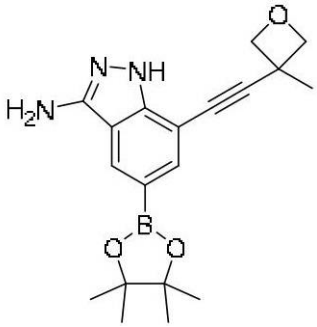
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.73 (s, 3H). LRMS: For C20H19N5O3 requires 377.4 found 378.3 (M+H).

実施例２８６への経路

７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８１３】

【化３６７】



３－エチニル－３－メチルオキセタン（１１４ｍｇ、０．１５ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をシリカゲル上にロードし、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、２５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.31 (s, 12H), 1.69 (s, 3H), 4.44 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.90 (s, 1H). LC-MS: For C19H24BN3O3 requires 353.23 found 354.2 (M+H).

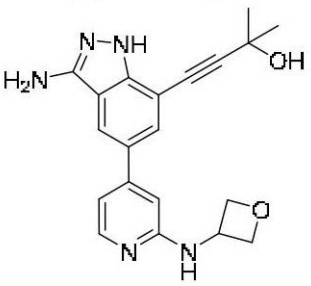
【０８１４】

［実施例２８７］

４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

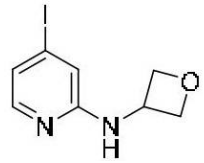
【０８１５】

【化３６８】

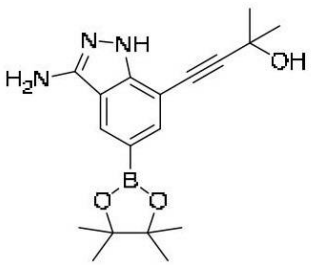


４－（３－アミノ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール（１３５．９５ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３９０．９８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２８．０７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８１６】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（９１．５８ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.94 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{21}N_5O_2$requires 363.42 found 364.3 (M+H).
実施例２８７への経路
４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン
【０８１７】
【化３６９】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２７０．１７ｍｇ、０．３７２ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。
【０８１８】
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１３５．１４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、５５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.
４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール
【０８１９】
【化３７０】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフ

ェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチルブタ－３－イン－２－オール（１．１６ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.30 (s, 12H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{24}BN_3O_3$ requires 341.2 found 342.2 (M+1).

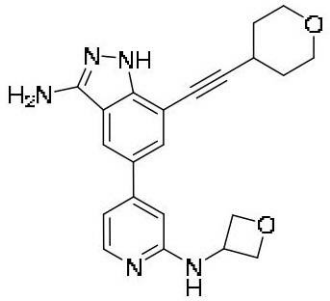
【０８２０】

［実施例２８８］

５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８２１】

【化３７１】



７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン（７３．１６ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１７６．９２ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１２．６３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８２２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（３１．７２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、４５％）。

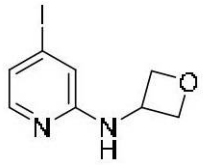
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.94 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.47 (ddd, J = 11.7, 9.1, 2.8 Hz, 3H), 2.96 (tt, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.90 (dq, J = 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.73 (ddt, J = 13.8, 9.3, 4.6 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{22}H_{23}N_5O_2$ requires 389.46 found 390.3 (M+H).

実施例２８８への経路

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８２３】

【化３７２】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２７０．１７ｍｇ、０．３７２ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【０８２４】

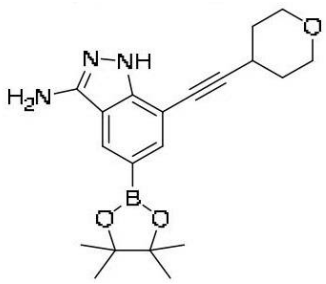
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１３５．１４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、５５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８２５】

【化３７３】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：１）２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．２ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物を８０℃に２時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (s, 12H), 1.72 (ddt, J = 13.7, 9.2, 4.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 11.6, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$ requires 367.26 found 368.3 (M+H).

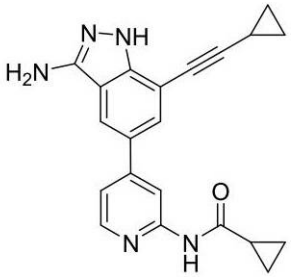
【０８２６】

［実施例２８９］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８２７】

【化３７４】



７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン（２１３．３１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１５１．８４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（５８６．４７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（４２．１１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８２８】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１７１．５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、８０％）。

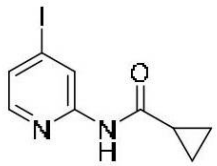
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.05 (tt, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.61 (tt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 0.93 - 0.89 (m, 4H), 0.86 - 0.80 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{21}H_{19}N_5O$ requires 357.42 found 358.3 (M+H).

実施例２８９への経路

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８２９】

【化３７５】



４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロプロパンカルボニルクロリド（２８５．０７ｍｇ、０．２４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（６２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９５％）を得た。

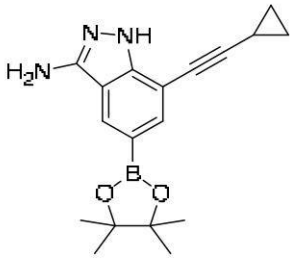
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H

), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 1 H), 0.84 (s, 2 H), 0.82 (s, 2 H) ppm.

７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８３０】

【化３７６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（１．０１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1 H), 5.56 (s, 2H), 1.57 (ddd, J = 13.0, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H), 0. 90 - 0.85 (m, 4H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{22}BN_3O_2$requires 323. 2 found 324.3 (M+1).

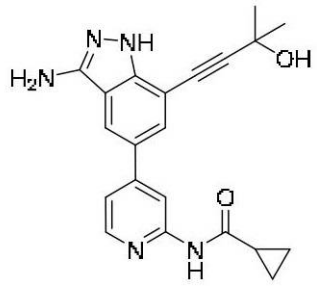
【０８３１】

［実施例２９０］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８３２】

【化３７７】



４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール（２６０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１９９．５６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（６７４．４４ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホス

フィン）パラジウムクロリド（５３．３４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８３３】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１９４．２８ｍｇ、０．５１７ｍｍｏｌ、７５％）。

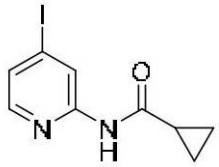
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 2.05 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 0.83 (dtd, J = 12.7, 6.4, 3.9 Hz, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O_2$requires 375.43 found 376.2 (M+H).

実施例２９０への経路

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８３４】

【化３７８】



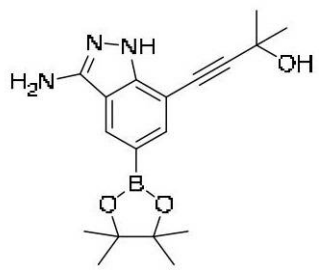
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロプロパンカルボニルクロリド（２８５．０７ｍｇ、０．２４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（６２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 1 H), 0.84 (s, 2 H), 0.82 (s, 2 H) ppm.

４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０８３５】

【化３７９】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）

、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチルブター３－イン－２－オール（１．１６ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.30 (s, 12H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{24}BN_3O_3$ requires 341.2 found 342.2 (M+1).

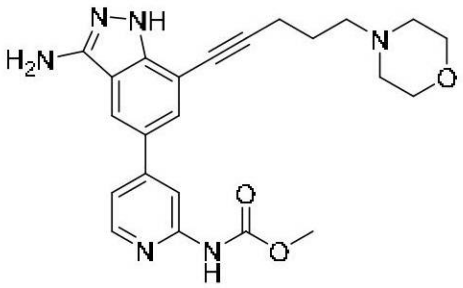
【０８３６】

［実施例２９１］

メチル（４－（３－アミノ－７－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８３７】

【化３８０】



７－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ、１当量）、モルホリン（１．７ｇ、１．７ｍＬ、１９．６ｍｍｏｌ、１４当量）およびヨウ化カリウム（１４０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、０．６当量）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（２ｍＬ）中混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）とＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で蒸発させた。メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１４８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．１５当量）を粗製の残渣に加えた。混合物をジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れた。沈殿物を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中４０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１８２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、３０％）。

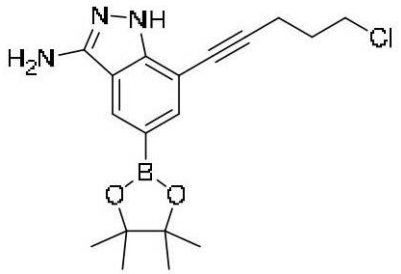
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.89 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.82 (q, J = 7.2 Hz, 4H). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{26}N_6O_3$ requires 434.50 found 435.3 (M+H).

実施例２９１への経路

７－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８３８】

【化３８１】



５－クロロペンター１－イン（１２１ｍｇ、０．１５ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をシリカゲル上にロードし、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、４７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (s, 12H), 2.07 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.85 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{18}H_{23}BClN_3O_2$ requires 359.66 found 360.1 (M+H).

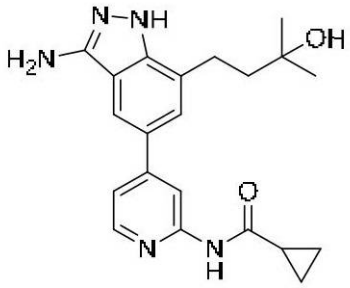
【０８３９】

［実施例２９２］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８４０】

【化３８２】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（ＳＵ１７１４）（５０ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で終夜撹拌した。

【０８４１】

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０％から１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、標的化合物（３４．３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、６８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.05 (td, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 0.89 - 0.80 (m, 4H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{21}H_{25}N_5O_2$requires 379.46 found 380.2 (M+H).

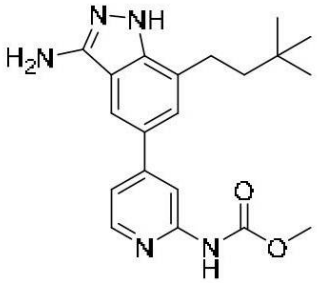
【０８４２】

［実施例２９３］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８４３】

【化３８３】



メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（ＳＵ１６８０）（１００ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（５３．２１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．２当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下４０℃で終夜撹拌した。

【０８４４】

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０％から１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、標的化合物を淡オレンジ色固体として得た（８３ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、８９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.00 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{20}H_{25}N_5O_2$requires 367.45 found 368.3 (M+H).

【０８４５】

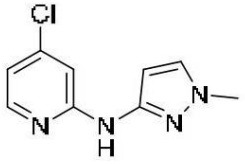
［実施例３０２］

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８４６】

【化３８４】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（３０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎ

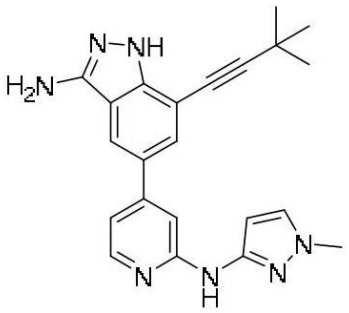
ｔｐｈｏｓ（１４５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（７５０ｍｇ、４ｍｍｏｌ、１．５当量）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（２５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１．６ｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で３０時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（２１０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). LC-MS: For C9H9ClN4 requires 208.65 found 209.1 (M+H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８４７】

【化３８５】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．３１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（×２）次いでＭｅＣＮ（×２）で摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（１１３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LRMS: For C22H23N7 requires 385.48 found 386.3 (M+H).

【０８４８】

［実施例３０３］

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【０８４９】

【化３８６】



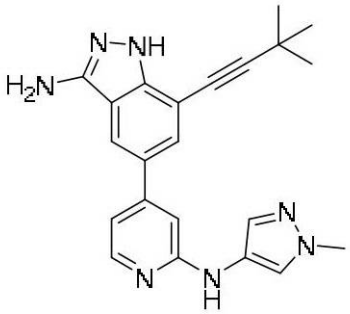
酢酸パラジウム（ＩＩ）（３０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１４５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（７５０ｍｇ、４ｍｍｏｌ、１．５当量）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１．６ｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で３０時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（１４０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、２７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 2H), 3.81 (s, 3H). LC-MS: For C9H9ClN4 requires 208.65 found 209.2 (M+H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８５０】

【化３８７】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．３１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてEt_2O（×５）で摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（１７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、３０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1

H), 7.43 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LRMS: For C22H23N7 requires 385.48 found 386.3 (M+H).

【０８５１】

［実施例３０４および３０５］

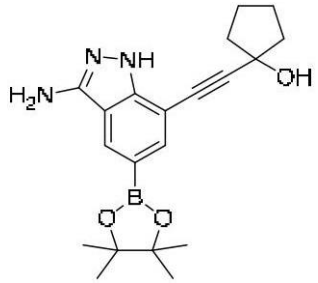
メチル（４－（３－アミノ－７－（（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３０４）

１－（（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（実施例３０５）

４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール

【０８５２】

【化３８８】



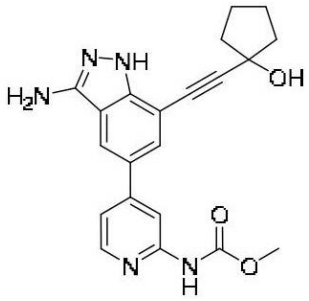
７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３３８ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロペンタン－１－オール（３３０ｍｇ、２ｍｍｏｌ、３当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２当量）および（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気した。反応混合物を８０℃に１時間加熱し、次いで真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル　１：０→０：１］を行って、表題化合物を茶褐色泡状物として得た（２４０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、６５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (br s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, Ar-H), 5.62 (br s, 2H, NH_2), 5.23 (s, 1H, OH), 1.96 - 1.64 (m, 8H, ^{c}Pent), 1.30 (s, 12H, BPin). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$ requires 367.26 found 286.3 (M+1-C_6H_{10}).

メチル（４－（３－アミノ－７－（（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３０４）

【０８５３】

【化３８９】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－

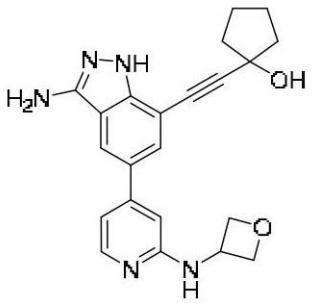
イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（１２５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（９５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２２２ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール　１：０：０→０：１：０→０：６：４］続いて塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール１：０：０→０：１：０→０：５：５］を行って、表題化合物を暗黄色固体として得た（１６ｍｇ、１２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (br s, 1H, NH), 10.23 (br s, 1H, NH), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, Ar-H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.67 (br s, 2H, NH_2), 5.32 (s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, CH_3), 2.09 - 1.88 (m, 4H, ^{c}Pent), 1.82 - 1.67 (m, 4H, ^{c}Pent). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O_3$ 391.16 found 392.3 (M+1).

１－（（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（実施例３０５）

【０８５４】

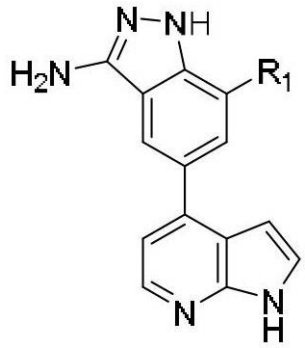
【化３９０】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（１２５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（９４ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２２２ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール　１：０：０→０：１：０→０：６：４］を行い、続いてジエチルエーテルおよびメタノールから摩砕して、表題化合物を暗黄色固体として得た（９ｍｇ、７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, Ar-H), 8.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (br s, 1H, NH), 5.61 (br s, 2H, NH_2), 5.29 (s, 1H, OH), 5.03 - 4.89 (m, 1H, CH), 4.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 2.11 - 1.87 (m, 4H, ^{c}Pent), 1.86 - 1.64 (m, 4H, ^{c}Pent). LRMS: Calculated for $C_{22}H_{23}N_5O_2$389.46 found 390.3 (M+1).

【０８５５】
セクション９　－　式：
【化３９１】

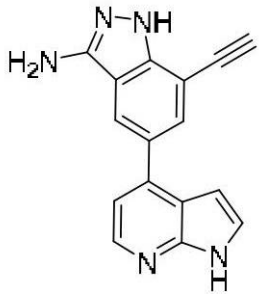


の化合物
【０８５６】
［実施例１９９］
７－（フラン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８５７】
【化３９２】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例４）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、フラン－３－イルボロン酸（９８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）のジオキサン（無酸素、１．４ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下５０℃に１０分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．６ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）に希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、１：１石油エーテル：ＡｃＯＥｔから１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（３３ｍｇ、７０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.65 (s, 2H), 6.74 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.84 ((dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.53 (s, 1H), 11.73 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{18}H_{13}N_5O$ 315.11; Found: 316.0
【０８５８】
［実施例２００］
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８５９】

【化３９３】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を入れ、窒素下に置き、次いでＴＢＡＦ（３．８ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加え、溶液を室温で２０分間撹拌した。反応物を水（５ｍＬ）の添加でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、１：１石油エーテル：ＡｃＯＥｔから１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（１３２ｍｇ、６９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.54 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.75 ((d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{16}H_{11}N_5$ 273.1; Found: 274.1

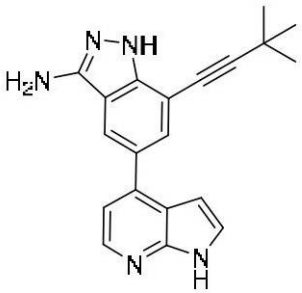
【０８６０】

［実施例２０１］

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６１】

【化３９４】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例４）（４３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（５６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（５．９ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）のジオキサン（無酸素、１．４ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下５０℃に１０分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．４５ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１１時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）に希釈し、濾過した。濾過した固体を水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中０～２％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を薄ベージュ色固体として得た（３３ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、６７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.37 (s, 9H), 5.63 (s, 2H), 6.68 (dd, J =

3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.80 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{19}N_5$329.1640;

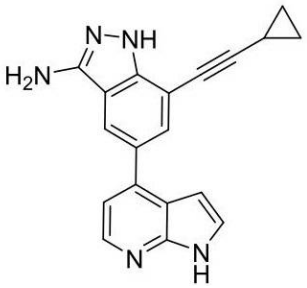
【０８６２】

［実施例２０２］

７－（シクロプロピルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６３】

【化３９５】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、エチニルシクロプロパン（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１１ｍｇ、２６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 0.91 (s, 4H), 1.62 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{15}N_5$313.13; Found: 314.1

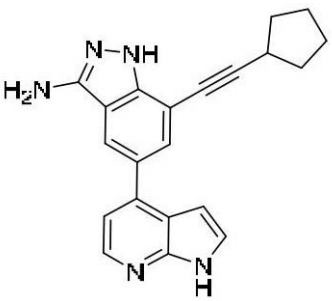
【０８６４】

［実施例２０３］

７－（シクロペンチルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６５】

【化３９６】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ

、１当量）、エチニルシクロペンタン（３２ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１９ｍｇ、４０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.24 (s, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{19}N_5$ 341.16; Found: 342.2

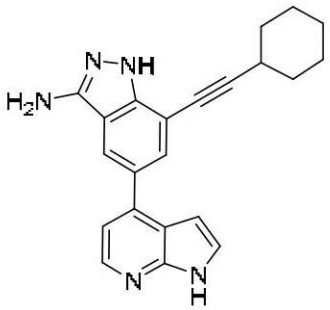
【０８６６】

［実施例２０４］

７－（シクロヘキシルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６７】

【化３９７】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、エチニルシクロヘキサン（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。$C_{22}H_{21}N_5$としての計算値３５５．１８、実測値：３５６．０。

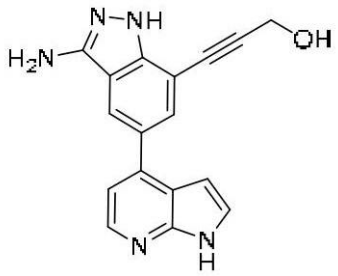
【０８６８】

［実施例２０５］

３－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）プロパ－２－イン－１－オール

【０８６９】

【化３９８】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、プロパ－２－イン－１－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.2 (s, 2H), 5.44 s, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.81 (s, 1H) . LRMS: Calculated for $C_{17}H_{13}N_5O$ 303.11; Found: 304.1

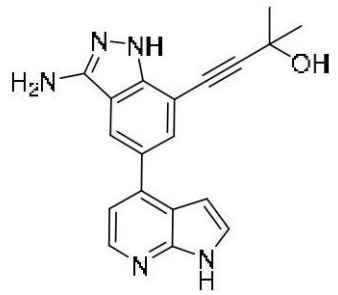
【０８７０】

［実施例２０６］

４－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０８７１】

【化３９９】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、２－メチルブタ－３－イン－２－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）、で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１６ｍｇ、３３％）

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.54 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.76 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{17}N_5O$ 331.14; Found: 332.1.

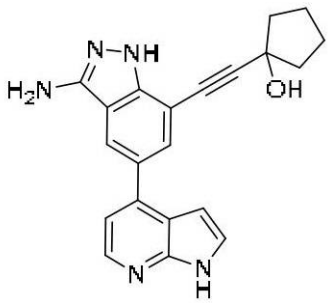
【０８７２】

［実施例２０７］

１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール

【０８７３】

【化４００】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロペンタン－１－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.24 (s, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{19}N_5O$ 357.16; Found: 358.1.

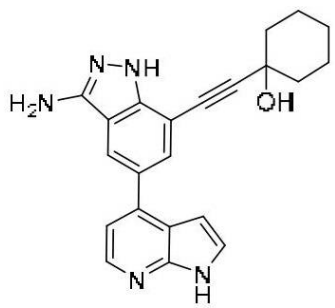
【０８７４】

［実施例２０８］

１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール

【０８７５】

【化４０１】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロヘキサン－１－オール（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 11.7, 6.5 Hz, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 6H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H).

δ LRMS: Calculated for $C_{22}H_{21}N_5O$ 371.17; Found: 372.2.

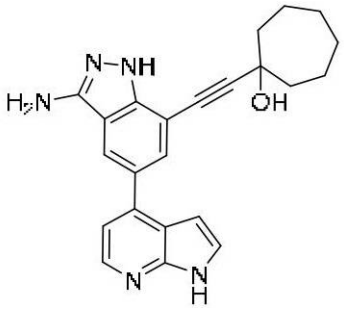
【０８７６】

［実施例２０９］

１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール

【０８７７】

【化４０２】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロヘプタン－１－オール（３５ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.71 - 1.42 (m, 8H).

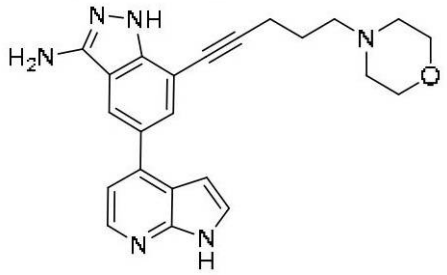
LRMS: Calculated for $C_{23}H_{23}N_5O$ 385.2; Found: 386.2.

【０８７８】

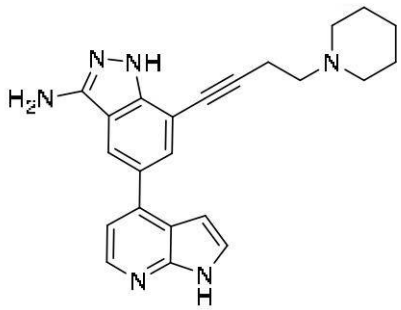
［実施例２１０］

７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ

]ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８７９】
【化４０３】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、７－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５２ｍｇ、０．１５ｍｏｌ、１当量）およびモルホリン（１３１μＬ、１．５ｍｍｏｌ、１０当量）のアセトニトリル（１．４ｍＬ）中混合物を入れ、窒素下で密封した。反応混合物を１００℃に６時間加熱し、次いで室温に冷却し、ＡｃＯＥｔ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　Na_2CO_3水溶液（３０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中１～１０％、１％トリエチルアミンを含むＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２１ｍｇ、３５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.77 - 1.87 (m, 2H), 2.35 - 2.47 (m, 6H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 5.59 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).
【０８８０】
［実施例２１１］
７－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８８１】
【化４０４】

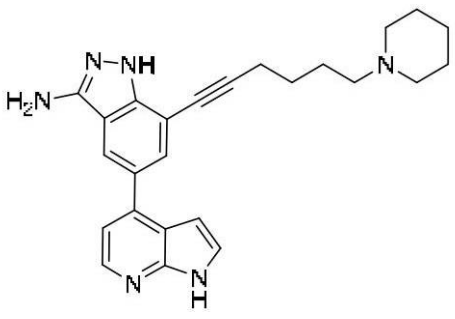


２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－（ブタ－３－イン－１－イル）ピペリジン（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびNEt_3（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍ

ｇ、４６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.41 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.74 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{24}N_6$ 384.21; Found: 385.2.
【０８８２】
［実施例２１２］
７－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８８３】
【化４０５】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７０ｍｇ、０．２ｍＬ、１当量）およびピペリジン（１９８μＬ、２ｍｍｏｌ、１０当量）のアセトニトリル（１．８ｍＬ）中混合物を入れ、窒素下で密封した。反応混合物を１００℃に６時間加熱し、次いで室温に冷却し、ＡｃＯＥｔ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ Na_2CO_3水溶液（５０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中１～１２％、１％トリエチルアミンを含むＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（８ｍｇ、１０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 4H), 1.74 - 1.83 (m, 2H), 2.54 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). A CH_2 peak not observed due solvent peak.
【０８８４】
［実施例２１３］
７－（６－（ピペリジン－１－イル）ヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８８５】
【化４０６】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ

、１当量）、１－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ピペリジン（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１４ｍｇ、２０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.66-1.95 (m, 10H), 2.70 (m, 6H), 3.7 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{25}H_{28}N_6$412.24; Found: 413.2.

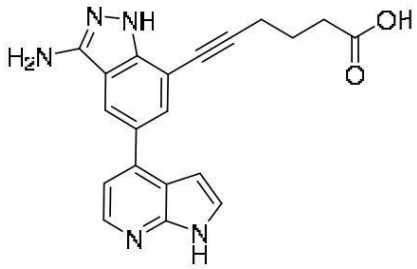
【０８８６】

［実施例２１４］

６－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘキサ－５－イン酸

【０８８７】

【化４０７】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、ヘキサ－５－イン酸（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{17}N_5O_2$359.14; Found: 360.2.

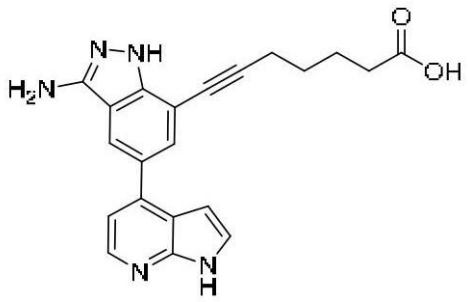
【０８８８】

［実施例２１５］

７－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘプタ－６－イン酸

【０８８９】

【化４０８】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、ヘプター６－イン酸（３１ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D$_6$) δ 1.67 (m, 6H), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). LRMS: Calculated for C$_{21}$H$_{19}$N$_5$O$_2$373.15; Found: 374.2.

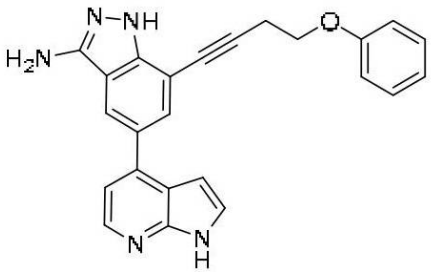
【０８９０】

［実施例２１６］

７－（４－フェノキシブター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８９１】

【化４０９】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（ブター３－イン－１－イルオキシ）ベンゼン（５２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２８ｍｇ、４６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.01 (t, J = 7.3 Hz 2H), 4.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H) 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.89 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{24}H_{19}N_5O$ 393.16; Found: 394.1.

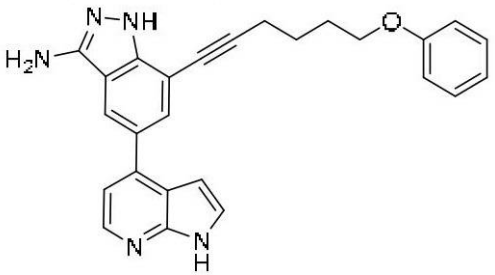
【０８９２】

［実施例２１７］

７－（６－フェノキシヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８９３】

【化４１０】



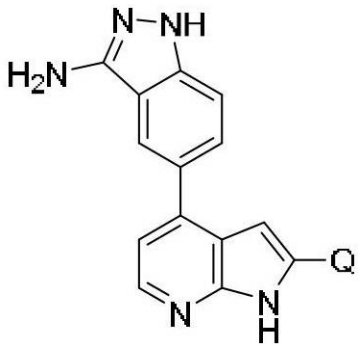
２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（ヘキサ－５－イン－１－イルオキシ）ベンゼン（５２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1,80 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H) 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.53 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.87 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{25}H_{21}N_5O$ 407.17; Found: 408.2.

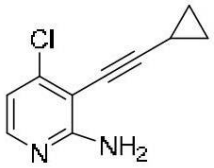
【０８９４】

セクション１０　－　式：

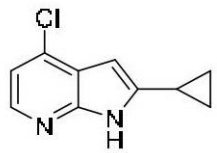
【化４１１】



の化合物
【０８９５】
一般的手順Ａ：
所望の４－クロロアザインドール基質（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）および塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。
【０８９６】
［実施例２１８］
４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン
【０８９７】
【化４１２】

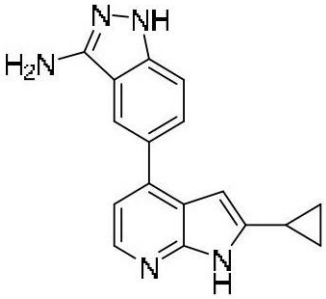


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（０．０６ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２５％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．８ｇ、９０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-0.87 (m, 2 H) 0.89-0.95 (m, 2 H) 1.63 (tt, J=8.24, 5.04 Hz, 1 H). 6.36 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=5.34 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.50, 7.99, 67.38, 100.90, 103.76, 111.46, 143.07, 146.44, 146.43, 160.05. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 193.1.
４－クロロ－２－シクロプロピル－７－アザインドール
【０８９８】
【化４１３】

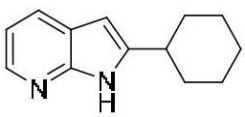


４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．１０８ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１５７ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．０１４ｇ、１０％、０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫

酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（９６ｍｇ、８８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.91 (m, 2 H) 0.97-1.05 (m, 2 H) 2.05 (tt, J=8.40, 5.22 Hz, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.87 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24, 9.85, 70.20, 93.15, 115.73, 120.08, 132.48, 142.10, 145.62, 149.71. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 193.0.
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８９９】
【化４１４】



エタノール２．３ｍｌ中の４－クロロ－２－シクロプロピル－７－アザインドール（０．０７４ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７８ｍｌ、０．７８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１２ｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中６０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（８４ｍｇ、７４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-0.91 (m, 2 H) 0.95-1.04 (m, 2 H) 2.07 (tt, J= 8.35, 5.27 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.38 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.10 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.10-8.14 (m, 2 H) 11.52 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.01, 14.66, 21.33, 95.04, 110.34, 114.50, 115.11, 118.70, 120.64, 127.18, 128.68, 140.04, 141.61, 141.93,143.98, 149.97, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{21}N_6$ = 333.1822 found=333.1820.
【０９００】
［実施例２１９］
２－シクロヘキシル－７－アザインドール
【０９０１】
【化４１５】



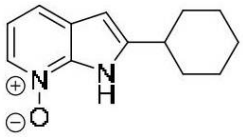
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（１．０４ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（５．８ｍｌ、１１．７ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いで２－シクロヘキシル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルカルボキサミド（０．９ｇ、５．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し

、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（１８８ｍｇ、１８％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12-1.56 (m, 6 H) 1.70-2.02 (m, 4 H) 2.59-2.79 (m, 1 H) 6.11 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.72-7.83 (m, 1 H) 8.09 (dd, J=4.61, 1.54 Hz, 1 H) 11.45 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.20, 26.36, 32.65, 37.43, 95.11, 115.69, 120.88, 127.30, 141.66, 146.86, 149.20. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 201.1.

２－シクロヘキシル－７－オキシド－７－アザインドール

【０９０２】

【化４１６】

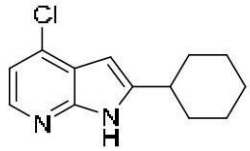


２－シクロヘキシル－７－アザインドール（０．１８ｇ、０．９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．２５ｇ、１．４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．１５ｇ、８３％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.40 (m, 6 H) 1.59-1.62 (m, 4 H) 2.60 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.05 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 11.90 (br. s., 1 H). m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 217.

２－シクロヘキシル－４－クロロ－７－アザインドール

【０９０３】

【化４１７】

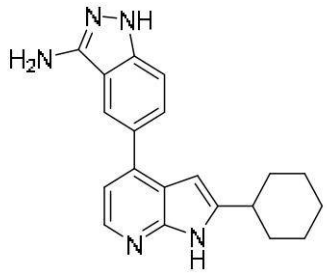


密封管中、２－シクロヘキシル－７－オキシド－７－アザインドール（０．１５ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．２ｍｌ、２ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（９２ｍｇ、６０％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07-1.31 (m,6 H) 1.68-2.03 (m, 4 H) 2.66-2.82 (m, 1H) 6.18 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.89 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.12, 26.30, 32.49, 37.39, 93.39, 115.60, 119.72, 131.21.

５－（２－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９０４】

【化４１８】



エタノール０．６ｍｌ中の２－シクロヘキシル－４－クロロ－７－アザインドール（０．０２３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２ｍｌ、０．２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１２ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中７０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１３．６ｍｇ、４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18-1.38 (m, 4 H) 1.52-1.54 (m, 2 H) 1.71-1.81 (m, 4 H) 2.68-2.81 (m, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.39 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.10 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J= 8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.08-8.17 (m, 2 H) 11.54 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 26.21, 26.42, 32.69, 37.58, 94.80, 110.36, 114.39, 115.12, 118.36, 120.65, 127.23, 128.73, 140.64, 141.63, 142.18, 146.92, 149.95, 150.36. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{22}N_5$ = 332.1870 found= 332.1867.

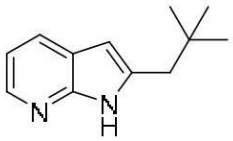
【０９０５】

［実施例２２０］

２－ネオペンチル－７－アザインドール

【０９０６】

【化４１９】

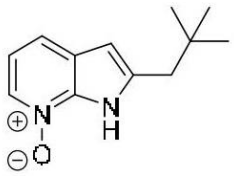


２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（２．３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（１３．１ｍｌ、２６．２５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチルブタンアミド（２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（１ｇ、５０％）。

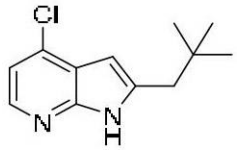
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 2.59 (s, 2 H) 6.11 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=7.69, 1.54 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=4.83, 1.76 Hz, 1 H) 11.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.80, 31.94, 42.38, 99.13, 115.63, 121.04, 127.04, 139.10, 141.51, 148.80. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 189.1.

２－ネオペンチル－７－オキシド－７－アザインドール

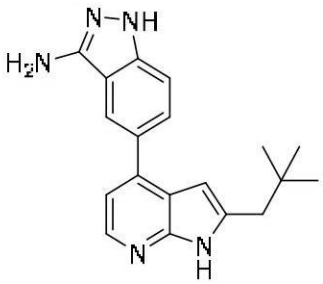
【０９０７】
【化４２０】



２－ネオペンチル－７－アザインドール（０．８５ｇ、４．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（１．２ｇ、７．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．９５ｇ、９９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (s, 9 H) 2.63 (s, 2 H) 6.27 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=8.13, 6.37 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.64, 41.55, 60.38, 101.29, 116.38, 119.07, 125.12, 130.58, 138.37, 140.05. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 205.2.
２－ネオペンチル－４－クロロ－７－アザインドール
【０９０８】
【化４２１】



密封管中、２－ネオペンチル－７－オキシド－７－アザインドール（０．９ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（１．２ｍｌ、１３．２ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、石油エーテル中ＥｔＯＡｃで摩砕して、表題化合物を茶褐色固体として得た（２７０ｍｇ、２７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 2.62 (s, 2 H) 6.18 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.83 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.77, 31.97, 42.23, 97.23, 115.56, 119.81, 132.83, 140.56, 142.30, 149.33. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 223.1.
５－（２－ネオペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９０９】
【化４２２】



エタノール２．１６ｍｌ中の４－クロロ－２－ネオペンチル－７－アザインドール（０

．０８ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１４ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７２ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１１ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（８９．８ｍｇ、８６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (s, 9 H) 2.63 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.16 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 11.51 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.88, 32.00, 42.47, 98.80, 110.27, 114.36, 115.07, 118.56, 120.59, 127.12, 128.71, 139.18, 140.38, 141.56, 142.05, 149.57, 150.26. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{22}N_5$ = 320.1870 found=320.1867.

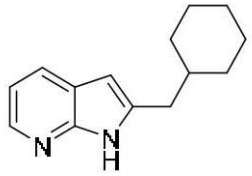
【０９１０】

［実施例２２１］

２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール

【０９１１】

【化４２３】

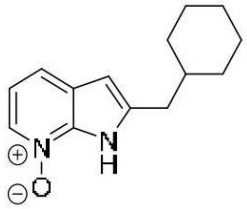


２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（１．７７ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（１０ｍｌ、２０ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加えた。次いで、２－シクロヘキシル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１．５ｇ、８．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、蒸発させた。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（１．１ｇ、６９％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88-1.02 (m, 2 H) 1.09-1.25 (m, 3 H) 1.55-1.68 (m, 6 H) 2.59 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.11 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=7.91, 1.32 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=4.83, 1.76 Hz, 1 H) 11.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.20, 26.54, 33.19, 36.19, 37.90, 98.12, 115.72, 121.16, 127.04, 140.41, 141.53, 149.22. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 215.1.

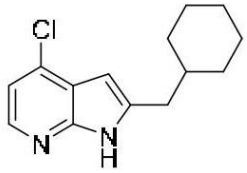
２－（シクロヘキシルメチル）－７－オキシド－７－アザインドール

【０９１２】

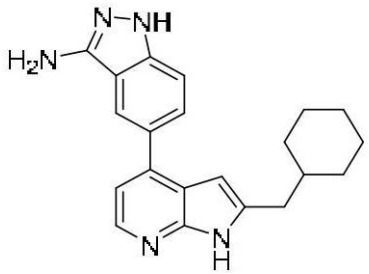
【化４２４】



２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール（０．８３ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（１．１ｇ、６．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。次いで、反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．８１ｇ、８９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83-0.98 (m, 2 H) 1.03-1.16 (m, 3 H) 1.59-1.62 (m, 6 H) 2.60 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.01 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.17, 26.48, 33.02, 35.63, 37.97, 100.36, 116.51, 119.12, 125.28, 130.64, 138.74, 141.40. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 231.2.
２－（シクロヘキシルメチル）－４－クロロ－７－アザインドール
【０９１３】
【化４２５】



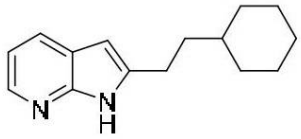
密封管中、２－（シクロヘキシルメチル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．８ｇ、３．７ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（１．０４ｍｌ、１１．２ｍｍｏｌ）に溶解した。次に、反応混合物を９０℃に加熱し、１８時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（０．５６ｇ、６４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-1.03 (m, 2 H) 1.05-1.28 (m, 3 H) 1.53-1.78 (m, 6 H) 2.62 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.19 (s, 1 H) 7.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.83 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.17, 26.50, 33.14, 35.63, 37.84, 96.30, 115.64, 119.95, 132.82, 141.92, 142.32, 149.75. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 249.1
５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９１４】
【化４２６】



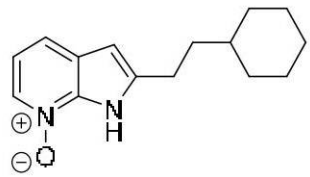
エタノール２ｍｌ中の２－（シクロヘキシルメチル）－４－クロロ－７－アザインドール（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、

クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中７０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（７１．８ｍｇ、６１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88-1.04 (m, 2 H) 1.08-1.27 (m, 3 H) 1.54-1.75 (m, 6 H) 2.63 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 6.41 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.11 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 8.08-8.17 (m, 2 H) 11.52 (s, 1 H) 11.54 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 26.22, 26.54, 33.24, 36.31, 38.03, 97.86, 110.34, 114.40, 115.14, 118.66, 120.67, 127.22, 128.73, 140.34, 140.52, 141.63, 142.06, 149.98, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{24}N_5$ = 346.2026 found= 346.2028.

【０９１５】
［実施例２２２］
２－シクロヘキシルプロピル－７－アザインドール
【０９１６】
【化４２７】



２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（０．８７ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（５．１ｍｌ、１０．２５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いで３－シクロヘキシル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド（１ｇ、５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、３０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（０．３８ｇ、４０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87-.99 (m, 2 H) 1.08-1.23 (m, 4 H) 1.23-1.31 (m, 1 H) 1.54-163 (m, 2 H) 1.63-1.71 (m, 2 H) 1.75 (d, J=12.97 Hz, 2 H) 2.73 (t, J=7.86 Hz, 2 H) 6.06-6.19 (m, 1 H) 6.97 (dd, J=7.78, 473 Hz, 1 H) 7.67-7.88 (m, 1 H) 8.08 (dd, J=4.73, 1.53 Hz, 1 H) 11.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 25.62, 26.23, 26.63, 33.10, 36.45, 37.03, 96.98, 115.62, 121.06, 126.98, 141.47, 141.99, 149.18. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 229.1.
２－シクロヘキシルエチル－７－オキシド－７－アザインドール
【０９１７】
【化４２８】



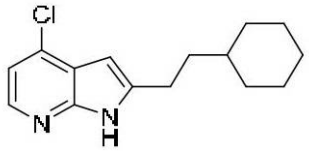
２－シクロヘキシルエチル－７－アザインドール（０．３４ｇ、１．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．４１ｇ、２．５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、９９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86-.99 (m, 2 H) 1.10-1.28 (m, 4 H) 1.55-1.63 (m, 4 H) 1.67 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 1.73 (d, J=12.82 Hz, 2 H) 2.74 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H) 7.00 (dd, J=7.86, 6.18 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=6.26 Hz, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 25.25, 26.20, 26.62, 33.05, 36.43, 36.69, 99.28, 116.41, 118.82, 125.11, 130.56, 142.91, 157.14., m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 245.1.

4－クロロ－2－（2－シクロヘキシルエチル）－7－アザインドール

【0918】

【化429】



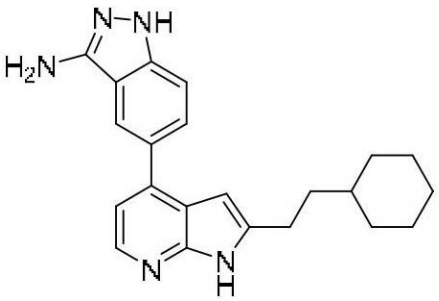
密封管中、2－シクロヘキシルエチル－7－オキシド－7－アザインドール（0.4g、1.6mmol）を塩化ホスホリル（0.45ml、4.9mmol）に溶解し、反応物を90℃に加熱し、18時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、EtOAcで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、石油エーテル中EtOAcで摩砕して、表題化合物を茶褐色固体として得た（307mg、73%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88-.98 (m, 2 H) 1.10-1.31 (m, 4 H) 1.56-1.71 (m, 5 H) 1.75 (d, J=12.66 Hz, 2 H) 2.72-2.78 (m, 2 H) 6.19-6.23 (m, 1 H) 7.11 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.85 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.59, 26.21, 26.62, 33.06, 36.31, 37.06, 95.19, 115.55, 119.86, 132.78, 142.25, 143.53, 149.71. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 263.1.

5－（2－（2－シクロヘキシルエチル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1H－インダゾール－3－アミン

【0919】

【化430】



エタノール1.5ml中の4－クロロ－2－シクロヘキシルエチル－7－アザインドール（0.075g、0.25mmol）、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－インダゾール－3－アミン（0.1g、0.41mmol）、1Mリン酸カリウム溶液（0.5ml、0.5mmol）、［1，1’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）触媒（0.008g、0.012mmol）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル60～80%中60%EtOAcおよび1%トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（60mg、66%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87-0.98 (m, 2 H) 1.10-1.32 (m, 5 H) 1.56-1.70 (m, 4 H) 1.76 (d, J= 12.51 Hz, 2 H) 2.72-2.81 (m, 2 H) 5.5

0 (s, 2 H) 6.39-6.45 (m, 1 H) 7.11 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.70, 1.53 Hz, 1 H) 8.10-8.17 (m, 2 H) 11.53 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.80, 26.22, 26.63, 37.19, 33.10, 36.59, 96.96, 110.24, 114.33, 115.05, 118.56, 120.57, 127.10, 128.64, 140.3, 1141.55, 141.99, 142.09, 149.95, 150.26. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found=361.2132.

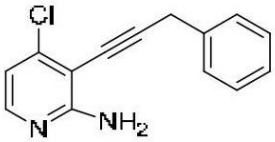
【０９２０】

［実施例２２３］

４－クロロ－３－（３－フェニルプロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０９２１】

【化４３１】



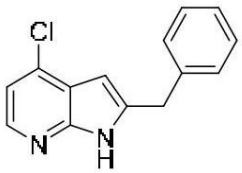
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてプロパ－２－イン－１－イルベンゼン（０．１ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５～１５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色固体として得た（０．０９５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.00 (s, 2 H) 6.52 (br. s., 2 H) 6.69 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.31-7.35 (m, 2 H) 7.35-7.39 (m, 1 H) 7.42-7748 (m, 2 H) 7.85 (d, J=5.71 Hz, 1 H). m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 243.1.

２－ベンジル－４－クロロ－７－アザインドール

【０９２２】

【化４３２】

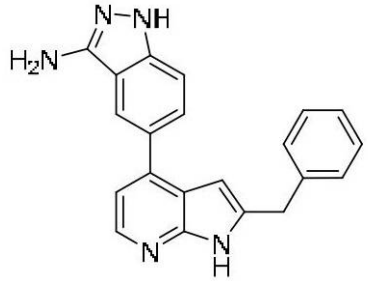


４－クロロ－３－（３－フェニルプロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０８７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１２ｇ、１ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００９ｇ、１０％、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（７６．７ｍｇ、８８％）。

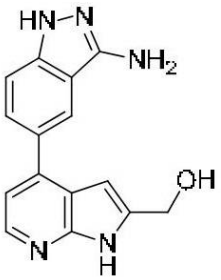
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.10 (s, 2 H) 6.18 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.20-7.27 (m, 1 H) 7.31-7.37 (m, 4 H) 8.07 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.10 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 34.45, 96.39, 115.78, 119.87, 126.99, 129.03, 129.31, 133.24, 139.22, 142.08, 142.79, 149.93. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 243.0.

５－（２－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダ

ゾール－３－アミン
【０９２３】
【化４３３】



エタノール０．５ｍｌ中の２－ベンジル－４－クロロ－７－アザインドール（０．０２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０３１ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１６ｍｌ、０．１６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.20 (s, 2 H) 6.62 (s, 1H) 7.25-7.30 (m, 1 H) 7.31 (d, J= 5.19 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=7.02, 2 H) 7.52 (d, J= 8.85 Hz, 1 H) 7.81 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 8.29-8.33 (m, 2 H) 12.10 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 34.44, 98.56, 110.98, 114.56, 115.44, 119.84, 121.40, 126.49, 126.83, 128.89, 128.91, 129.11, 136.09, 139.40, 141.34, 141.89, 144.31, 151.35, 152.76. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{18}N_5$ = 340.1550 found= 340.1557.
【０９２４】
［実施例２２４］
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリジン－２－イル）メタノール
【０９２５】
【化４３４】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中の４－（クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール（０．１１ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．２５８ｇ、１．００ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４０ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃に２０時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。次いで溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ

）に溶解し、脱脂綿のパッドに通した後、ＨＰＬＣにより精製した。粗製物質０．０２ｇをＨＰＬＣ（t_R＝６分）により精製して、表題化合物を二重のＴＦＡ塩として得た（０．００５２ｇ、１６．９％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.67 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 11.97 (br s, 1H). HRMS: For $C_{15}H_{14}ON_5$ requires 280.1190 found 280.1193. Analytical LCMS @ 254 nm t_R = 8.88 min; 87.9%; MS (ESI) m/z (M+H)$^+$.

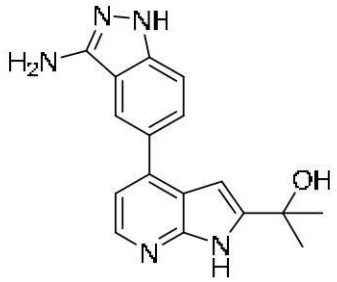
【０９２６】

［実施例２２５］

２－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール

【０９２７】

【化４３５】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中の２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール（０．１０５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１９４ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１６ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃に２２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。次いで溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、脱脂綿のパッドに通した後、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を二重のＴＦＡ塩として得た（０．０５５１ｇ、２０％）。

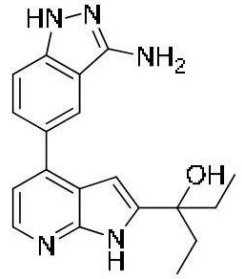
【０９２８】

［実施例２２６］

３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール

【０９２９】

【化４３６】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中の３－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール（０．１０５ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．２１ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２９ｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃に２２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。次いで溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、脱脂綿のパッドに通した後、ＨＰＬＣにより精製した。ＨＰＬＣ（t_R＝１１分）により精製して、表題化合物を二重のＴＦＡ塩として得た（０．０４５１ｇ、１８．２％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.73 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 11.90 (br s, 1H). HRMS: For $C_{19}H_{22}ON_5$ requires 336.1819 found 336.1813.

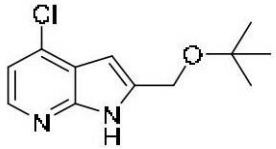
【０９３０】

［実施例２２７］

２－ｔｅｒｔ－ブトキシメチル－４－クロロ－７－アザインドール

【０９３１】

【化４３７】



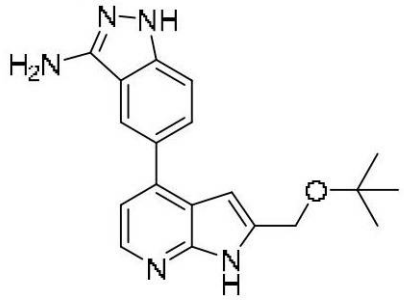
３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン（０．６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０７ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００６ｇ、１０％、０．００２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（３１．７ｍｇ、９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (s, 9 H) 4.54 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.15 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.98 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.83, 40.27, 57.64, 96.45, 115.72, 115.68, 119.34, 140.50, 143.20, 143.19. m/z (ESI-MS)

５－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９３２】

【化４３８】



エタノール０．７ｍｌ中の４－クロロ－２－ｔｅｒｔ－ブトキシメチル－７－アザインドール（０．０３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ

、０．１９ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２５ｍｌ、０．２５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、５２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (s, 9 H) 4.55 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.62, 1.6 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.66 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.88, 40.27, 57.85, 98.37, 110.29, 114.46, 115.05, 118.03, 120.69, 127.12, 128.45, 138.98, 141.34, 141.59, 143.00, 150.01, 150.29. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{22}ON_5$ = 336.1819 found=336.1815.

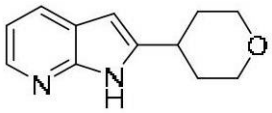
【０９３３】

［実施例２２８］

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－アザインドール

【０９３４】

【化４３９】



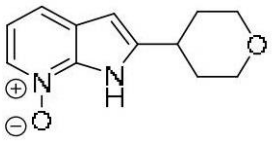
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（０．５５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ ｎ－ブチルリチウム（３．２ｍｌ、６．５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）カルボキサムアミド（０．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、１９ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、生成物を白色固体として得た（０．５１ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64-1.79 (m, 2 H) 1.87-1.97 (m, 2 H) 2.97 (tt, J=11.75, 3.63 Hz, 1 H) 3.45 (td, J=11.64, 2.20 Hz, 2 H) 3.94 (dd, J=11.42, 2.64 Hz, 2 H) 6.11-6.19 (m, 1 H) 6.98 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=7.91, 1.32 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=4.83, 1.76 Hz, 1 H) 11.53 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.28, 34.58, 67.34, 95.46, 115.72, 120.69, 127.43, 141.86, 145.23, 149.20. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 203.1.

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－オキシド－７－アザインドール

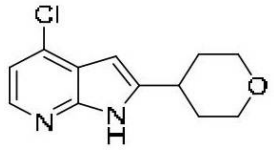
【０９３５】

【化４４０】

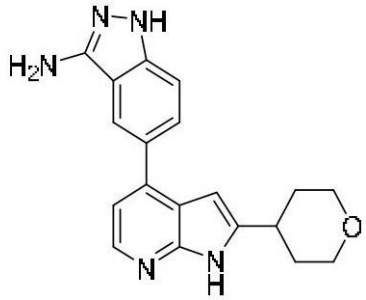


２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－アザインドール（０．５５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．６８ｇ、３．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、７６

％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64-1.77 (m, 2 H) 1.89-1.96 (m, 2 H) 2.99 (tt, J=11.75, 3.63 Hz, 1 H) 3.42 (td, J=11.64, 1.76 Hz, 2 H) 3.93(dd, J=11.42, 3.08 Hz, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.19, 34.40, 67.32, 97.81, 116.51, 119.27, 124.81, 130.91, 138.86, 146.15. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 219.1.
２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－クロロ－７－アザインドール
【０９３６】
【化４４１】



密封管中、２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４ｍｌ、４．８ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（６８．６ｍｇ、１８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.69-1.80 (m, 2 H) 1.94 (dd, J= 12.82, 1.83 Hz, 2 H) 3.01 (tt, J=11.67, 3.74 Hz, 1 H) 3.46 (td, J=11.67, 1.83 Hz, 2 H) 3.95 (dd, J=10.83, 3.20 Hz, 2 H) 6.24 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.09, 34.58, 67.28, 93.73, 115.63, 119.52, 133.26, 142.64, 146.57, 149.75. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 237.1.
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９３７】
【化４４２】



エタノール１．２ｍｌ中の４－クロロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－アザインドール（０．０４８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（５６．５ｍｇ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72-1.85 (m, 2 H) 1.91-2.01 (m, 2 H) 3.02 (tt, J=11.65, 3.68 Hz, 1 H) 3.47 (td, J= 11.63, 1.60 Hz, 2 H) 3.96 (dd, J=11.22, 2.98 Hz, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.44 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.54, 1.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.30, 34.73, 67.39, 95.17, 110.29, 114.39, 115.05, 118.18, 120.59, 127.12, 128.55, 140.77, 141.56, 142.36, 145.25, 149.98, 150.27.m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{20}ON_5$ = 334.1662 found=334.1659.

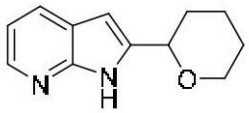
【０９３８】

［実施例２２９］

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－アザインドール

【０９３９】

【化４４３】



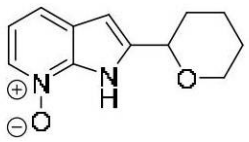
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（０．５５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（３．２ｍｌ、６．５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）カルボキサムアミド（０．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、１９ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、生成物を白色固体として得た（０．５４ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 (m, 3 H) 1.86-1.98 (m, 2 H) 3.52-3.62 (m, 1 H) 3.97-4.03 (m, 1 H) 4.52 (dd, J=10.76, 2.21 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=7.78, 4.73 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=7.78, 1.68 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.65, 1.60 Hz, 1 H) 11.59 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 23.36, 25.91, 31.40, 68.26, 73.80, 96.65, 115.83, 120.19, 128.10, 141.77, 142.53, 148.99. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 203.1.

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－オキシド－７－アザインドール

【０９４０】

【化４４４】



２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－アザインドール（０．５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．６８ｇ、４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．５ｇ、９５％）。

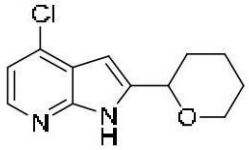
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 1.84-1.92 (m, 1 H) 1.92-2.02 (m, 1 H) 3.65 (t, J=6.78 Hz, 1 H) 3.93-4.04 (m, 2 H) 4.51 (dd, J=10.79, 2.01 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 12.44 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 22.89, 25.29, 31.11, 67.87, 72.97, 98.31, 116.13, 119.25, 123.90, 1

27.59, 130.86, 142.25. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 219.1.

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４－クロロ－７－アザインドール

【０９４１】

【化４４５】



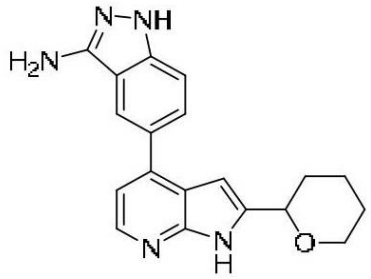
密封管中、２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４ｍｌ、４．８ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（４１ｍｇ、７．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57-1.80 (m, 3 H) 1.84-189 (m, 1 H) 1.90-3.05 (m, 2 H) 3.46-3.61 (m, 1 H) 3.95 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 4.50 (dd, J=10.98, 2.06 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H).m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 237.1.

５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９４２】

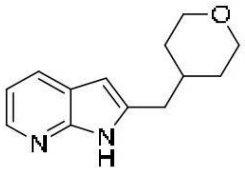
【化４４６】



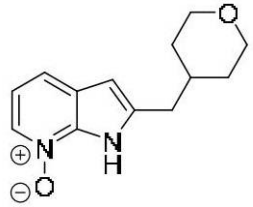
エタノール０．８４ｍｌ中の４－クロロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－アザインドール（０．０３３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５４ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２８ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（２８．３ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53-1.71 (m, 3 H) 1.73-1.84 (m, 1 H) 1.87-2.01 (m, 2 H) 3.54-3.61 (m, 1 H) 4.01 (d, J=10.99, 1 H) 4.55 (dd, J=10.91, 2.06 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.54 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.15 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.62, 1.60 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (d, J= 4.88 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.69 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 23.41, 25.91, 31.47, 68.30, 73.96, 96.38, 110.30, 114.48, 115.05, 117.76, 120.67, 127.14, 128.41, 141.45, 141.60, 141.82, 143.01, 149.77, 150.29. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{20}ON_5$ = 334.1662 found=334.1660.

【０９４３】
［実施例２３０］
２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－アザインドール
【０９４４】
【化４４７】



２－（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（１．５ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（９．１ｍｌ、１８．２５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトアミド（１．５ｇ、８ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（０．８ｇ、５０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19-1.29 (m, 2 H) 1.53 (dd, J=12.89, 1.75 Hz, 2 H) 1.94 (ttt, J=11.25, 11.25, 7.44, 7.44, 3.74, 3.74 Hz, 1 H) 2.66 (d, J=7.17 Hz, 2 H) 3.26 (td, J=7.67, 1.98 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.44, 2.44 Hz, 2 H) 6.16 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=7.71, 4.65 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=4.65, 1.60 Hz, 1 H) 11.43 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 33.05, 35.16, 35.56, 67.39, 98.23, 115.68, 121.02, 127.05, 139.51, 141.58, 149.14. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 217.1.
２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－オキシド－７－アザインドール
【０９４５】
【化４４８】



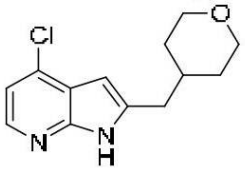
２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．４５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．３５ｇ、９４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.27 (m, 2 H) 1.48 (dd, J=12.80, 1.76 Hz, 2 H) 1.84- 1.97 (m, 1 H) 2.66 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 3.15-3.25 (m, 2 H) 3.80 (dd, J=11.29, 2.51 Hz, 2 H) 6.30 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=8.13, 6.37 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.38, 34.51, 34.

71, 66.84, 100.00, 115.96, 118.60, 124.63, 130.16, 138.21, 139.99. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 233.1.

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－４－クロロ－７－アザインドール

【０９４６】

【化４４９】



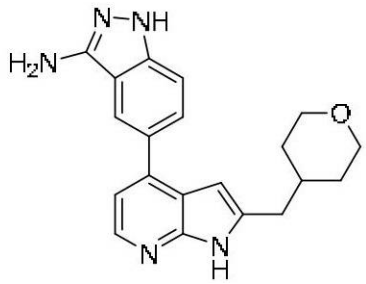
密封管中、２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４ｍｌ、４．５ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（８２．７ｍｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18-1.31 (m, 2 H) 1.46-1.58 (m, 2 H) 1.95 (dtt, J= 11.25, 7.51, 7.51, 3.72, 3.72 Hz, 1 H) 2.68 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 3.21-3.31 (m, 2 H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.82 Hz, 2 H) 6.24 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.86 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.98, 35.08, 35.43, 67.35, 96.41, 115.60, 119.84, 132.84, 141.02, 142.36, 149.67. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 251.1.

５－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９４７】

【化４５０】



エタノール１．５ｍｌ中の４－クロロ－２（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－アザインドール（０．０６５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（７１．２ｍｇ、８１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20-1.30 (m, 2 H) 1.50-1.58 (m, 2 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 2.70 (d, J= 7.17 Hz, 2 H) 3.23-3.29 (m, 2 H) 3.82 (dd, J=11.37, 2.67 Hz, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.40-6.48 (m, 1 H) 7.12 (d,

J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.70, 1.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.16 (d, J= 4.88 Hz, 1 H) 11.54 (br. s., 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 33.07, 35.27, 35.68, 67.39, 97.97, , 110.27, 114.35, 115.07, 118.55, 120.59, 127.12, 128.61, 139.60, 140.38, 141.57, 142.10, 149.91, 150.28. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{22}ON_5$ = 348.1819 found=348.1814.

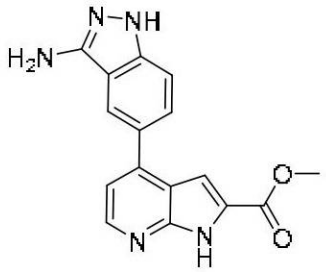
【０９４８】

［実施例２３１］

メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０９４９】

【化４５１】



２～５ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（０．２１０ｇ、１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．３３７ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５４ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、８％ｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．２４８ｇ、１．８ｍｍｏｌ、無水物）を入れた。バイアルを使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。次いでバイアルにＭｅＯＨ（５ｍＬ、無水物、O_2－フリー）を入れ、混合物を４５℃で撹拌し、N_2で１５分間パージした。次いで得られた混合物を７０℃に１３時間撹拌した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、H_2O（３０ｍＬ×３）で洗浄した。次いで有機相を乾燥（$MgSO_4$）し、濾過し、シリカ上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇ　SiO_4、ＥｔＯＡｃ中０～３％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を緑色固体として得た（０．０４５ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 7.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H), 12.62 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{16}H_{14}O_2N_5$ ($M+H^+$) = 308.1142; Found: 308.1142

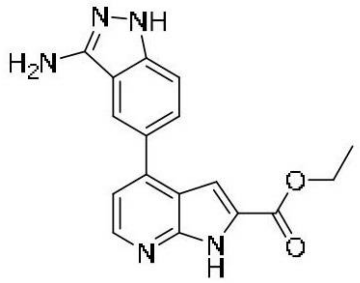
【０９５０】

［実施例２３２］

エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０９５１】

【化４５２】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中のエチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（０．１１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１５０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３８ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃に２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～２／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、ＭｅＯＨおよびヘキサンで摩砕して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．００４ｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、３％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.59 (br s, 2H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 d, J = 5.2 Hz, 1H), 11.61 (br s, 1H), 12.59 (br s, 1H). HRMS: For $C_{17}H_{16}O_2N_5$requires 322.1299 found 322.1293.

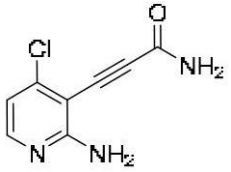
【０９５２】

［実施例２３３］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロピオルアミド

【０９５３】

【化４５３】

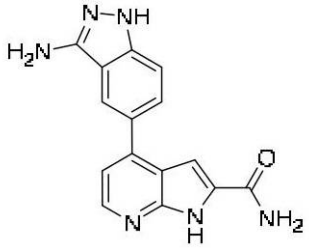


４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．３８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてプロピオルアミド（１．００ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に１０時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、シリカ（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）に通して濾過して、粗生成物を茶褐色固体として得（０．３６ｇ、４７％）、これを更には精製せずに使用した。

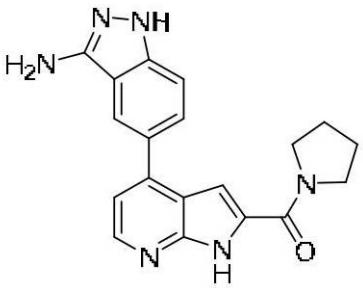
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 6.31 (br s, 2H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2 protons missing. LRMS: Calculated for $C_8H_6ClN_3O$ 195.0 found 196.0 (M+1).

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－２－カルボキサミド
【０９５４】
【化４５４】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロピオルアミド（０．５０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４．１０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）、Ｓｐｈｏｓ（１１３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（１．５８ｇ、６．４ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（５：１）１６．６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に終夜加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカ（石油エーテル６０～８０％／アセトン４：６）に通して濾過して、茶褐色固体（０．１１ｇ）を得、これを更には精製せずにそのまま使用した。
【０９５５】
３－（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）プロピオルアミド（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．３ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン（０．８６ｍＬ、ＥｔＯＨ中１Ｍ溶液）を加えた。反応物を８０℃で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（５ｍｇ、８％）
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.54 (br s, 2H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.59 (br s, 1H), 12.12 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{15}H_{12}N_6O$ 292.1 found 293.1 (M+1).
【０９５６】
［実施例２３４］
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン
【０９５７】
【化４５５】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、ピロリジン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾

燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７ｇ、０．０１２２ｍｍｏｌ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.76 - 2.05 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.29 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{19}ON_6$($M+H^+$) = 347.1615; Found: 347.1613

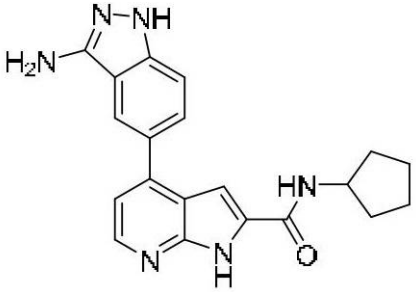
【０９５８】

［実施例２３５］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９５９】

【化４５６】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、シクロペンタンアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００５８ｇ、０．００９８６ｍｍｏｌ、２６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47 - 1.59 (m, 4H), 1.63 - 1.74 (m, 2H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 12.25 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{21}ON_6$ ($M+H^+$) = 361.1771; Found: 361.1776

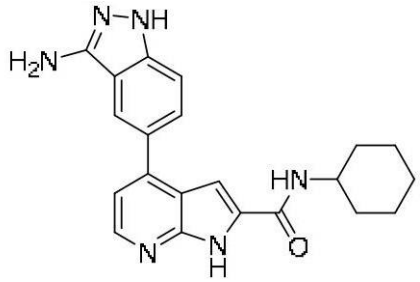
【０９６０】

［実施例２３６］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６１】

【化４５７】



エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３２）（０．０６０ｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルアミン（０．５ｍＬ、４．３６ｍｍｏｌ）および磁気撹拌子を、０．５～２ｍＬのＢｉｏｔａｇｅマイクロ波バイアル中に加え、これを使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封した。次いでＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）を加え、バイアルを１９０℃で９０分間マイクロ波照射に供した。冷却した後、溶媒を蒸発させ、混合物を０．１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液、５ｍＬ）に懸濁し、ＥｔＯＡｃ（３×８ｍＬ）で抽出し、有機層を$MgSO_4$下で乾燥し、溶媒を真空で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン－ジクロロメタン：ＭｅＯＨ　９５：５）により精製して、表題化合物を茶褐色固体として得た（０．０１０ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、１５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 - 1.39 (m, 5H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.72 - 1.78 (m, 2H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.19 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H), 12.09 (s, 1H). HRMS found 375.19 $(M+H)^+$ calculated for $C_{21}H_{23}ON_6$375.19

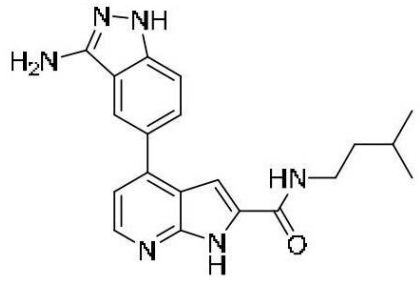
【０９６２】

［実施例２３７］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６３】

【化４５８】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０２６ｇ、０．０８０９ｍｍｏｌ、１当量）、ｉ－ペンチルアミン（９４μＬ、０．８１０ｍｍｏｌ、１０当量）、ＥｔＯＨ（５００μＬ、無水物）を入れた。バイアルを使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１７０℃に９０分間加熱した。得られた溶液を蒸発させて黄色固体を得、これをＮＭＲにより確認すると、生成物および出発物質が存在していることを示した。固体をＥｔＯＨ（３００ｕＬ、無水物）およびｉ－ペンチルアミン（２８２μＬ、３０当量）で溶解し、N_2でパージし、ｍｗ照射下１７０℃に追加の２時間加熱した。得られた溶液を蒸発させて黄色固体を得、これをＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０１８７ｇ、０．０３１７ｍｍｏｌ、３９％

）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 1H), 3.28 - 3.35 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 12.18 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{23}ON_6$($M+H^+$) = 363.1928; Found: 363.1931

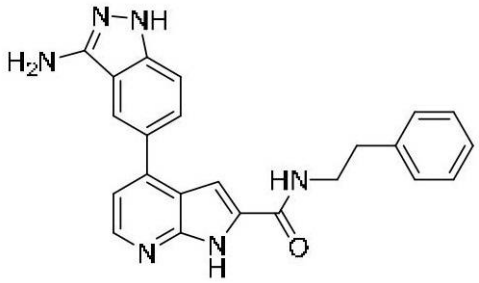
【０９６４】

［実施例２３８］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－フェネチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６５】

【化４５９】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、２－フェニルエタンアミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＥｔＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００６６ｇ、２８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (app q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.15 - 7.34 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 12.22 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{23}H_{21}ON_6$($M+H^+$) = 397.1771; Found: 397.1766

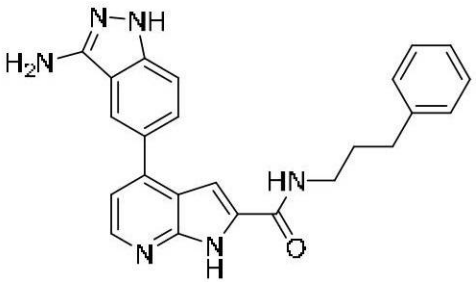
【０９６６】

［実施例２３９］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６７】

【化４６０】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５

－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、３－フェニルプロパン－１－アミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１６０℃に８時間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００５９ｇ、０．００９２４ｍｍｏｌ、２５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.78 - 1.92 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 3.31 (app q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.14 - 7.34 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 12.25 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{24}H_{23}ON_6$ ($M+H^+$) = 411.1928; Found: 411.1930

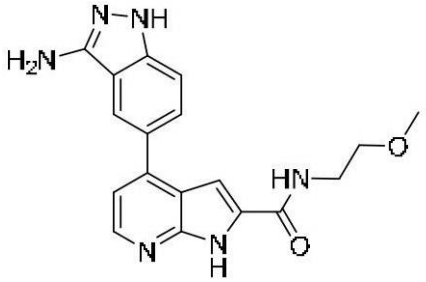
【０９６８】

［実施例２４０］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６９】

【化４６１】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１５ｇ、０．０４８８ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタンアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に５時間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０１０６ｇ、０．０１８３ｍｍｏｌ、３８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.50 (m, 4H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.66 (m, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{18}H_{19}O_2N_6$($M+H^+$) = 351.1564; Found: 351.1567

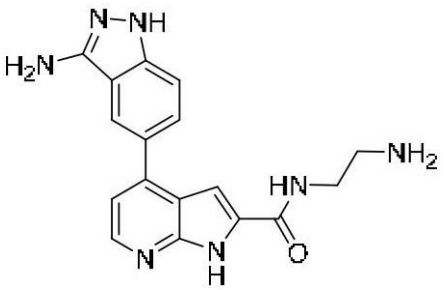
【０９７０】

［実施例２４１］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９７１】

【化４６２】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、エタン－１，２－ジアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７７ｇ、０．０１１４ｍｍｏｌ、３０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.99 (app q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (app q, J = 6.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (bs, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.81 (s, 0H), 12.27 (s, 1H).
HRMS: Calculated for $C_{17}H_{18}ON_7$ ($M+H^+$) = 420.2506; Found: 336.1563

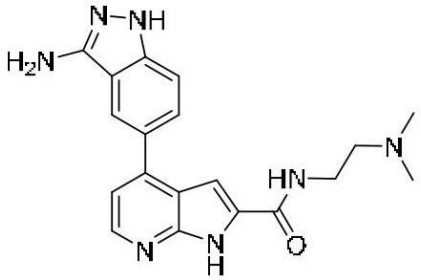
【０９７２】

［実施例２４２］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９７３】

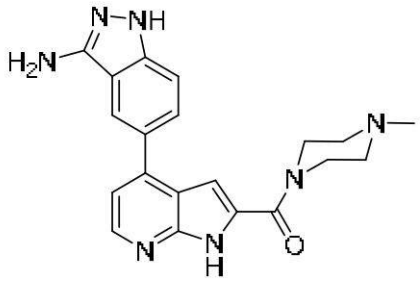
【化４６３】



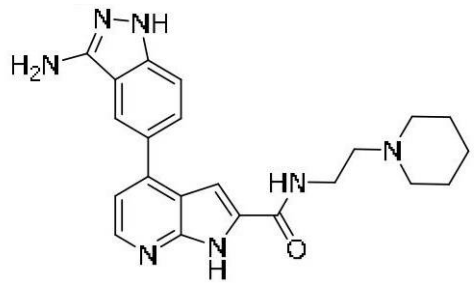
０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に５時間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７５ｇ、０．０１０６ｍｍｏｌ、２９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 3.27 (app q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64 (app q, J = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.85 (bs, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{22}ON_7$($M+H^+$) = 36

4.1880; Found: 364.1880
【０９７４】
［実施例２４３］
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン
【０９７５】
【化４６４】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下２００℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００５２ｇ、０．０７２５ｍｍｏｌ、１９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85 (s, 3H), 3.02 - 3.15 (m, 2H), 3.29 - 3.53 (m, 2H), 4.43 - 4.65 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.82 (bs, 1H), 11.72 (bs, 1H), 12.34 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{22}ON_7$ ($M+H^+$) = 376.1880; Found: 376.1876
【０９７６】
［実施例２４４］
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド
【０９７７】
【化４６５】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、２－（ピペリジン－１－イル）エタンアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００６１ｇ、０．００８１８ｍｍｏｌ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.44 (m, 1H), 1.53 - 1.75 (m, 3H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.15 - 3.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.00 (bs, 1H), 11.73 (s, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{22}H_{26}ON_7$ ($M+H^+$) = 404.2193; Found: 404.2197

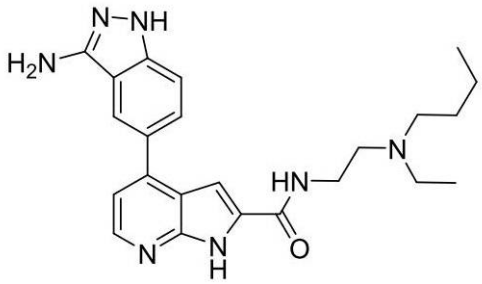
【０９７８】

［実施例２４５］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ブチル（エチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９７９】

【化４６６】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１－ブチル－Ｎ１－エチルエタン－１，２－ジアミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＥｔＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７９ｇ、０．０１０３ｍｍｏｌ、２８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 3.06 - 3.19 (m, 2H), 3.19 - 3.34 (m, 4H), 3.64 (app q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.17 (bs, 1H), 11.72 (s, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{23}H_{30}ON_7$($M+H^+$) = 420.2506; Found: 420.2501

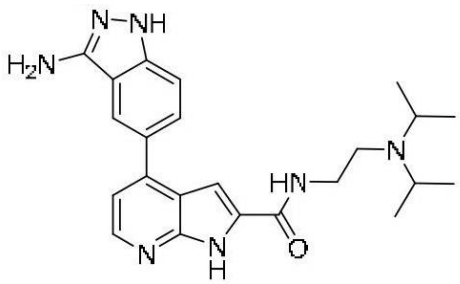
【０９８０】

［実施例２４６］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジイソプロピルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９８１】

【化４６７】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジイソプロピルエタン－１，２－ジアミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＥｔＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７０ｇ、０．００９２ｍｍｏｌ、２５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 12H), 3.16 - 3.26 (m, 2H), 3.54 - 3.63 (m, 2H), 3.65 - 3.77 (m, 2H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 11.74 (bs, 1H), 12.33 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{23}H_{30}ON_7$($M+H^+$) = 420.2506; Found: 420.2503

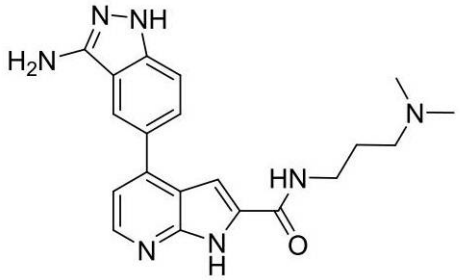
【０９８２】

［実施例２４７］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９８３】

【化４６８】



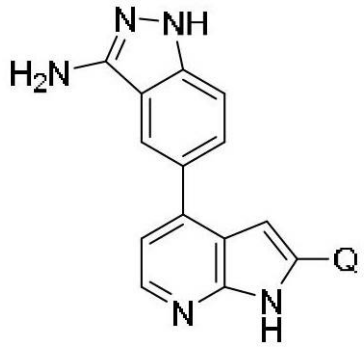
０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、ｍｗ照射下１９０℃に１５分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７１ｇ、０．００９８７ｍｍｏｌ、２６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.89 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 3.36 (app q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.34 (bs, 1H), 12.23 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{24}ON_7$($M+H^+$) = 378.2037; Found: 378.2038

【０９８４】

セクション１１　－　式：

【化４６９】



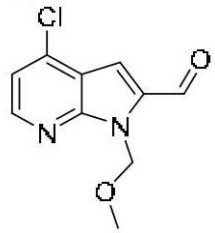
式中、Ｑは－Ｌ$_1$－Ｙ$_1$－Ｌ$_2$－Ｑ$_1$であり、Ｙ$_1$はＮ（Ｒ$_{y1}$）＿またはＱ$_1$はヘテロシクリルである。

の化合物

４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－カルバルデヒド

【０９８５】

【化４７０】



４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール（０．６６ｇ、３．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中溶液を、－７５℃で調製したてのリチウムジイソプロピルアミド溶液（５ｍｍｏｌ、無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（２．５ｍｌ）をジイソプロピルアミン０．７ｍｌにゆっくり加えることにより調製した）にゆっくり加えた。次いで、反応混合物を－７５℃に３０分間熟成した。その後、反応物をジメチルホルムアミド（０．７７ｍｌ、１０ｍｍｏｌ）の添加によりクエンチし、－７５℃で１時間撹拌した。次いで混合物を硫酸（２Ｍ、１０ｍｌ）で処理し、ジエチルエーテルで希釈し、抽出した。分離した有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、蒸発させて、所望の化合物を黄色固体として得た（０．６８ｇ、９２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.50 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.54 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 10.03 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d$_6$) δ ppm 56.65, 73.53, 113.78, 118.27, 118.65, 136.02, 138.49, 149.76, 150.92, 184.57. m/z (ESI-MS) [M-OCH$_3$]$^+$ 193.0.

４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド

【０９８６】

【化４７１】



４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－カルバルデヒドの無水ジクロロメタン（５ｍｌ）中冷却溶液に、０℃でブロモ－カテコールボラン（０．２８ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１．５時間撹拌した。濃厚懸濁液に、酢酸カリウム（３．２ｇ、３０ｍｍｏｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）を加え、反応物を室温で２

４時間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を水で３時間摩砕した。次いで懸濁液を真空濾過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して、４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒドをクリーム色がかった固体として得た（０．１５ｇ、８０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.49 (d, J= 2.20 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 12.96 (br. s., 1 H) .^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 110.39, 117.46, 118.84, 137.06, 138.02, 149.37, 150.54, 184.25. m/z (ESI-MS) $[M]^-$ 179.0.

【０９８７】

一般的手順Ａ：

適切なアルデヒド（１当量）および所望のアミン（１．３当量）を、室温で４８時間ジメチルアセトアミド（２ｍｌ）中にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．５当量）および酢酸（１．３当量）の存在下で反応させた。次いで反応混合物を１Ｍ炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ入れ、氷浴中で３時間撹拌し、次いで濾過した。次いで固体を集め、カラムクロマトグラフィーにより精製した。

【０９８８】

一般的手順Ｂ：

所望の４－クロロアザインドール基質（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）および塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

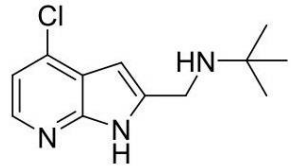
【０９８９】

［実施例２４８］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）アミン

【０９９０】

【化４７２】

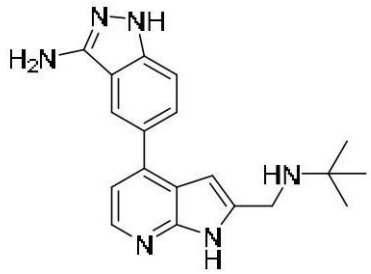


４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．０８ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（０．０６ｍｌ、０．５７ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１４ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０３ｍｌ、０．６６ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を黄色固体として得た（９０ｍｇ、８６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 3.82 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=4.83 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.33, 49.15, 50.79, 95.51, 115.63, 119.69, 133.22, 142.61, 143.58, 149.72. m/z (ESI-MS) $[M\text{-}tBu\text{-}amine]^+$ 165.1 (100%) $[M]^+$ 238.1 (20%)

５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９９１】

【化４７３】



エタノール０．８４ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）アミン（０．０３４ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５５ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２８ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３３ｍｇ、７０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (s, 9 H) 3.85 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.79, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.16 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.54 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 29.16, 48.94, 50.77, 96.52, 110.24, 114.38, 115.05, 118.30, 120.63, 127.12, 128.57, 139.01, 141.29, 141.63, 142.46, 149.83, 150.01. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{23}N_6$= 335.1979 found= 335.1981.

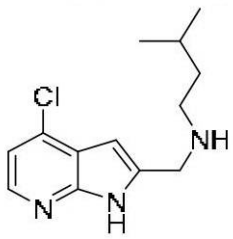
【０９９２】

［実施例２４９］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソペンチルアミン

【０９９３】

【化４７４】



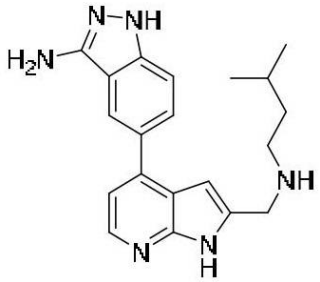
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、イソペンチルアミン（０．１ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を茶褐色固体として得た（１２５．６ｍｇ、７５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, J=6.15 Hz, 6 H) 1.21-1.38 (m, 2 H) 1.53-1.66 (m, 1 H) 3.82 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=4.39 Hz, 1 H) .^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 23.20, 26.02, 39.20, 46.77, 47.24, 96.17, 115.70, 119.66, 133.33, 142.39, 142.79, 149.78 m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 252.1.

５－（２－（（イソペンチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９９４】

【化４７５】



エタノール１．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソペンチルアミン（０．０８ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６４ｍｌ、０．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を赤色がかった固体として得た（４７．１ｍｇ、４２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (d, J= 56.59 Hz, 6 H) 1.32 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 1.61 (m, 1 H) 3.38 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.63-7.67 (m, 1 H) 8.13-8.15 (m, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.54 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 23.21, 26.04, 39.22, 47.03, 47.26, 94.88, 110.33, 114.46, 115.14, 118.33, 120.74, 127.20, 128.62, 140.78, 140.91, 141.64, 142.57, 150.02, 150.37. m/z (ESI-HR MS) calculated for $C_{20}H_{25}N_6$= 349.2135 found= 349.2132.

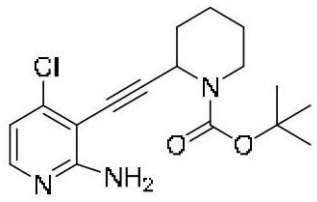
【０９９５】

［実施例２５０］

ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９９６】

【化４７６】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．０６４ｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００２ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．００８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてｔｅｒｔ－ブチル２－エチニルピペリジン－１－カルボキシレート（０．０６４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．０４２ｇ、４０％）。

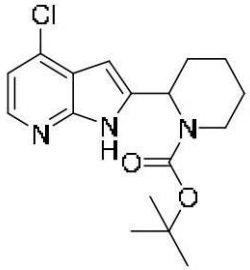
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.40 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 1.41-1.45 (m, 4 H) 2.42 (m., 4 H) 6.65 (br. s., 2 H) 7.18 (d, J=5.49

Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 19.81, 25.16, 28.29, 28.50, 40.27, 66.82,70.27, 95.83, 115.87, 119.57, 133.31, 141.73, 143.04, 152.64, 169.32. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 336.1.

tert－ブチル２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０９９７】

【化４７７】



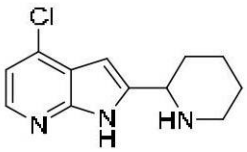
tert－ブチル２－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０４ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０３３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００３ｇ、１０％、０．０１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（３８．８ｍｇ、９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.51-1.64 (m, 3 H) 1.75 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 1.81 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 1.30-2.40 (m, 1 H) 2.86-2.99 (m, 1 H) 3.96 (d, J=12.74 Hz, 1 H) 5.41-5.46 (m, 1 H) 6.14 (s, 1 H) 7.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.98 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 19.81, 25.16, 28.29, 28.50, 40.27, 66.82,70.27, 95.83, 115.87, 119.57, 133.31, 141.73, 143.04, 152.64, 169.32. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 336.1.

４－クロロ－２－（ピペリジン－２－イル）－７－アザインドール

【０９９８】

【化４７８】



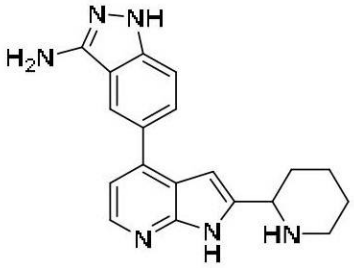
トリフルオロ酢酸（０．０３ｍｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０３ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１ｍｌ）中溶液に加え、反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、８５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58-1.72 (m, 3 H) 1.78-1.95 (m, 4 H) 2.22 (d, J=14.94 Hz, 1 H) 4.11 (q, J=5.27 Hz, 1 H) 4.44 (dd, J=10.33, 1.10 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.26 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.20 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 19.81, 25.16, 28.29, 77.21, 79.60, 95.83, 115.87, 119.57, 113.31, 143.04, 143.03, 154.91. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 236.1.

５－（２－（ピペリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９９９】

【化４７９】



エタノール０．７ｍｌ中の４－クロロ－２－（ピペリジン－２－イル）－７－アザインドール（０．０３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２５ｍｌ、０．２５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１６ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（１０．５ｍｇ、７９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41-1.52 (m, 2 H) 1.59 (d, J= 11.86 Hz, 2 H) 1.79-1.89 (m, 1 H) 1.99 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.66-2.75 (m, 1 H) 3.07(d, J= 11.86 Hz, 1 H) 3.80-3.89 (m, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 11.54 (br. s., 1 H) 11.58 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.57, 25.59, 32.38, 46.66, 55.04, 95.97, 110.24, 114.43, 115.07, 117.98, 120.63, 127.09, 128.47, 141.13, 141.58, 142.75, 142.91, 149.71, 150.26. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{21}N_6$ = 333.1822 found=333.1820.

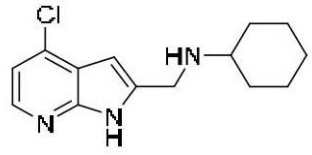
【１０００】

［実施例２５１］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－シクロヘキシルアミン

【１００１】

【化４８０】



４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、シクロヘキシルアミン（０．１ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０４ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃ）を行って、所望の化合物を黄色固体として得た（４０．９ｍｇ、４１％）。

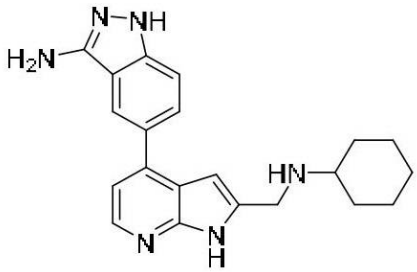
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98-1.10 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H) 1.53 (m, 2 H) 1.61-1.71 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H) 2.30-2.39 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.91 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.87, 26

.44, 33.29, 43.62, 55.40, 96.06, 115.70, 119.67, 120.07, 130.97, 142.80, 150.56. m/z (ESI-MS) [M- cyclohexylamine]$^{+}$165.1 (100%) [M]$^{+}$ 264.2 (40%).

5－（2－（（シクロヘキシルアミノ）メチル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1H－インダゾール－3－アミン

【1002】

【化481】



エタノール0．9ml中のN－（（4－クロロ－7－アザインドール）メチル）－N－シクロヘキシルアミン（0．04g、0．15mmol）、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－インダゾール－3－アミン（0．06g、0．22mmol）、1Mリン酸カリウム溶液（0．3ml、0．3mmol）、［1，1’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）触媒（0．005g、0．007mmol）を一般的手順Bに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（EtOAc中0～18%メタノールおよび1%トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（26．6mg、49%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2 H) 1.15-1.21 (m, 2 H) 1.47-1.55 (m, 2 H) 1.58-1.69 (m, 2 H) 1.83 (m, 2 H) 2.37 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.54 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 24.77, 26.31, 33.09, 43.74, 55.41, 97.78, 110.27, 111.54, 114.40, 118.26, 120.66, 127.12, 128.52, 135.65, 140.90, 142.19, 142.50, 149.90, 150.28. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$= 361.2135 found= 361.2138.

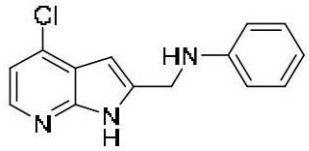
【1003】

［実施例252］

N－（（4－クロロ－7－アザインドール）メチル）－アニリン

【1004】

【化482】



4－クロロ－7－アザインドール－2－カルバルデヒド（0．12g、0．66mmol）を、アニリン（0．08ml、0．86mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0．21g、0．99mmol）および酢酸（0．06ml、0．99mmol）と一般手順Aに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（0．07g、41%）、（LC－MS純度＝93%）。

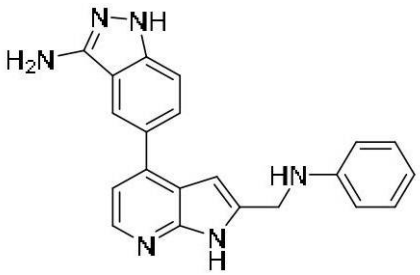
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ δ 4.43 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 6.53 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.47 Hz, 1 H) 7.11-7.17 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 2 H) 7.42-7.50 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.09 (d, J=

5.27 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H) 11.67 (s, 1 H)..^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 41.05, 96.11, 113.06, 115.83, 116.89, 121.59, 129.44, 133.43, 141.36, 142.97, 146.86,148.91. m/z (ESI-MS) $[M]^-$ 256.1.

5－（２－（（フェニルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１００５】

【化４８３】



エタノール０．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アニリン（０．０３９ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５９ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３ｍｌ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１８ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.42 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.03 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 6.53 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 6.59-6.69 (m, 3 H) 7.01 - 7.08 (m, 2 H) 7.13 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.18 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H) 11.67 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 41.41, 97.89, 110.34, 113.11, 114.60, 115.16, 116.80, 118.42, 120.75, 127.16, 128.56, 129.38, 139.63, 141.09, 141.63, 142.77, 149.03, 149.94, 150.35. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{19}N_6$ = 355.1666 found= 355.1665.

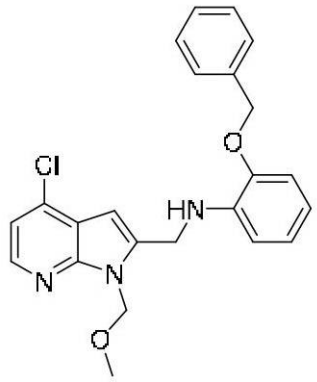
【１００６】

［実施例２５３］

２－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（（４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－イル）メチル）アニリン

【１００７】

【化４８４】



４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０

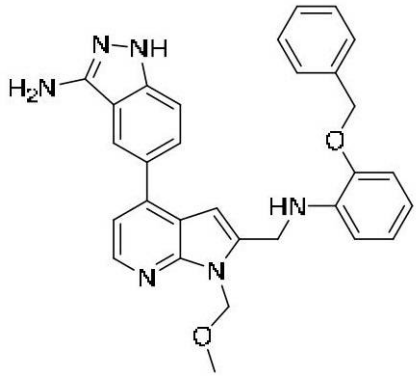
．３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を、２－（ベンゾキシ）アニリン（０．３４ｍｌ、１．７ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．４１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）および酢酸（０．１１ｍｌ、１．９５ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（２０９ｍｇ、４０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.18 (s, 3 H) 4.65 (d, J= 6.10 Hz, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 5.64 (t, J= 6.18 Hz, 1 H) 5.74 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 6.52-6.58 (m, 1 H) 6.64 (d, J= 7.78 Hz, 1 H) 6.74 (t, J= 7.63 Hz, 1 H) 6.94 (d, J= 8.09 Hz, 1 H) 7.25 (d, J= 5.19 Hz, 1 H) 7.30-7.35 (m, 1 H) 7.40 (t, J= 7.40 Hz, 2 H) 7.53 (d, J= 5.32 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=5.19 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 56.31, 63.44, 69.96, 72.67, 97.60, 110.75, 112.22, 116.74, 116.99, 119.01, 121.80, 128.08, 128.93, 134.02, 137.95, 138.22, 141.99, 143.38, 146.05, 150.01. m/z (ESI-MS) [M-OCH_3]$^{+}$ 376.0

５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１００８】

【化４８５】



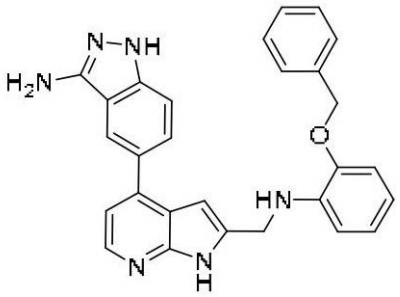
エタノール０．７２ｍｌ中の２－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（（４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－イル）メチル）アニリン（０．０５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２４ｍｌ、０．２４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中６０～１００％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を白色固体として得た（５５．６ｍｇ、９１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.19 (s, 3 H) 4.64 (d, J= 5.71 Hz, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 5.64-5.57 (m, 3 H) 5.77 (s, 2 H) 6.48-6.55 (m, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 6.71 (d, J= 7.47 Hz, 1 H) 6.88 (d, J= 7.47 Hz, 1 H) 7.22 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.24-7.37 (m, 4 H) 7.47 (d, J= 7. 03 Hz, 2 H) 7.58 (dd, J= 8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.28 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.57 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 56.21, 60.32, 69.97, 72.35, 99.77, 110.44, 110.85, 112.06, 115.17, 115.89, 116.78, 117.70, 120.99, 121.77, 127.09, 128.05, 128.25, 128.91, 137.88, 138.35, 140.04, 141.66 141.89, 143.16, 146.11, 150.22, 150.39. m/z (ESI-MS) [M]$^{+}$ 505.1

５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１００９】

【化４８６】



５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５ｍｌ）中冷却溶液に、ブロモ－カテコールボラン（０．０６５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５ｍｌ）中溶液を加え、混合物を１．５時間撹拌した。濃厚懸濁液に、酢酸カリウム（０．７３ｇ、７．５ｍｍｏｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）を加え、反応物を室温で２４時間撹拌した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣を水で３０分間摩砕した。次いで懸濁液を真空下で濾過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。次いで濾液をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を黄色固体として得た（４０．１ｍｇ、３４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.14 (s, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 5.45 (t, J= 6.18 Hz, 1 H) 5.51 (br. s, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 6.59-6.70 (m, 2 H) 6.75-6.79 (m, 1 H) 6.80-6.88 (m, 1 H) 6.97 (d, J= 6.96 Hz, 1 H) 7.14 (d, J= 5.13 Hz, 1 H) 7.21-7.23 (m, 4 H) 7.34-7.39 (m, 1 H) 7.62 (dd, J= 8.79, 1.46 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.20 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 11.83 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 48.69, 74.94, 95.95, 99.51, 112.39, 115.34, 118.62, 119.40, 126.53, 126.71, 128.01, 128.57, 128.63, 128.83, 132.79, 136.53, 138.74, 140.94, 141.58, 142.34, 144.21, 147.61, 149.44, 153.13, 161.00. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 461.1

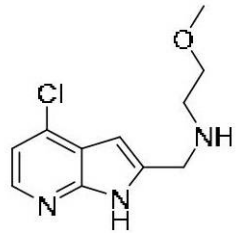
【１０１０】

［実施例２５４］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）アミン

【１０１１】

【化４８７】



４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、２－メトキシエチルアミン（０．０７ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を黄色油状物として得た（５５ｍｇ、３４％）。

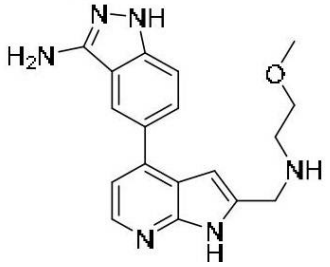
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.40 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.87 (br. S., 1 H) .^{13}C NMR (100 M

Hz, DMSO-d_6) δ ppm 46.60, 48.31, 58.55, 72.28, 96.28, 115.73, 119.63, 133.39, 142.12, 142.86, 149.80 m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 240.1.

5－（2－（（（2－メトキシエチル）アミノ）メチル）－1H－ピロロ［2，3－b］ピリジン－4－イル）－1H－インダゾール－3－アミン

【1012】

【化488】



エタノール0．6ml中のN－（（4－クロロ－7－アザインドール）メチル）－N－（2－メトキシエチル）アミン（0．025g、0．1mmol）、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－インダゾール－3－アミン（0．04g、0．15mmol）、1Mリン酸カリウム溶液（0．2ml、0．2mmol）、［1，1’－ビス（ジ－tert－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（II）触媒（0．001g、0．005mmol）を一般的手順Bに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（EtOAc中0～18%メタノールおよび1%トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（22．1mg、65%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.67 (t, J= 5.71 Hz, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.40 (t, J=5.71 Hz, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.79 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.50- 11.59 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 46.86, 48.33, 58.54, 72.26, 98.00, 110.35, 114.49, 115.14, 118.30, 120.75, 127.22, 128.11, 138.84, 140.98, 141.91, 142.65, 150.04, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{18}H_{21}ON_6$= 337.1771 found= 337.1769.

【1013】

［実施例255］

N^1－（（4－クロロ－7－アザインドール）メチル）－N^2，N^2－ジメチル－1，2－エタンジアミン

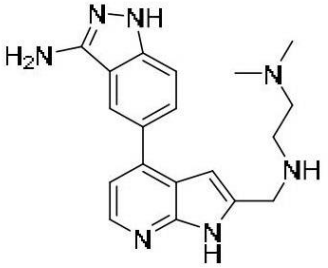
【1014】

【化489】

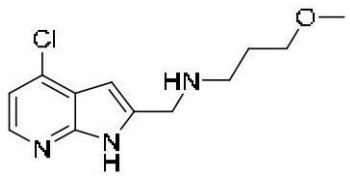


4－クロロ－7－アザインドール－2－カルバルデヒド（0．12g、0．66mmol）を、N^1，N^1－ジメチル－1，2－エタンジアミン（0．09ml、0．86mmol）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（0．22g、0．99mmol）および酢酸（0．06ml、0．99mmol）と一般手順Aに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（EtOAc中18%メタノールおよび1%トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を黄色固体として得た（30．7mg、18%）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (s, 6 H) 2.32 (t, J= 6.27 Hz, 2 H) 2.59 (t, J= 6.40 Hz, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 8.09 (d, J= 5.02 Hz, 1 H).m/z (ESI-MS) $[M]^+$253.1.
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ^2，Ｎ^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン
【１０１５】
【化４９０】



エタノール０．７ｍｌ中のＮ^1－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ^2，Ｎ^2－ジメチル－１，２－エタンジアミン（０．０３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０４６ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２４ｍｌ、０．２４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１５ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（エタノール中２％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１９．１ｍｇ、４５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 6 H) 2.31 (t, J= 6.37 Hz, 2 H) 2.54-2.62 (m, 2 H), 3.86 (s., 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57,1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.60 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 45.72, 46.65, 46.82, 59.29, 97.78, 110.24, 114.37, 115.06, 118.23, 120.63, 127.11, 128.54, 138.78, 140.62, 141.58, 142.51, 149.97, 150.27. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{24}N_7$= 350.2088 found= 350.2086.
【１０１６】
［実施例２５６］
Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシプロピル）アミン
【１０１７】
【化４９１】



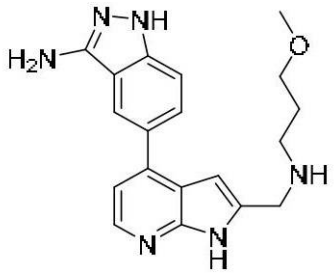
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（１００）（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、２－メトキシプロピルアミン（０．０８ｍｌ、０．８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を茶褐色油状物として得た（０．１４ｇ、８３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-1.70 (m, 2 H), 2.53-2.58 (m, 2 H), 3.

19 (s, 3 H) 3.36 (br. s., 2 H) 3.85 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=4.83 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 29.91, 46.50, 46.08, 58.40, 69.68, 96.39, 115.71, 119.63, 133.37, 141.86, 142.86, 145.05. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 254.1.

５－（２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０１８】

【化４９２】



エタノール２．１ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシプロピル）アミン（０．０９ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３８ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７１ｍｌ、０．７１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１０～１５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（１０．４ｍｇ、８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (quin, J=6.70 Hz 2 H), 2.55-2.66 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H) 3.36 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 1 H) 8.12-8.16 (m, 1 H) 8.20 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.57 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 29.48, 46.01, 46.44, 58.40, 70.62, 96.44, 110.37, 114.58, 115.15, 118.28, 120.79, 127.19, 128.51, 140.74, 141.18, 141.66, 142.93, 149.97, 150.38. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{23}ON_6$ = 351.1928 found= 351.1927.

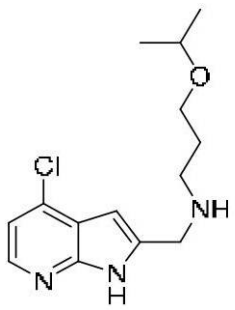
【１０１９】

［実施例２５７］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（３－イソプロポキシプロピル）アミン

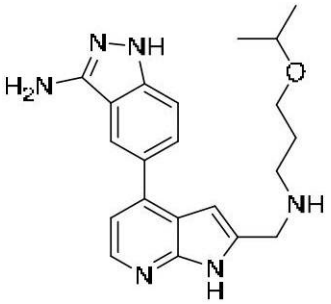
【１０２０】

【化４９３】



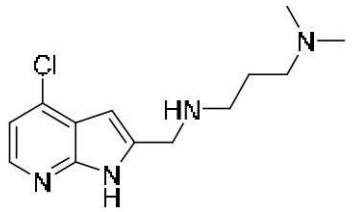
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、イソプロポキシプロピルアミン（０．１２ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセ

トキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を白色固体として得た（７７．４ｍｇ、４１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=6.02 Hz, 6 H) 1.62 (quin, J=6.65 Hz, 2 H) 2.56 (t, J=6.90 Hz, 2 H) 3.40 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 3.48 (dt, J= 12.11, 6.12 Hz, 1 H) 3.84 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.85 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 22.54, 30.56, 46.23, 46.57, 66.04, 70.94, 96.10, 115.61, 119.58, 133.25, 142.13, 142.70,149.68. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 282.1.
５－（２－（（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０２１】
【化４９４】



エタノール１．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（３－イソプロポキシプロピル）アミン（０．０５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０７ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６４ｍｌ、０．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１０．６ｍｇ、２１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J= 6.27 Hz, 6 H) 1.62 (quin, J= 6.59 Hz, 2 H) 2.54-2.61 (m, 2 H), 3.39 (t, J= 6.53 Hz, 2 H) 3.42-3.51 (m, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.66,1.63 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.18 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.48-1154 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 22.52, 30.51, 46.25, 46.77, 66.07, 70.93, 96.49, 110.22, 114.39, 115.42, 119.29, 120.63, 127.09, 128.65, 138.77, 139.80, 140.09, 140.19, 149.92, 151.80. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{27}ON_6$= 379.2241 found= 379.2243.
【１０２２】
［実施例２５８］
N^1－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－N^2，N^2－ジメチル－１，２－プロパンジアミン
【１０２３】

【化４９５】



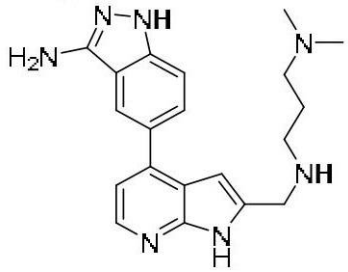
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－ジメチル－１，２－プロパンジアミン（０．１ｍｌ、０．０８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０８ｇ、４５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.60 (m, 2 H), 1.85 (s, 6 H), 2.20-2.25 (m, 2 H) 3.17 (s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.49 (s, 1 H). m/z (ESI-MS) $[M]^{+}$267.1.

Ｎ^{1}－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ^{3}，Ｎ^{3}－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン

【１０２４】

【化４９６】



エタノール１．０８ｍｌ中のＮ^{1}－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチル－１，２－プロパンジアミン（０．０５ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０７３ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３６ｍｌ、０．３６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（１００％エタノールおよび１％トリエチルアミン）を行い、ＨＰＬＣにより更に精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２７．５ｍｇ、３２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96-2.07 (m, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 3.04 (br. s, 2 H) 3.13 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 2 H) 6.91(s, 1 H) 7.26 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.43 (d, J= 8.53 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=8.66, 1.63 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.34 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.88 (br. s., 2 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{26}N_7$ =364.2244 found= 364.2243.

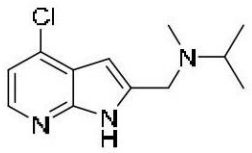
【１０２５】

［実施例２５９］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミン

【１０２６】

【化４９７】



４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、イソプロピルメチルアミン（０．０７ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０５ｍｌ、０．８３ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を黄色固体として得た（１１０ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J=6.59 Hz, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 2.81-2.90 (m, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.88 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.19, 36.96, 51.09, 52.93, 96.95, 115.71, 119.32, 131.29, 141.14, 142.89, 149.82. m/z (ESI-MS) [M- dialkylamine]$^{+}$ 165.1 (100%) [M]$^{+}$ 238.1 (20%).

５－（２－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０２７】

【化４９８】



エタノール１．２ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミン（０．０５ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４２ｍｌ、０．４２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（４６．１ｍｇ、６５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (d, J=6.59 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H) 2.43 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 5.52 (br. s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.35, 1.32 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.56 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 18.07, 36.73, 51.32, 52.72, 98.49, 110.29, 114.37, 115.04, 118.25, 120.63, 127.14, 128.54, 139.55, 140.81, 141.57, 142.53, 149.93, 150.27. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{23}N_6$= 335.1979 found=335.1981.

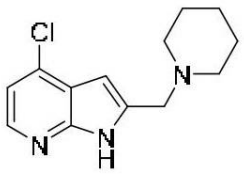
【１０２８】

［実施例２６０］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－ピペリジン

【１０２９】

【化４９９】



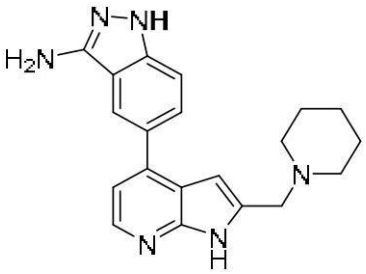
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、ピペリジン（０．０８ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を白色固体として得た（７７．２ｍｇ、４７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.50 (q, J=5.49 Hz, 4 H) 2.38 (br. s., 4 H) 3.59 (s, 2 H) 6.33 (d, J= 1.76 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 4.83 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.96 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.43, 26.06, 54.40, 56.11, 97.58, 115.76, 119.53, 133.47, 139.32, 143.03, 149.74. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 250.2.

５－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０３０】

【化５００】



エタノール１．０ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－ピペリジン（０．０４３ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０６７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３４ｍｌ、０．３４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３０．０ｍｇ、５１％）。

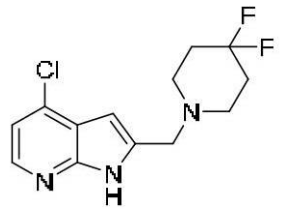
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.41 (m, 2 H), 1.44-1.53 (m, 4 H), 2.38 (br. s., 4 H) 3.60 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 6.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.19 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.55 (br. s, 1 H) 11.67 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 24.48, 26.06, 54.44, 56.45, 99.28, 110.39, 114.49, 115.14, 118.25, 120.77, 127.24, 128.57, 137.88, 141.03, 141.65, 142.78, 149.95, 150.39. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}N_6$= 347.1979 found= 347.1976.

【１０３１】

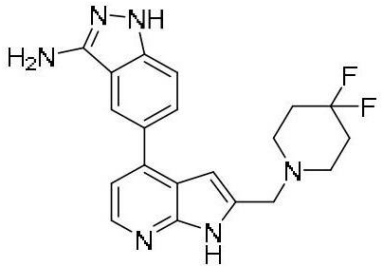
［実施例２６１］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４，４－ジフルオロピペリジン

【１０３２】
【化５０１】



４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（０．１２ｇｍ、１．０ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１４ｍｌ、１ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０４３ｇ、２２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92 -2.03 (m, 4 H), 2.55 (t, J=5.27 Hz, 4 H), 3.74 (s, 2 H) 6.39 (d, J=1.76 Hz,, 1 H) 7.16 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 33.97, 49.83, 54.21, 97.74, 100.44, 115.86, 119.54, 133.65, 138.77, 143.24, 149.75. ^{19}F NMR (DMSO-d_6) -95.77. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 286.1.
５－（２－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０３３】
【化５０２】

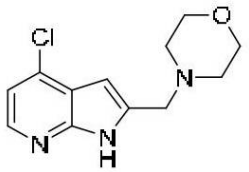


エタノール０．５４ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４，４－ジフルオロピペリジン（０．０２７ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３６ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１８ｍｌ、０．１８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中５～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を赤色がかった固体として得た（１４．３ｍｇ、４１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 -2.03 (m, 4 H), 2.57 (br. s., 4 H), 3.75 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.06 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (d, J=5.06 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 33.41, 49.26, 53.95, 98.85, 101.35, 109.80, 113.99, 114.57, 117.67, 120.18, 126.63, 127.94, 136.73, 140.63, 141.09, 142.39, 149.39, 149.57. ^{19}F NMR (DMSO-d_6) -95.77. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{21}N_6F_2$= 383.1790 found= 383.1795.
【１０３４】
［実施例２６２］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－モルホリン

【１０３５】

【化５０３】



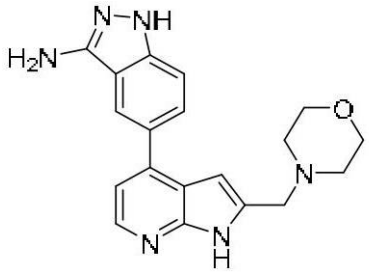
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、モルホリン（０．０７ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（１１６ｍｇ、７０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38-2.44 (m, 4 H) 3.56-4.61 (m, 4 H) 3.64 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 53.65, 55.64, 66.70, 97.84, 115.80, 119.50, 133.58,138.58, 143.19, 149.78. m/z (ESI-MS) $[M]^-$ 250.1.

５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０３６】

【化５０４】



エタノール１．３ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－モルホリン（０．０５５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４３ｍｌ、０．４３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００７ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を赤色がかった固体として得た（４２．８ｍｇ、５６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H), 3.58 (t, J=4.39 Hz, 4 H) 3.65 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 6.57 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57,1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.20 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.54 (br. s, 1 H) 11.67 (s, 1 H).
^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 53.62, 55.92, 66.61, 99.48, 110.30, 114.45, 115.06, 118.14, 120.68, 127.14, 128.46, 136.99, 141.07, 142.68, 142.84, 149.85, 150.29. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{21}ON_6$= 349.1771 found= 349.1774.

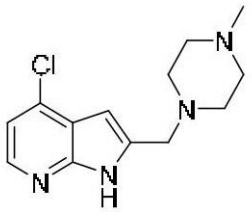
【１０３７】

［実施例２６３］

１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチルピペラジン

【１０３８】

【化５０５】



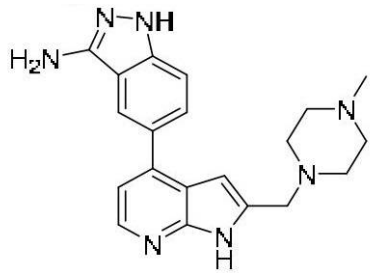
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、４－メチルピペラジン（０．０９ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を白色固体として得た（１０７．１３ｍｇ、６１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 (s, 8 H) 2.15 (s, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.10 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 11.89 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 21.72, 46.21, 55.18, 97.73, 115.79, 119.51, 132.57, 138.39, 143.13, 150.75 m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 265.1.

５－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０３９】

【化５０６】



エタノール１．２ｍｌ中の１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチルピペラジン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０７ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（エタノール中２％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（４０．４ｍｇ、６１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (s, 8 H) 2.14 (s, 3 H) 3.64 (s, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.53,1.51 Hz, 1 H) 8.13-8.16 (m, 1 H) 8.20 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 11.66 (br. s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 46.20, 53.05, 55.12, 55.58, 99.31, 110.33, 114.41, 115.03, 118.15, 120.66, 127.10, 128.45, 137.49, 141.03, 141.61, 142.75, 149.90, 150.25 m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{24}N_7$= 362.2088 found= 362.2085.

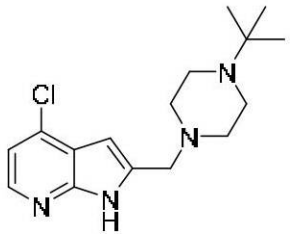
【１０４０】

［実施例２６４］

１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン

【１０４１】

【化５０７】



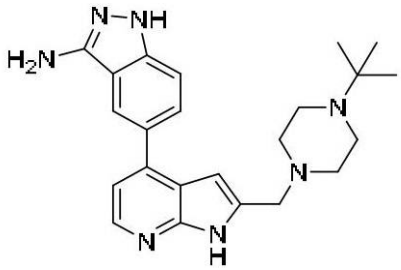
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン（０．１２２ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（１３０ｍｇ、７６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 2.42 (br. s., 4 H) 3.61 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=4.83 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.65, 45.07, 52.92, 53.41, 54.71, 97.03, 115.17, 118.94, 132.92, 138.46, 142.48, 149.14. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 307.1.

５－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０４２】

【化５０８】



エタノール１ｍｌ中の１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン（０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０６３ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３２ｍｌ、０．３２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（５６ｍｇ、８６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (s, 9 H) 2.43 (br. s., 4 H) 3.62 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=10.11, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.19 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.64, 45.07, 52.94, 53.45, 55.05, 98.73, 109.79, 113.92, 114.56, 117.66, 120.16, 126.64, 127.99, 136.99, 140.49, 141.08, 142.23, 149.37, 149.78. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{23}H_{30}N_7$ = 404.2557 found=404.2562.

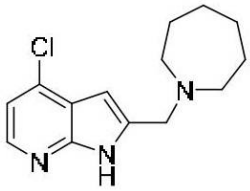
【１０４３】

［実施例２６５］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アザパン

【１０４４】

【化５０９】



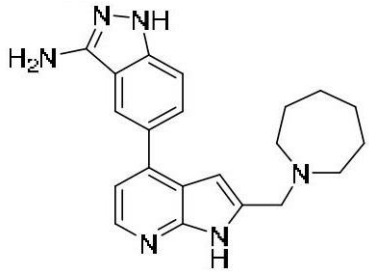
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、アザパン（０．０７ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０９ｇ、５１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (br. s., 8 H), 2.57-2.66 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 4.03 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 27.02, 28.39, 55.41, 55.48, 97.07, 115.73, 119.60, 133.42, 140.63, 142.93, 149.75. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.1.

５－（２－（アゼパン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０４５】

【化５１０】



エタノール１．５ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アザパン（０．０６６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０９７ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３９．１ｍｇ、４３％）。

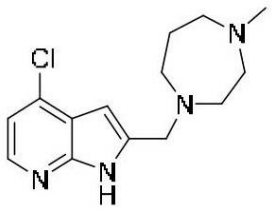
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 (br. s., 8 H), 2.57-2.66 (m, 4 H), 3.77 (s, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.10 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.18 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.54 (s, 1 H) 11.58 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 27.04, 28.34, 55.46, 55.69, 98.80, 110.38, 114,49, 115.14, 118.31. 120.76, 127.23, 128.61, 139.13, 140.98, 141.65, 142.69, 149.98, 150.39. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found= 361.2135.

【１０４６】

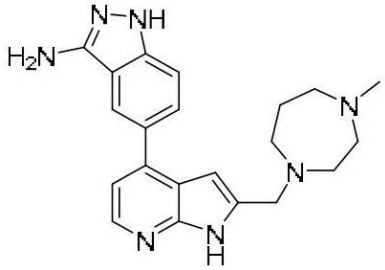
［実施例２６６］

１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチル－１，４－ジアザパン

【１０４７】
【化５１１】

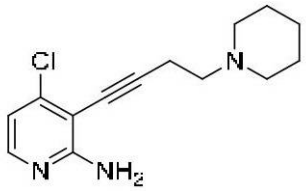


４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、４－メチルアザパン（０．０９ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０５ｇ、２７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.74 (m., 2 H), 1.85 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H) 2.61-2.74 (m, 4 H) 3.77 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 4.03 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H) 11.97 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 27.48, 47.13, 54.27, 54.72, 55.28, 56.72, 57.70, 97.22, 115.76, 119.58, 133.46, 140.31, 142.99, 149.91. m/z (ESI-MS) $[M]^+$279.1.
５－（２－（（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０４８】
【化５１２】

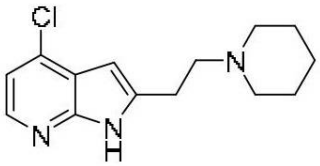


エタノール０．７８ｍｌ中の１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチル－１，４－ジアザパン（０．０３８ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５３ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２６ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１６ｇ、０．００６５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（４８ｍｇ、９８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65-1.74 (m., 2 H), 1.85 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H) 2.61-2.74 (m, 4 H) 3.77 (s, 2 H) 5.52 (br. s., 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.19 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.61 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 27.42, 47.10, 54.28, 54.63 55.55, 56.74, 58.21, 98.98, 110.39, 114.49, 115.14, 118.29, 120.76, 127,23, 128.58, 138.81, 141.01, 141.66, 142.75, 150.01, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{26}N_7$ = 376.2244 found= 376.2245.
【１０４９】

［実施例２６７］
４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【１０５０】
【化５１３】

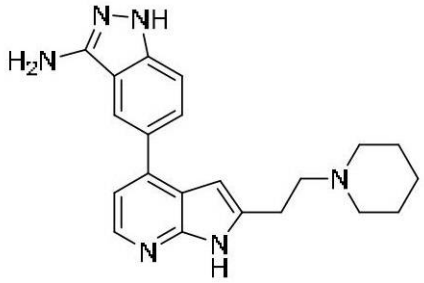


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）ピペリジン（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．０６３ｇ、４０％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, J=5.19 Hz, 2 H) 1.52 (quin, J=5.57 Hz, 4 H) 2.39 (br. s., 4 H) 2.52-2.55 (m, 2 H) 2.64-2.72 (m, 2 H) 6.65 (d, J=5.34 Hz, 3 H) 6.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.07, 24.52, 25.83, 54.08, 57.34, 74.94, 101.20, 102.19, 112.47, 143.22, 148.05, 161.96. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.0.
４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）ピペリジン
【１０５１】
【化５１４】

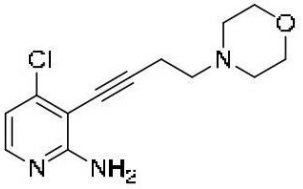


４－クロロ－３－（４－ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（１２８）（０．０５７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０５ｇ、０．４ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００５ｇ、１０％、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（５２．６ｍｇ、９３％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.45 (m, 2 H) 1.45-154 (m, 4 H) 2.40 (br. s., 4 H) 2.63 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.89 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.90 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.66, 26.17, 54.37, 58.26, 70.06, 95.83, 115.66, 119.92, 132.95, 141.84, 142.43, 149.70. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.1.
５－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０５２】
【化５１５】



エタノール１．０ｍｌ中の４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）ピペリジン（０．０４５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３ｍｌ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、６２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32-1.45 (m, 2 H) 1.45-1.60 (m, 4 H) 2.43 (br. s., 4 H) 2.68 (br. s., 2 H) 2.92 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 1 H) 8.02-8.26 (m, 2 H) 11.51-11.66 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.95, 53.71, 58.17, 66.76, 97.50, 110.34, 114.46, 115.14, 118.61, 120.70, 127.20, 128.66, 139.99, 140.55, 141.63, 142.28, 149.96, 150.38. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found=361.2132.
【１０５３】
［実施例２６８］
４－クロロ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【１０５４】
【化５１６】



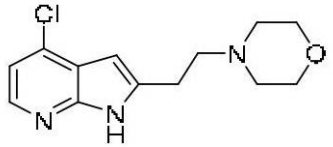
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）モルホリン（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３９ｇ、８９％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H) 2.56 (t, J=6.81 H

z, 2 H) 3.70 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.59 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.51-6.78 (m, 3 H) 6.84 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.85, 53.45, 57.05, 66.58, 75.05, 101.03, 102.25, 112.61, 143.38, 148.20, 162.01. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 266.0.

４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）モルホリン

【１０５５】

【化５１７】



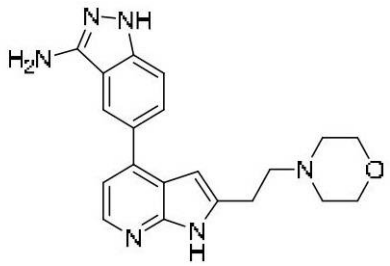
４－クロロ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００９ｇ、１０％、０．０３７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（８９．９ｍｇ、９１％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H) 2.67 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.92 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 3.55-3.60 (m, 4 H) 6.28 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.95 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.75, 53.68, 57.85, 66.75, 95.93, 115.67, 119.92, 132.98, 141.56, 142.48, 149.72. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 266.1.

５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０５６】

【化５１８】



エタノール１．３ｍｌ中の４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）モルホリン（０．０６ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（６８．８ｍｇ、８６％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.44 (br. s., 4 H) 2.69 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.88-2.97 (m, 2 H) 3.58 (t, J=4.39 Hz, 4 H) 5.52 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J= 8.79, 0.88 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.15 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 11.54 (s, 1 H) 11.56 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.95, 53.71, 5

8.17, 66.76, 97.50, 110.34, 114.46, 115.14, 118.61, 120.70, 127.20, 128.66, 139.99, 140.55, 141.63, 142.28, 149.96, 150.38. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}ON_6$ = 363.1928 found= 363.1924.

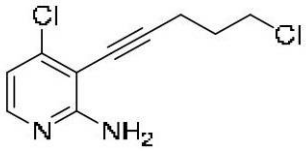
【１０５７】

［実施例２６９］

４－クロロ－３－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０５８】

【化５１９】



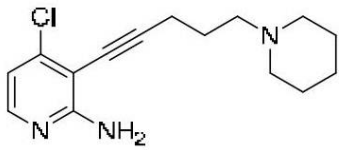
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて５－クロロ－１－ペンチン（０．１ｍｌ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１０２ｇ、７５％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (quin, J=6.70 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 6.48 (br.s., 2 H) 6.67 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=4.83 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.48, 31.37, 44.58, 74.36, 100.42, 102.02, 112.80, 144.48, 148.25, 161.55. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 229.0.

４－クロロ－３－（５－ピペリジノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０５９】

【化５２０】



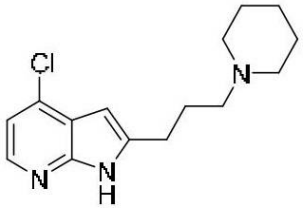
密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（０．１ｇ、９０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 1.48 (quin, J=5.49 Hz, 4 H) 2.03 (quin, J=7.05 Hz, 2 H) 2.31 (br. s., 4 H) 2.36 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=4.61 Hz, 2 H) 6.41 (br. s., 2 H) 6.66 (dd, J=5.49, 2.93 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.88, 25.58, 30.77, 44.24, 54.10, 57.43, 73.76, 101.61, 102.30, 112.19, 143.70, 147.65, 160.95. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 292.1.

４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）ピペリジン

【１０６０】

【化５２１】



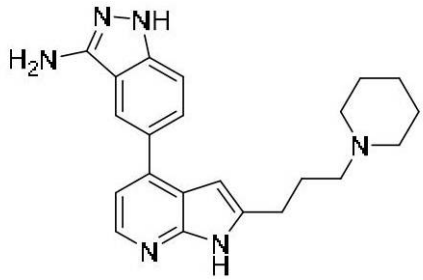
４－クロロ－３－（５－ピペリジノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のトルエン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１ｇ、０．９ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００９５ｇ、１０％、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（３０ｍｇ、４５％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 1.43-1.57 (m, 4 H) 1.76-1.92 (m, 2 H) 2.21-2.40 (m, 6 H) 2.75 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 6.22 (s, 1 H) 7.10 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.97 (br. s. 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22, 24.75, 26.17, 54.63, 58.63, 70.28, 95.40, 115.73, 119.95, 132.89, 142.38, 143.28, 149.84. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 278.2.

５－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０６１】

【化５２２】

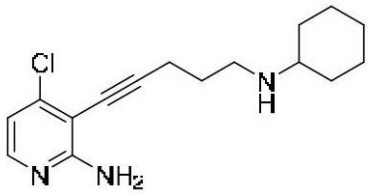


エタノール０．４５ｍｌ中の４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）ピペリジン（０．０５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０８５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４４ｍｌ、０．４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００７ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、ＨＰＬＣを使用して精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０５８ｍｇ、７０％）。

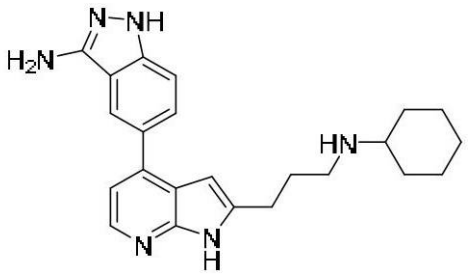
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48-1.76 (m, 6 H) 2.02-2.18 (m, 2 H) 2.77-2.95 (m, 4 H) 3.01-3.15 (m, 2 H) 3.45 (d, J=11.86 Hz, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.22 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 11.54 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 24.64, 26.02, 26.56, 31.27, 54.57, 58.69, 96.98, 110.34, 114.41, 115.12, 118.62, 120.68, 127.20, 128.69, 140.44, 141.62, 141.71, 142.17, 150.08, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{22}H_{27}N_6$ = 375.2292 found= 375.2290.

【１０６２】

［実施例２７０］
４－クロロ－３－（５－（シクロヘキシルアミノ）ペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【１０６３】
【化５２３】



密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルアミン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（１１９ｍｇ、９３％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (d, J=10.99 Hz, 2 H) 1.60-1.73 (m, 6 H) 1.81 (d, J=10.99 Hz, 4 H) 2.31-2.43 (m, 1 H) 2.56 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.68 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 6.42 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.71 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.85, 21.99, 26.43, 29.22, 33.38, 45.67, 56.65, 73.75, 102.26, 102.36, 112.80, 144.25, 148.03, 161.52. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 292.1.
５－（２－（３－（シクロヘキシルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０６４】
【化５２４】



エタノール０．８６ｍｌ中の４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）シクロヘキシルアミン（０．０４１ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５４ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２８ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１８ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、６９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94-1.05 (m, 2 H) 1.07-1.24 (m, 4 H) 1.53 (dd, J=11.64, 4.17 Hz, 1 H) 1.59-1.69 (m, 2 H) 1.74-1.89 (m, 4 H) 2.31-2.39 (m, 1H) 2.59 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 2.79 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.11 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.08-8.19 (m, 2 H) 11.53 (br. s., 1 H) 11.62 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.01, 2

6.45, 26.50, 29.77, 33.45, 46.37, 56.66, 96.94, 110.31, 114.40, 115.14, 118.64, 120.67, 127.19, 128.71, 140.41, 141.63, 141.87, 142.12, 150.05, 150.36. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{22}H_{27}N_7$ = 389.2322 found= 389.2319.

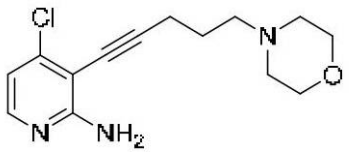
【１０６５】

［実施例２７１］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０６６】

【化５２５】



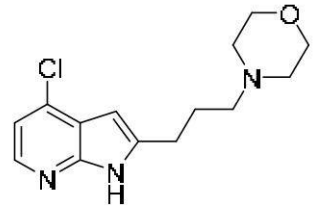
密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（１１５ｍｇ、９０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (quin, J=7.14 Hz, 2 H) 2.35 (br. s., 4 H) 3.41 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.52-2.56 (m, 2 H) 3.57 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.42 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.77, 25.57, 53.95, 57.69, 66.77, 79.36, 100.30, 102.30, 112.82, 144.29, 148.05, 161.50. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 280.1.

４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）モルホリン

【１０６７】

【化５２６】

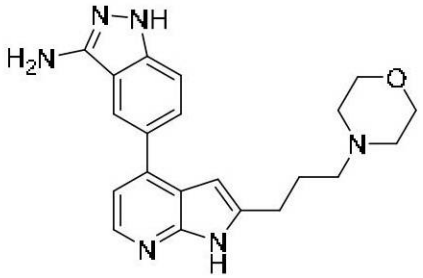


４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．０１ｇ、１０％、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（１００ｍｇ、９９％）。

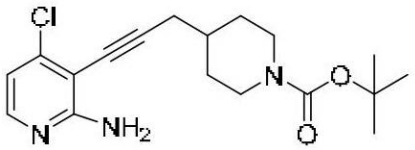
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (quin, J=7.40 Hz, 2 H) 2.34 (m, 6 H) 2.77 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 3.58 (t, J=4.58 Hz, 4 H) 6.24 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.95 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.66, 26.12, 53.79, 58.11, 69.97, 95.35, 115.55, 119.83, 132.81, 142.32, 143.08, 149.74. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 280.1.

５－（２－（３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イ

ル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０６８】
【化５２７】



エタノール１．９ｍｌ中の４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）モルホリン（０．０９ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６４ｍｌ、０．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を白色固体として得た（９６．６ｍｇ、８０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 (quin, J=7.36 Hz, 2 H) 2.27-2.42 (m, 6 H) 2.78 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.57 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 5.50 (s, 2 H) 6.39-6.51 (m, 1 H) 7.11 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.08-8.23 (m, 2 H) 11.53 (s, 1 H) 11.58 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.98, 26.40, 53.91, 58.34, 66.77, 97.01, 110.35, 114.43, 115.14, 118.6, 120.68, 127.20, 128.69, 140.46, 141.63, 141.68, 142.18, 150.09, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}ON_6$ = 377.2084 found= 377.2082.
【１０６９】
［実施例２７２］
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【１０７０】
【化５２８】



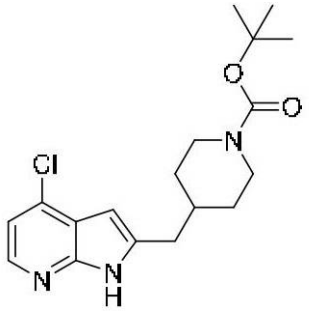
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてｔｅｒｔ－ブチル４－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３ｇ、７７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.28 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H) 1.43-1.45 (m, 1 H) 1.74 (d, J=9.67 Hz, 4 H) 3.96 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 6.4

1 (br. s., 2 H) 6.67 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.62, 28.66, 31.33, 35.35, 36.34, 74.92, 79.02, 100.39, 102.25, 112.84, 144.39, 148.11, 154.42, 161.47. m/z (ESI-MS) [M-tert-butyl]$^+$ 294.0.

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１０７１】

【化５２９】



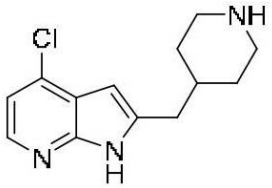
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０８ｇ、０．７ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００７ｇ、１０％、０．０２８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（７０ｍｇ、７１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95-1.14 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H) 1.59 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.74 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.80-1.95 (m, 1 H) 2.67 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.91 (d, J=13.62 Hz, 2 H) 6.24 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.87 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 28.66, 32.10, 35.07, 36.05, 70.30, 79.01, 96.55, 115.71, 119.92, 132.95, 141.21, 142.48, 154.41. m/z (ESI-MS) [M-tert-butyl]$^+$ 294.0.

２－（ピペリジン－４－イルメチル）－４－クロロ－７－アザインドール

【１０７２】

【化５３０】



トリフルオロ酢酸（０．０７ｍｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０６４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍｌ）中溶液に加え、反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色固体として得た（３０ｍｇ、６６％）。

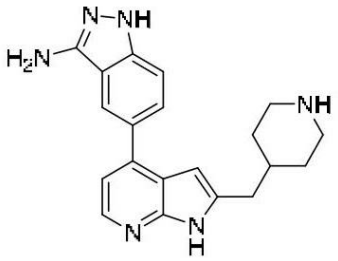
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90-1.14 (m, 2 H) 1.60 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.74 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.80-1.95 (m, 1 H) 2.67 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.91 (d, J=13.62 Hz, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.20 (d, J=5.27 Hz, 1

H) 8.18 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H).m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 250.

５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０７３】

【化５３１】



エタノール０．５ｍｌ中の４－クロロ－２－（ピペリジン－２－イルメチル）－７－アザインドール（０．０３ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０３３ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１７ｍｌ、０．１７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１３．５ｍｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32-1.45 (m, 2 H) 1.79 (d, J= 13.28 Hz, 2 H) 2.01 (ddd, J=10.76, 7.17, 3.74 Hz, 1 H) 2.77 (d, J=6.87 Hz, 2 H) 2.79-2.89 (m, 2 H) 3.25 (d, J= 12.36 Hz, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.28 (d, J= 5.34 Hz, 1 H) 7.49 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 7.79 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.60 (d, J= 9.31 Hz, 1 H) 12.02 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 28.68, 33.94, 34.53, 43.62, 98.85, 111.50, 114.49, 115.48, 119.58, 121.50, 128.67, 128.89, 139.97, 140.19, 141.85, 141.89, 158.57, 158.85. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}N_6$ = 347.1979 found=347.1977.

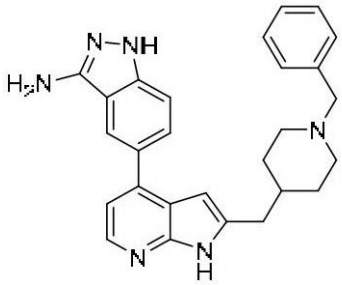
【１０７４】

［実施例２７３］

５－（２－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

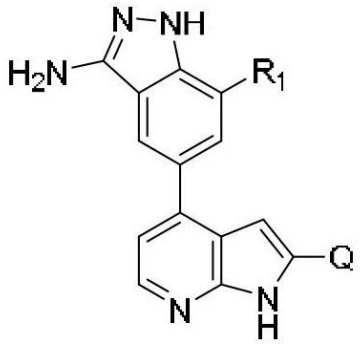
【１０７５】

【化５３２】

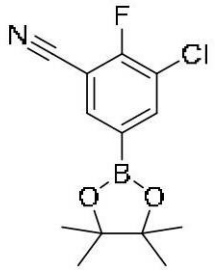


５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０１２ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．００４６ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）中溶液に、１００℃でクロロメチルベンゼン（０．００４８ｍｌ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより

精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．８４ｍｇ、８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.50 (m, 2 H) 1.79-1.88 (m, 2 H) 1.89-2.00 (m, 1 H) 2.73 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 3.33 (d, J= 10.99 Hz, 4 H) 4.26 (d, J= 4.39 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.19 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.41 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.46 (s, 5 H) 7.70 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.21 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 11.78 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{27}H_{29}N_6$ = 437.2448 found=437.2453.
【１０７６】
セクション１２ － 式：
【化５３３】

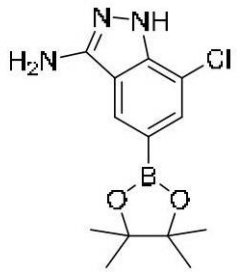


の化合物
３－クロロ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル
【１０７７】
【化５３４】



原液の調製：［Ｉｒ（ＯＭｅ）ｃｏｄ］$_2$（［（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）ダイマー］）（１０４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｐｙ（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’ジピリジル）（８４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）およびＢ$_2$ｐｉｎ$_2$（ビス（ピナコラト）ジボロン）（２６４４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）をメスフラスコ中で混合し、ＭＴＢＥ（ｔｅｒｔ－ブチル－メチルエーテル）で２５ｍｌになるまで希釈した。次いで原液１２．６ｍｌをマイクロ波バイアル中窒素下３－クロロ－２－フルオロベンゾニトリル（０．８５ｇ、５．５ｍｍｏｌ）に加えた。次いで反応バイアルを脱酸素化し、密封し、マイクロ波中８０℃に３０分間加熱した。その後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中０～２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（１．３ｇ、８４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 12 H) 7.99-8.07 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.05, 85.32, 102.93, 113.26, 121.36, 136.54, 138.60, 141.51, 159.40.
７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン
【１０７８】

【化５３５】



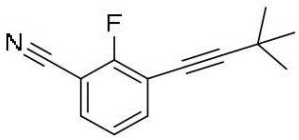
３－クロロ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（１８７）（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（０．２２ｍｌ、２．４７ｇ、６．８ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を１８時間還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空濾過し、水および石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、７８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 12 H) 5.68 (s, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 12.02 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.17, 84.07, 102.89, 116.70, 119.82, 125.89, 128.07, 130.59, 146.33.

３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【１０７９】

【化５３６】



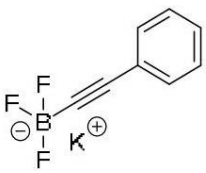
３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（１ｇ、５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０４７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．１７５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）１５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．６１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色固体として得た（１ｇ、９９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 01.31 (s, 9 H) 7.38 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.80 (td, J=7.58, 1.54 Hz, 1 H) 7.90 (ddd, J=7.80, 6.26, 1.76 Hz, 1 H).

カリウム（フェニルエタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート

【１０８０】

【化５３７】



エチニルベンゼン（１．６ｍｌ、１５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）中溶液に、－７８℃でｎ－ブチルリチウム（６ｍｌ、１５ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を徐々に加え、溶液をこの温度で１時間撹拌した。次いで、トリメチルボレート（２．５ｍｌ、２２

．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで－２０℃に加温し、更に１時間撹拌した。飽和二フッ化水素カリウムの水溶液（７ｇ、９０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温に加温し、１８時間撹拌した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣をアセトンで洗浄し、濾過した。次いで有機層を濃縮し、残渣を熱アセトンに溶解し、ジエチルエーテルで沈殿させた。次いで固体を集めて、表題化合物を白色固体として得た（２．８ｇ、９０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (m, 3 H) 7.28-7.29 (m, 2 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 125.53, 126.67, 128.22, 130.90.

【１０８１】

一般的手順Ａ：

所望のクロロアリール（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）、塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

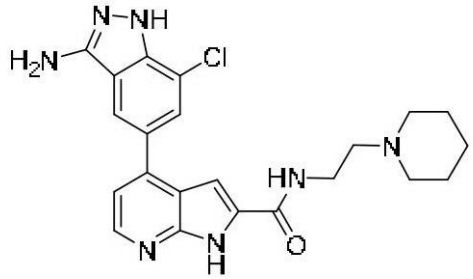
【１０８２】

［実施例２７４］

４－（３－アミノ－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【１０８３】

【化５３８】

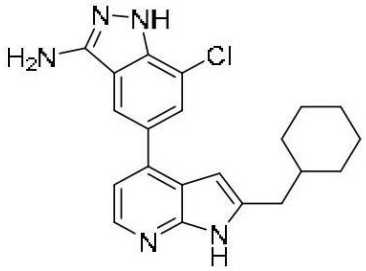


２～５ｍＬのＢｉｏｔａｇｅ　ＭＷ管に、４－クロロ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、７－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１１１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（９．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）およびジオキサン（１．８ｍＬ）を入れた。得られた懸濁液を窒素で５分間パージした後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで合わせた有機フラクションを炭酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（５４ｍｇ）。

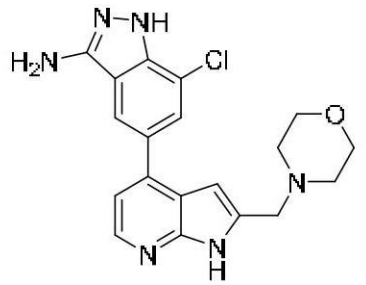
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.36-1.48 (m, 7H), 2.36-2.53 (m, 5H) 3.39 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H), 12.07 (s, 1H), 12.18 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{22}H_{24}ClN_7O$ 437.17; Found:438.20

【１０８４】

［実施例２７５］
７－クロロ－５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０８５】
【化５３９】



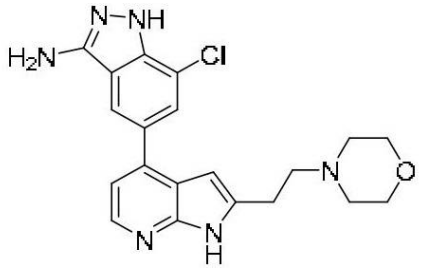
エタノール２ｍｌ中の４－クロロ－２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、７－クロロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６８ｍｌ、０．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００７ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中６０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（８１ｍｇ、６３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-1.03 (m, 2 H) 1.10-1.18 (m, 4 H) 1.16 (d, J=9.46 Hz,1 H) 1.66 (d, J=10.83 Hz, 4 H) 2.65 (d, J=7.02 Hz, 2 H) 5.69 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 4.88 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.14 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 11.56 (s, 1 H) 12.03 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 26.10, 26.44, 33.12, 36.18, 37.93, 97.45, 111.92, 114.42, 116.92, 118.46, 119.71, 125.97, 128.73, 129.89, 138.75, 140.89, 141.98, 149.89, 151.16. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{23}N_5Cl$= 380.1636 found= 380.1641.
【１０８６】
［実施例２７６］
７－クロロ－５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０８７】
【化５４０】



エタノール２．２ｍｌ中の４－（（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）メチル）モルホリン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（０．１６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７２ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに

記載した通りに反応させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（６５ｍｇ、４７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.42 (br. s., 4 H) 3.58 (t, J=4.17 Hz, 4 H) 3.66 (s, 2 H) 5.75 (br. s., 2 H) 6.57 (d, J= 1.76 Hz, 1 H) 7.17 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.15 (d, J= 0.88 Hz, 1 H) 8.21 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 11.77 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 46.20, 53.61, 66.59, 99.19, 113.17, 114.61, 116.90, 118.04, 118.50, 119.84, 122.96, 126.00, 129.67, 139.61, 142.89, 147.45, 149.92. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 383.2.

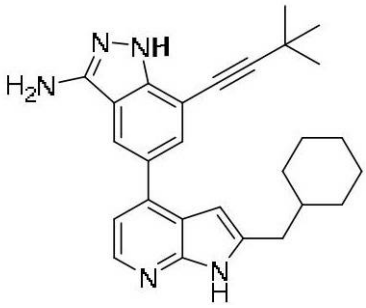
【１０８８】
［実施例２７７］
７－クロロ－５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０８９】
【化５４１】



エタノール２．２ｍｌ中の４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）モルホリン（０．１ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（０．１６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７４ｍｌ、０．７４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（６３．３ｍｇ、４３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (br. s., 4 H) 2.70 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 2.94 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 3.59 (t, J=4.58 Hz, 4 H) 5.69 (br. s., 2 H) 6.38-6.54 (m, 1 H) 7.15 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.11-8.21 (m, 2 H) 11.61 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 25.84, 53.60, 58.02, 66.68, 97.14, 110.82, 114.46, 116.17, 118.42, 119.73, 125.96, 126.99, 129.81, 138.95, 140.37, 142.18, 149.86, 150.58. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{22}ON_6Cl$= 397.1538 found= 397.1542.

【１０９０】
［実施例２７８］
５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０９１】

【化５４２】



７－クロロ－５－（２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００３ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム（０．２３ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）およびカリウム（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（０．０３ｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１３．３ｍｇ、２６％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93-1.04 (m, 2 H) 1.07-1.32 (m, 4 H) 1.38 (s, 9 H) 1.67 (d, J=11.80 Hz, 4 H) 1.74 (td, J=6.40, 3.51 Hz, 1 H) 2.68 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.27 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.20 (m, 2 H) 11.88 (br. s., 1 H) 12.01 (br. s., 1 H).

m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{27}H_{32}N_5$ = 426.2652 found= 426.2657.

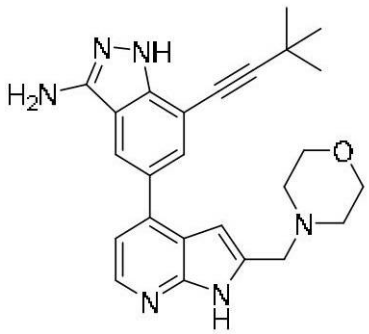
【１０９２】

［実施例２７９］

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９３】

【化５４３】



７－クロロ－５－（（２－モルホリノメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００５ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム（０．２１ｍｌ、０．４２ｍｍｏｌ）およびカリウム（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（０．０３ｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）のジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出

した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１０．７ｍｇ、２３％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.38 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.95 (br. s., 2 H) 4.53 (br. s., 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.27 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H) 12.00 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 31.20, 31.24, 51.63, 53.13, 63.94, 74.86, 95.67, 98.45, 103.99, 106.08, 115.35, 117.88, 121.11, 121.27, 128.25, 129.42, 138.56, 141.97, 142.67, 149.71, 150.81. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 429.1.

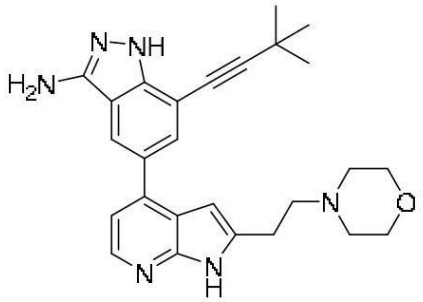
【１０９４】

［実施例２８０］

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９５】

【化５４４】



７－クロロ－５－（２－（２－モルホリノエチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００６ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム（０．２２ｍｌ、０．４５ｍｍｏｌ）およびカリウム（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（０．０３ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１０．４ｍｇ、１７％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 3.16 (br. s., 2 H) 3.25 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 3.45-3.60 (m, 4 H) 3.67 (t, J=11.29 Hz, 2 H) 4.02 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 7.20 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.79-11.97 (m, 2 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{26}H_{31}ON_6$ = 443.2554 found= 443.2557.

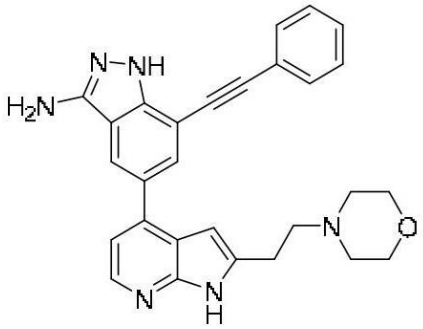
【１０９６】

［実施例２８１］

５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９７】

【化５４５】



７－クロロ－５－（２－（２－モルホリノエチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００６ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム溶液（０．２２ｍｌ、０．４５ｍｍｏｌ）およびカリウム（フェニルエター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（１９３）（０．０３ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１７ｍｇ、１６％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.15 (br. s., 2 H) 3.27 (t, J=7.91 Hz, 2 H) 3.42-3.61 (m, 4 H) 3.68 (t, J=10.92 Hz, 2 H) 3.90-4.09 (m, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 7.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.44-7.51 (m, 3 H) 7.72-7.76 (m, 2 H) 7.82 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.95 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{28}H_{27}ON_6$ = 463.2241 found= 463.2245.

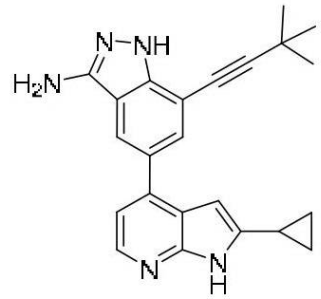
【１０９８】

［実施例２９４］

５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９９】

【化５４６】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（９４．６ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）、４－クロロ－２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５３．７ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１８．２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２７３ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を

室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物をオレンジ色固体として得た（１１．８ｍｇ、１１％）。

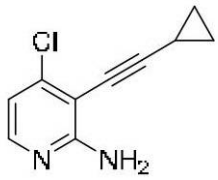
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br s, 1H, Ar-NH), 11.49 (br s, 1H, Ar-NH), 8.14 - 8.06 (m, 2H, 2xAr-H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.61 (br s, 2H, NH_2), 2.13 - 2.03 (m, 1H, ^{c}Pr-CH), 1.37 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.03 - 0.95 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2), 0.92 - 0.85 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{23}N_5$ 369.20 found 370.3 (M+1).

実施例２９４への経路

４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン

【１１００】

【化５４７】



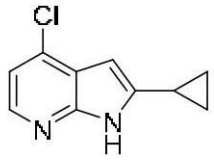
脱気した４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（８２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（４４．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：トリエチルアミン１：１（０．３ｍＭ）中溶液に、シクロプロピルアセチレン（１６２μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライト上で濾過し、酢酸エチルおよびブラインで希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物をオレンジ色油状物として得、これを静置すると固化した（２１６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、９５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.10 (br s, 2H, NH_2), 1.59-1.50 (m, 1H, ^{c}Pr-CH), 0.98-0.90 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2), 0.90-0.84 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{10}H_9{}^{35}ClN_2$ 192.05 found 193.1 (M+1).

４－クロロ－２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

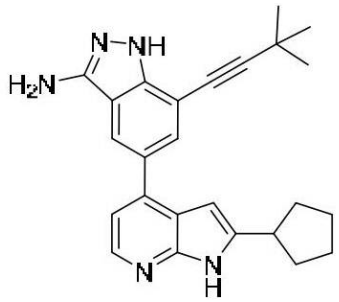
【１１０１】

【化５４８】

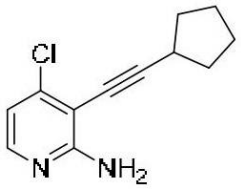


４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン（１５１ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（２０．７ｍｇ、０．０７８３ｍｍｏｌ）の乾燥トルエン（６５ｍＭ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８６２μＬ、１．７２ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２Ｍ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢

酸エチル０→４０％］を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（２２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.14 (br s, 1H, NH), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 2.13-2.06 (m, 1H, ^{c}Pr-CH), 1.13-1.09 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2), 0.98-0.93 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{10}H_9{}^{35}ClN_2$ 192.05 found 193.1 (M+1).
【１１０２】
［実施例２９５］
５－（２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１１０３】
【化５４９】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（８８．６ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）、４－クロロ－２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５７．６ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１７．０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２５５ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（１０．７ｍｇ、１０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br s, 1H, Ar-NH), 11.58 (br s, 1H, Ar-NH), 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.62 (br s, 2H, NH_2), 3.19 (pent., J = 8.0 Hz, 1H, ^{c}Pent-CH), 2.14 - 2.03 (m, 2H, ^{c}Pent-CH_2), 1.83 - 1.60 (m, 6H, ^{c}Pent-CH_2), 1.36 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{25}H_{27}N_5$ 397.23 found 398.3 (M+1).
実施例２９５への経路
４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン
【１１０４】
【化５５０】



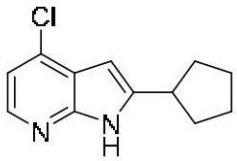
脱気した４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（８２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（４４．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：トリエチルアミン１：１（０．３ｍＭ）中溶液に、シクロペンチルアセチレン（２８４μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライト上で濾過し、酢酸エチルおよびブラインで希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→２０％］を行って、表題化合物をオレンジ色油状物として得、これを静置すると固化した（２５５ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、９８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (d, J = 5.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.28 (br s, 2H, NH_2), 2.96-2.86 (m, 1H, CH), 2.01-1.95 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.68 (m, 6H, CH_2), 1.65-1.55 (m, 2H, CH_2). LRMS: Calculated for $C_{12}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 220.08 found 221.2 (M+1).

４－クロロ－２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１１０５】

【化５５１】



４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２９３ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（２７．６ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。ジエチルエーテル：石油エーテル１：２から摩砕して、表題化合物を淡茶褐色固体として得た（６１．０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、２７％）。濾液を、マイクロ波照射下１３０℃で３０分間１８－クラウン－６（１５ｍｇ、０．０５６７ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７００μＬ、１．４０ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２Ｍ）を使用する上記条件に再度供した。合わせた濾液および再度供した濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→４０％］を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（９２．６ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (br s, 1H, NH), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 3.34-3.21 (m, 1H, CH), 2.25-2.13 (m, 2H, CH_2), 1.92-1.70 (m, 6H, CH_2). LRMS: Calculated for $C_{12}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 220.08 found 221.2 (M+1).

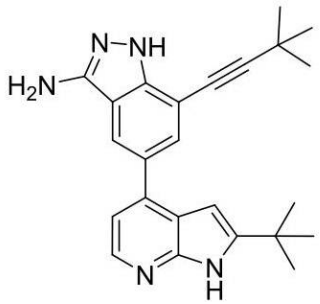
【１１０６】

［実施例２９６］

５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１０７】

【化５５２】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（９３．３ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５２．２ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１６．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１６３ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（４：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（１３．５ｍｇ、１４％）。

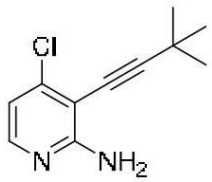
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br s, 1H, NH), 11.63 (br s, 1H, NH), 8.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Ar-H), 5.63 (br s, 2H, NH_2), 1.38 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.36 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{24}H_{27}N_5$ 385.23 found 386.3 (M+1).

実施例２９６への経路

４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１１０８】

【化５５３】



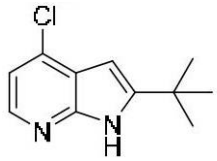
脱気した４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（８２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（４４．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：トリエチルアミン１：１（０．３ｍＭ）中溶液に、３，３－ジメチル－１－ブチン（２９０μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライト上で濾過し、酢酸エチルおよびブラインで希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２４６ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、定量的）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.07 (br s, 2H, NH_2), 1.36 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{11}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 208.08 found 209.2 (M+1).

２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１１０９】

【化５５４】



４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（２３６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（２９．９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）の乾燥トルエン（６５ｍＭ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２５ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２Ｍ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→４０％］を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（６５．３ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ、２８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (br s, 1H, NH), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 1.48 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{11}H_{13}ClN_2$ 208.08 found 209.2 (M+1).

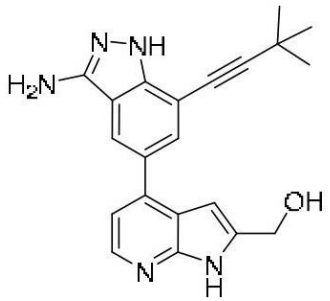
【１１１０】

［実施例２９７］

（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール

【１１１１】

【化５５５】

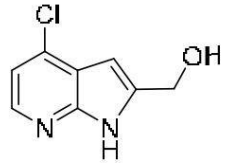


７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５６．７２ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（３ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール（２７．７７ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１４８．５７ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（９．９０ｍｇ、０．０１５２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

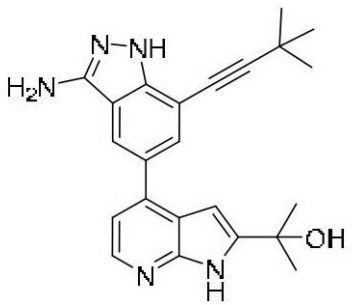
【１１１２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（４１ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、

７５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O$ requires 359.43 found 360.3 (M+H).
実施例２９７への経路
（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール
【１１１３】
【化５５６】



メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）のテトラヒドロフラン２ｍＬ中溶液に、アルゴン雰囲気下室温でＴＨＦ中水素化アルミニウムリチウム１Ｍ溶液（０．５ｍＬ、５．６８ｍｍｏｌ、４当量）を滴下添加した。得られた反応混合物を７０℃に３時間加熱した。
【１１１４】
次いで反応物を０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を順次加え、得られた懸濁液をセライトに通して濾過した。濾液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層および水性層を分離した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させて、表題化合物（１２９．６５ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、５０％）を得、これは次のステップのために十分に純粋であった。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.36 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.6 Hz, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_8H_7ClN_2O$ requires 182.6 found 183.1 (M+H).
【１１１５】
［実施例２９８］
２－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール
【１１１６】
【化５５７】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（５６．０４ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（３ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３

－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール（３２ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１４６．６１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（９．７７ｍｇ、０．０１５０ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【１１１７】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（３０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、５５％）。

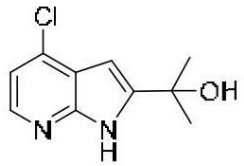
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.52 (br. s, 1H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{23}H_{25}N_5O$ requires 387.49 found 388.3 (M+H).

実施例２９８への経路

２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール

【１１１８】

【化５５８】



メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）のテトラヒドロフラン１．５ｍＬ中溶液に、アルゴン雰囲気下０℃で２．５Ｍメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル中溶液（１．１４ｍＬ、２．８４ｍｍｏｌ、２当量）を滴下添加した。次いで得られた反応混合物を４０℃で終夜撹拌した。

【１１１９】

反応物を氷冷したＮＨ$_4$Ｃｌの飽和溶液中にゆっくり注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物（２６９．２２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.54 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{10}H_{11}ClN_2O$ requires 210.6 found 211.2 (M+H).

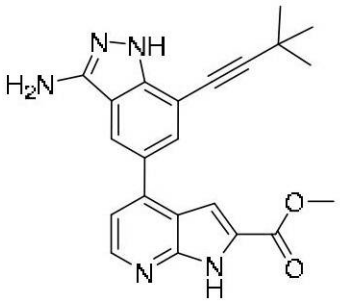
【１１２０】

［実施例２９９］

メチル４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【１１２１】

【化５５９】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（３５４．１４ｍｇ、１．０４４ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．９４９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（９２７．６１ｍｇ、２．８４７ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（６１．８５ｍｇ、０．０９４９ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【１１２２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（７３．５３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.69 (br. s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{22}H_{21}N_5O_2$ requires 387.44 found 388.1 (M+H).

セクション１３　－　イミダゾピリジン

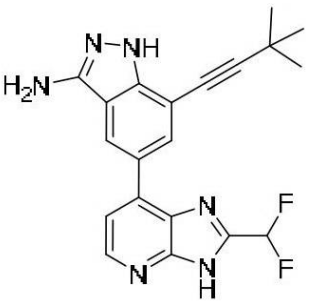
【１１２３】

［実施例３００］

５－（２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１２４】

【化５６０】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１２５ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、７－ク

ロロ－２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（７５．０ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２４．０ｍｇ、０．０３６８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３６０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１１．７ｍｇ、８％）。

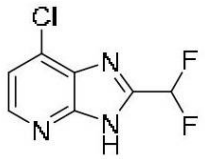
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (br s, 1H, NH), 11.78 (br s, 1H, NH), 8.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 3.79 (p, J = 8.7 Hz, 1H, ^{c}Bu-CH), 2.48 - 2.31 (m, 4H, ^{c}Bu-CH_2), 2.14 - 2.02 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 2.02 - 1.88 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 1.37 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{18}F_2N_6$380.16 found 381.3 (M+1).

実施例３００への経路

７－クロロ－２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

【１１２５】

【化５６１】



４－クロロピリジン－２，３－ジアミン（１４４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびカルボン酸（７０μＬ、１．１ｍｍｏｌ）のポリリン酸（４ｍＬ）中溶液を、密封したマイクロ波バイアル中１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水および氷で希釈し、ｐＨ７（ＮａＯＨペレット続いて２Ｍ　ＮａＯＨ溶液）に調節した。混合物を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を淡茶褐色固体として得（１６６ｍｇ、８１％）、これを更には精製せずに使用した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (br s, 1H, NH), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (t, J = 52.9 Hz, 1H, CF_2H). LRMS: Calculated for $C_7H_4{}^{35}ClF_2N_3$203.01 found 204.1 (M+1).

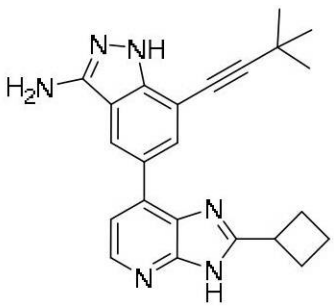
【１１２６】

［実施例３０１］

５－（２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１２７】

【化５６２】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１

－イル）－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－インダゾール－３－アミン（９７．１ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）、７－クロロ－２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（６５．４ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（２５．０ｍｇ、０．０３８４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２８０ｍｇ、０．８５９ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、約１５％の不純物を含む表題化合物を白色固体として得た（５．５ｍｇ、５％）。

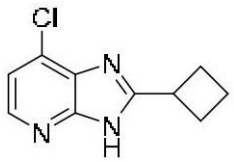
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (br s, 1H, NH), 11.78 (br s, 1H, NH), 8.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 3.79 (p, J = 8.7 Hz, 1H, ^{c}Bu-CH), 2.48 - 2.31 (m, 4H, ^{c}Bu-CH_2), 2.14 - 2.02 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 2.02 - 1.88 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 1.37 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{24}N_6$ 384.21 found 385.4 (M+1).

実施例３０１への経路

７－クロロ－２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

【１１２８】

【化５６３】



４－クロロピリジン－２，３－ジアミン（１４４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびカルボン酸（１０５μＬ、１．１ｍｍｏｌ）のポリリン酸（４ｍＬ）中溶液を、密封したマイクロ波バイアル中１３０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水および氷で希釈し、ｐＨ７（ＮａＯＨペレット続いて２Ｍ　ＮａＯＨ溶液）に調節した。表題化合物を真空濾過により集めて、黒色固体とし（２１１ｍｇ、１００％）、これを更には精製せずに使用した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (br s, 1H, NH), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 3.74 (p, J = 8.6 Hz, 1H, ^{c}Bu-CH), 2.47 - 2.39 (m, 2H, ^{c}Bu-CH_2), 2.38 - 2.30 (m, 2H, ^{c}Bu-CH_2), 2.12 - 2.01 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 1.96 - 1.88 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{10}H_{10}{}^{35}ClN_3$ 207.06 found 208.2 (M+1).

【１１２９】

［実施例３０８］

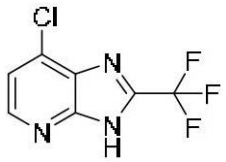
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

実施例３０８への経路

７－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

【１１３０】

【化５６４】



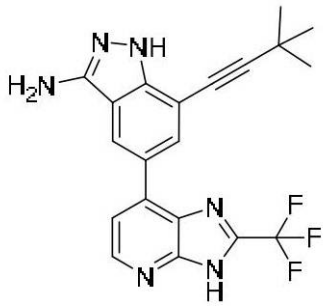
４－クロロピリジン－２，３－ジアミン（１４４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（８０μＬ、１ｍｍｏｌ）のポリリン酸（４ｍＬ）中溶液を、密封したマイクロ波バイアル中１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水および氷で希釈し、ｐＨ７（ＮａＯＨペレット続いて２Ｍ　ＮａＯＨ溶液）に調節した。混合物を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を淡茶褐色固体として得（１８７ｍｇ、８５％）、これを更には精製せずに使用した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 15.09 (br s, 1H, NH), 8.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H). LRMS: Calculated for $C_7H_3ClF_3N_3$ 221.57 found 222.1 (M+1).

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７３７

【１１３１】

【化５６５】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１２３ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）、７－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（８０ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（２４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３５３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。分取ＨＰＬＣ精製続いて酢酸エチルから再結晶化して、表題化合物を黄色固体として得た（４７ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.78 (br s, 1H, NH), 11.90 (br s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, Ar-H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H), 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.66 (br s, 2H, NH_2), 1.38 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{17}F_3N_6$ 398.4 found 399.3 (M+1).

【１１３２】

追加の実施例

一般的手順

一般的手順１：鈴木カップリング

マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下塩化アリール（１～１．１当量）、アリールＢＰｉｎ（１～１．１当量）、パラジウム触媒［１０ｍｏｌ％］および炭酸セシウム（２～３当量）を加えた。バイアルにジオキサン：水またはＤＭＦ：水（９：１～４：１）を加え、混合物を脱気し、次いでマイクロ波照射下８０℃で１８時間または１２０℃で９０分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、ＤＭＦを使用する場合、有機相をＬｉＣｌ　１０重量／容量％溶液で５回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。

【１１３３】

一般的手順２：バックワルドカップリング

マイクロ波バイアルに、不活性雰囲気下Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$［２～５ｍｏｌ％］およびＸａｎｔｐｈｏｓ［３～１０ｍｏｌ％］を、続いて乾燥溶媒を加え、これを室温～８０℃で１０分間撹拌して、触媒溶液を得た。別のマイクロ波バイアルに、不活性雰囲気下ハロゲン化アリール（１当量）、アミン（１～１．５当量）および塩基（１～２当量）を、続いて溶媒および触媒溶液を加えた。混合物を脱気し、６０～１１０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。

【１１３４】

一般的手順３：テトラヒドロピラン保護

丸底フラスコに、不活性雰囲気下アミン（１当量）およびＰＴＳＡ［１０ｍｏｌ％］を加えた。乾燥ＴＨＦ続いて３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２当量）を加え、反応物を６５℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。

【１１３５】

一般的手順４：ニトロ還元

丸底フラスコに、ニトロ化合物（１当量）およびメタノール中の炭素担持パラジウム（１０％、水含有）［１０ｍｏｌ％］を加えた。フラスコを水素ガスで５分間パージし、次いで室温で５時間撹拌した。混合物を冷却し、真空で濃縮した。

【１１３６】

［実施例３０９］

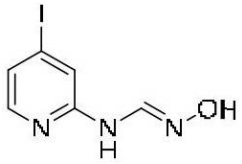
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド　ＳＵ１７７０

ＳＵ１７７０への経路

Ｎ’－ヒドロキシ－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ホルムイミドアミド

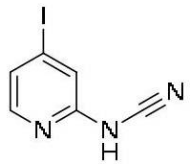
【１１３７】

【化５６６】

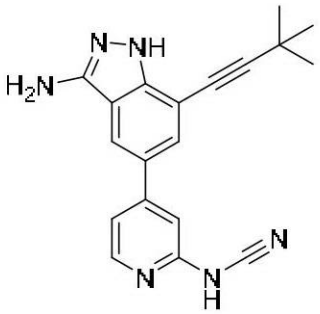


Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１．６ｇ、１．８ｍＬ、１３．６４ｍｍｏｌ、３当量）を、４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）の２－プロパノール（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素下２時間還流させた。反応混合物を５０℃に冷却し、ヒドロキシルアミン塩酸塩（０．６ｇ、９．１ｍｍｏｌ、２当量）を加え、反応混合物を窒素下５０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）とＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、５ｍＬ）との混合物中で３０分間撹拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。

粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（０．４２ｇ、１．６ｍｍｏｌ、３５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H).
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シアナミド
【１１３８】
【化５６７】

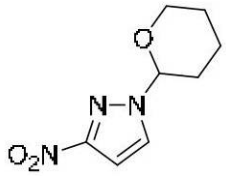


ＰＯＣｌ$_3$（０．７ｇ、０．４ｍＬ、４．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を、窒素でパージしながら０℃でＮ’－ヒドロキシ－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ホルムイミドアミド（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＤＭＡ（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を窒素下室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）とＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、５ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（０．４７ｇ、１．９ｍｍｏｌ、５０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.11 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H).
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド　ＳＵ１７７０
【１１３９】
【化５６８】

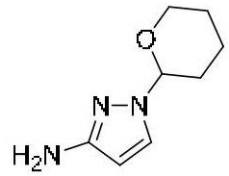


７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（６６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シアナミド（４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨを使用して摩砕して、表題生成物を黄色固体として得た（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).
LCMS: For C19H18N6 requires 330.40 found 331.3 (M+H).

【１１４０】
［実施例３１０］
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５９
ＳＵ１７５９への経路
３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
【１１４１】
【化５６９】

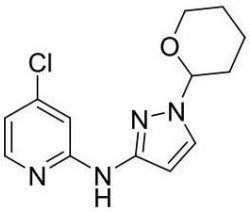


３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１１３．１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＰＴＳＡ（１７．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびジヒドロピラン（１８３μＬ、２ｍｍｏｌ）を使用して、一般的手順３に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物（１９７ｍｇ、定量的）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.16, 132.77, 102.85, 87.63, 66.92, 29.26, 24.31, 21.32.
LCMS $C_3H_2N_3O_2^-$ requires [M-THP]$^-$, 112.02. Observed: [M-THP]$^-$, 122.2.
１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン
【１１４２】
【化５７０】



３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９７．２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を使用し一般的手順４に従って表題化合物を得、これを更には精製せずに使用した（１６７ｍｇ、定量的）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (br s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.18, 129.39, 93.26, 86.09, 66.55, 29.59, 24.75, 22.36.
４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
【１１４３】

【化５７１】



２－ブロモ－４－クロロピリジン（９２５ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（８０４ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（５４．１ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２７８．３ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．５６８ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を使用してトルエン中９０℃で１８時間、一般的手順２に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］を行って、表題化合物（３５８ｍｇ、２７％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 9.59 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.4, 0.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 2H).

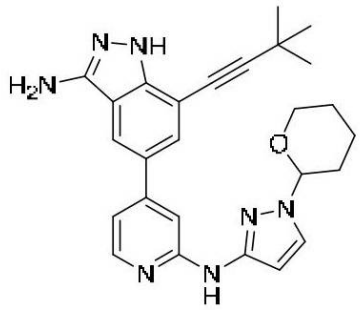
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d$_6$) δ 156.02, 149.23, 149.01, 143.13, 129.31, 114.02, 108.43, 96.54, 86.35, 66.66, 29.62, 24.69, 22.10.

LCMS $C_{13}H_{15}{}^{39}ClN_4O$ requires $[M+H]^+$ 278.09, observed $[M+H]^+$ 279.2.

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１４４】

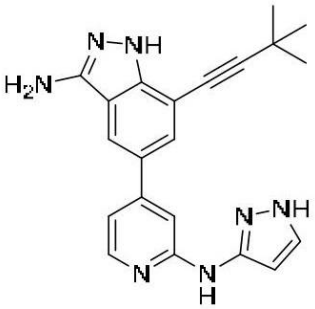
【化５７２】



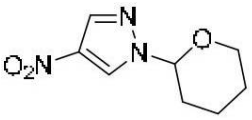
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１１８．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（６８．１ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２２８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中ＭＷ照射下１２０℃で６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］を行って、表題化合物（７６．１ｍｇ、７１％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.80 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (br s, 2H), 5.30 (dd, J = 9.5, 2.5

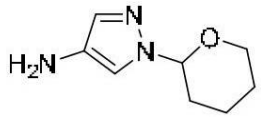
Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.81, 150.53, 149.70, 148.52, 148.12, 141.37, 129.27, 127.87, 127.32, 119.04, 114.93, 111.84, 106.12, 105.50, 103.20, 96.47, 86.08, 74.43, 66.34, 30.69, 29.49, 27.90, 24.76, 22.00.
LCMS $C_{26}H_{29}N_7O$ requires $[M-THP+H]^+$ 372.19, observed $[M-THP+H]^+$ 372.3.
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５９
【１１４５】
【化５７３】



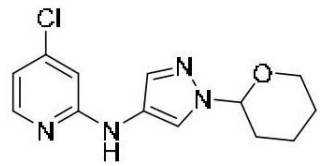
丸底フラスコに、７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（６６．４ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ：ＤＣＭ　１：１（５ｍＬ）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、得られた沈殿物を真空濾過により集めた。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを行って、表題化合物（２８．５ｍｇ、５３％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 1.37 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.00, 150.50, 148.66, 148.07, 141.34, 128.08, 127.45, 119.08, 114.91, 111.80, 105.99, 105.43, 103.30, 74.48, 30.70, 27.91. Three C not observed.
LCMS $C_{21}H_{21}N_7$requires $[M+H]^+$ 372.19, observed $[M+H]^+$ 372.2.
【１１４６】
［実施例３１１］
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６０
ＳＵ１７６０への経路
４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
【１１４７】
【化５７４】



４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１１３．１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＰＴＳＡ（１７．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびジヒドロピラン（１８３μＬ、２ｍｍｏｌ）を使用して、一般的手順３に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→２５％］を行って、表題化合物（１９７ｍｇ、定量的）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.50 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 135.37, 129.47, 87.47, 66.94, 29.15, 24.31, 21.38. One C not observed.
LCMS $C_3H_2N_3O_2^-$ requires [M-THP]$^-$, 112.02. Observed: [M-THP]$^-$, 122.2.
１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン
【１１４８】
【化５７５】



４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９７．２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を使用し一般的手順４に従って表題化合物を得、これを更には精製せずに使用した（１６７ｍｇ、定量的）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 131.30, 129.97, 114.35, 86.71, 66.55, 29.72, 24.69, 22.18.
４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン
【１１４９】
【化５７６】

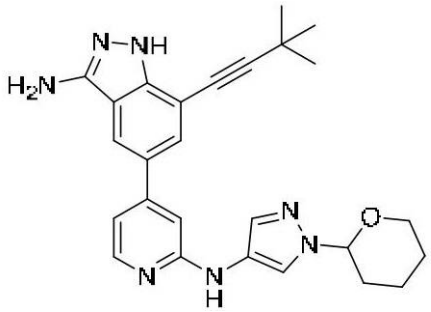


２－ブロモ－４－クロロピリジン（３８５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（３３４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３４．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を使用してトルエン中６０℃で１８時間、一般的手順２に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→５０％］を行って、表題化合物（４２２ｍｇ、７６％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.58, 149.27, 142.59, 130.74, 123.61, 118.47, 112.96, 108.07, 86.90, 66.71, 29.74, 24.63, 22.06.
LCMS $C_{13}H_{15}{}^{39}ClN_4O$ requires [M+H]$^+$ 278.09, observed [M+H]$^+$ 279.2.
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒド

ロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１５０】

【化５７７】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１１８．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（９７．６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２２．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２２８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中ＭＷ照射下１２０℃で６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］を行って、表題化合物（９４．９ｍｇ、６０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 5.59 (br s, 2H), 5.35 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

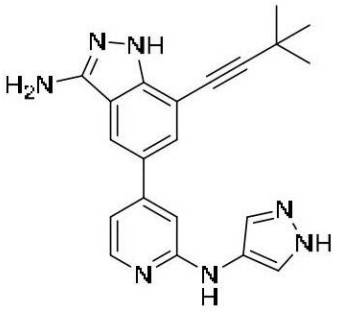
^{13}C NMR not obtained.

LCMS $C_{26}H_{29}N_7O$ requires $[M+H]^+$ 445.24, observed $[M-THP+H]^+$ 456.3.

５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６０

【１１５１】

【化５７８】



丸底フラスコに、７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（８５．２ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ：ＤＣＭ　１：１（５ｍＬ）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、得られた沈殿物を真空濾過により集めた。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを行って、表題化合物（３５ｍｇ、５１％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 5.60 (br s, 2H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.77, 150.48, 148.20, 147.98, 141.31, 127.81, 127.42, 123.52, 118.86, 114.90, 110.64, 105.46, 105.37, 103.21, 74.47, 30.70, 27.90.

【１１５２】

［実施例３１２］

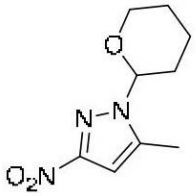
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７４５

ＳＵ１７４５への経路

５－メチル－３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【１１５３】

【化５７９】



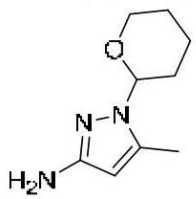
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．３ｇ、１．５ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ、２当量）を、５－メチル－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、７．９ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（１．２ｇ、５．７ｍｍｏｌ、７２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.89 (s, 1H), 5.59 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (dtd, J = 8.9, 6.6, 4.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (dddd, J = 13.3, 11.8, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 13.3, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.56 (dq, J = 10.2, 5.9, 4.8 Hz, 2H).

５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン

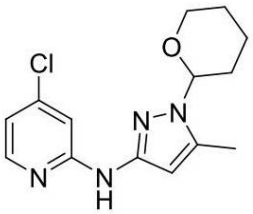
【１１５４】

【化５８０】

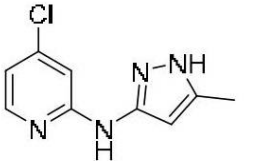


Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．１ｇ、０．０２当量）を、５－メチル－３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、４．７ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成

物を緑色油状物として得た（０．８ｇ、４．４ｍｍｏｌ、９４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.31 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.86 (ddd, J = 11.0, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.75 (dq, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (tdd, J = 12.8, 10.4, 4.5 Hz, 1H), 1.48 (p, J = 4.2 Hz, 2H).
４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
【１１５５】
【化５８１】

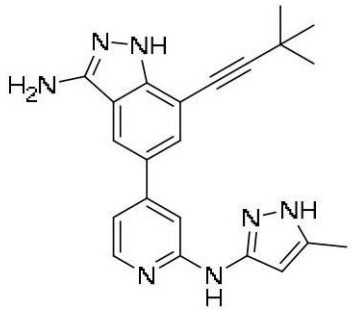


酢酸パラジウム（ＩＩ）（６２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（３１９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．６ｇ、８．３ｍｍｏｌ、１．５当量）、５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（１ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３．６ｇ、１１ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、３１％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.02 (dt, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.87 (dq, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.69 (tq, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 2H).
４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
【１１５６】
【化５８２】



トリフルオロ酢酸（７．５ｇ、５ｍＬ、６５．８ｍｍｏｌ、４０当量）を、０℃で４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。生成した沈殿物を濾過し、水（５ｍＬ）次いでＤＣＭ（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題生成物を白色固体として得た（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、８５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.2

0 (s, 3H).
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７４５
【１１５７】
【化５８３】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．３１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（２６０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、４６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).
LCMS: For $C_{22}H_{23}N_7$ requires 385.48 found 386.3 (M+H).
【１１５８】
［実施例３１３］
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５０
ＳＵ１７５０への経路
３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール
【１１５９】
【化５８４】



３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．０ｇ、２．２ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ、２当量

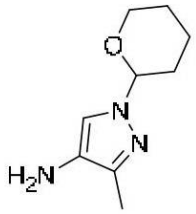
）を、３－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１．５ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２２５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（２．４ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、９６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.5, 8.6, 6.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (dtd, J = 15.3, 11.4, 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.55 (q, J = 3.7 Hz, 2H).

３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン

【１１６０】

【化５８５】



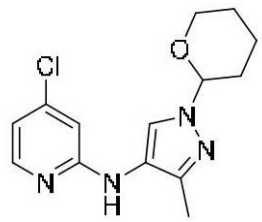
Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．２４ｇ、０．０２当量）を、３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．４ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を黄色固体として得た（１．８ｇ、９．９ｍｍｏｌ、８７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.05 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.62 (dq, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H).

４－クロロ－Ｎ－（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【１１６１】

【化５８６】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（９７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（４９８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（３ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．３ｇ、６．８８ｍｍｏｌ、０．８当量）、３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（１．５６ｇ、８．６ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（２．８ｇ、８．６ｍｍｏｌ、１当量）のトルエン（６ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を９０℃で１８時間撹拌した。反

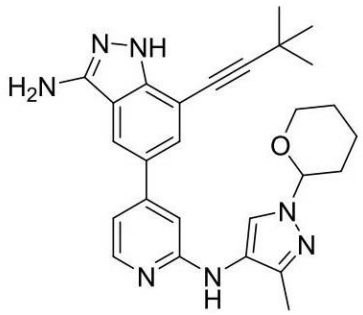
応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（４００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.60 (ddd, J = 11.5, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (tdd, J = 12.6, 10.1, 4.0 Hz, 1H), 1.94 (dtd, J = 9.5, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.65 (dtdd, J = 16.2, 12.4, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１６２】

【化５８７】



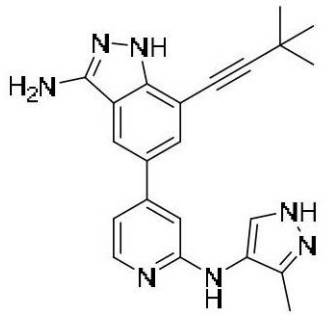
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３８ｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．２７ｇ、０．９２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．６ｇ、１．８４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（３００ｍｇ、６４ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 3H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.53 (td, J = 8.6, 7.2, 3.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５０

【１１６３】

【化５８８】



トリフルオロ酢酸（２．９ｇ、２ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ、４０当量）を、０℃で７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３ｇ、０．６４ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、４０％）。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LC-MS: For $C_{22}H_{23}N_7$ requires 385.48 found 386.4 (M+H).

【１１６４】

［実施例３１４］

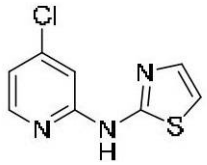
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン　ＳＵ１７６２

ＳＵ１７６２への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン

【１１６５】

【化５８９】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（５６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（２８９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．４ｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、チアゾール－２－アミン（０．５ｇ、４．９９ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３ｇ、１０ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（２ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（３１５ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、３０％）。

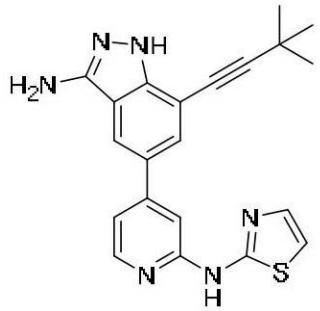
^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H).

LCMS: For $C_8H_6ClN_3S$ requires 211.67 found 212.3 (M+H).

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン　ＳＵ１７６２

【１１６６】

【化５９０】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（３０９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン（１６０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．５ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（水中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（２３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

LCMS: For $C_{21}H_{20}N_6S$ requires 388.49 found 389.2 (M+H).

【１１６７】

［実施例３１５］

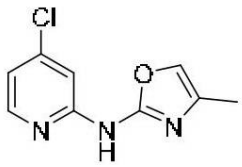
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン　ＳＵ１７４６

ＳＵ１７４６への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン

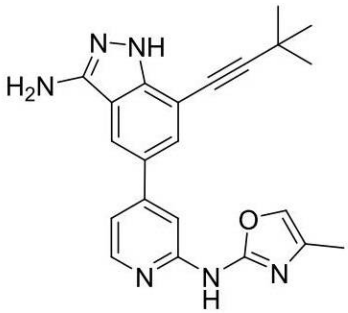
【１１６８】

【化５９１】

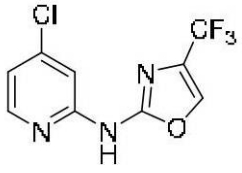


２－ブロモ－４－クロロピリジン（１９２．４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、４－メチルオキサゾール－２－アミン（９８．１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１１．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５７．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（６５１．６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を使用してトルエン中１１０℃で１８時間、一般的手順２に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物（６３．６ｍｇ、３０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 0.9 Hz, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.87, 153.44, 149.48, 144.05, 135.08, 128.74, 116.92, 109.47, 11.72.
LCMS $C_9H_8{}^{35}ClN_3O$ requires $[M+H]^+$, 209.04. Observed: $[M+H]^+$, 210.2.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン
ＳＵ１７４６
【１１６９】
【化５９２】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１１８．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン（７３．４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２２．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２２８．１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中１２０℃で２．５時間、一般的手順１に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→２０％］を行って、表題化合物（５５．８ｍｇ、４１％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (br s, 1H), 10.59 (br s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.62 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.56, 153.14, 150.55, 149.50, 148.37, 141.35, 135.04, 128.47, 127.73, 127.58, 119.32, 114.94, 114.70, 107.01, 105.57, 103.36, 74.46, 30.67, 27.90, 11.77.
LCMS $C_{22}H_{22}N_6O$ requires $[M+H]^+$, 386.19. Observed: $[M+H]^+$, 387.3.
【１１７０】
［実施例３１６］
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン　ＳＵ１７５３
ＳＵ１７５３への経路
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン
【１１７１】
【化５９３】



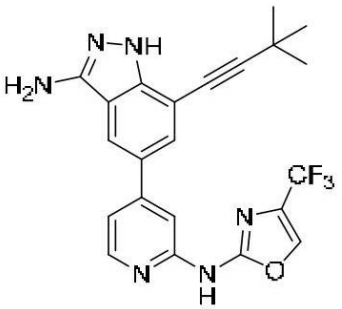
酢酸パラジウム（ＩＩ）（３７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１９１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（９４０ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン（０．５ｇ、３．３ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（２ｇ、６．６ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（３００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、３４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.92, 157.08, 153.15, 149.98, 144.77,134.84, 130.01, 129.70, 122.35, 118.32, 110.59.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン　ＳＵ１７５３

【１１７２】

【化５９４】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（３０９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン（２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．５ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（水中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、４５％）。

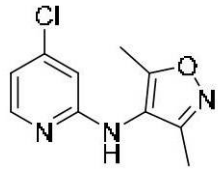
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

【１１７３】

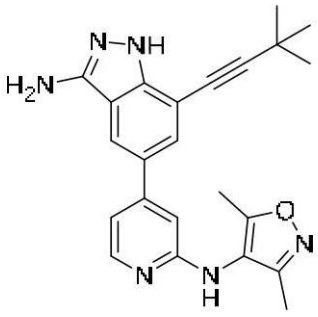
［実施例３１７］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－

４－アミン　ＳＵ１７６４
ＳＵ１７６４への経路
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン
【１１７４】
【化５９５】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（２０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１５４．５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、０．１５当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（５１３．８１ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）、３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン（２００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１，１６０ｇ、３．５６ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。
【１１７５】
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を固体として得た（２５９ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、６５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 62.8, 158.5, 158.3, 149.4, 143.3, 115.9, 113.7, 107.1, 10.6, 9.6 ppm.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン　ＳＵ１７６４
【１１７６】
【化５９６】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１８３．２０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２９３．２４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（４５．６２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（２

０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×１０ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。

【１１７７】

粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％から９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を固体として得た（１３１．５６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、７３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm.

LCMS (ESI +ve): Calculated for $C_{23}H_{24}N_6O$ requires 400.49 found 401.3 (M+H).

【１１７８】

［実施例３１８］

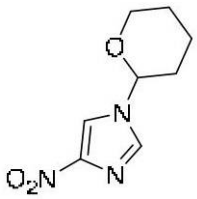
５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６９

ＳＵ１７６９への経路

４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール

【１１７９】

【化５９７】



３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．８５ｇ、２．０ｍＬ、２２．１ｍｍｏｌ、２．５当量）を、４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール（１ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１５０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＭＳＯ（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（１．７ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.44 (m, 1H), 3.97 (dtd, J = 11.7, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.6, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 10.8, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 1.89 (dtd, J = 13.4, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.54 (ddt, J = 9.1, 6.0, 3.9 Hz, 2H).

１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン

【１１８０】

【化５９８】



Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．２ｇ、０．０２当量）を、４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－

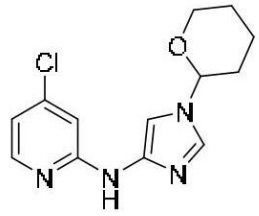
２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール（１．７ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で６時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を茶褐色油状物として得た（１．３ｇ、７．７８ｍｍｏｌ、８８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 3.91 (dp, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.1, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.50 (tp, J = 8.3, 4.8, 4.1 Hz, 2H).

４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【１１８１】

【化５９９】



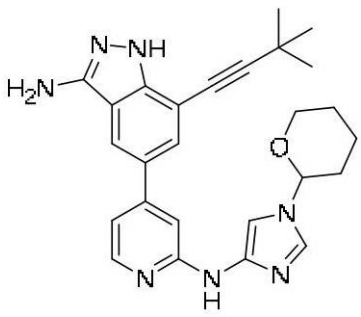
酢酸パラジウム（ＩＩ）（４７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（２４３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（０．８ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１当量）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（０．７ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（２ｇ、６．３ｍｍｏｌ、１．５当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ、３４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.96 (ddd, J = 12.2, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 1.92 (ddt, J = 11.5, 7.7, 3.8 Hz, 3H), 1.65 (tt, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 1.55 (ddt, J = 12.0, 8.1, 3.6 Hz, 2H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１８２】

【化６００】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．４４ｇ、１．３ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．７ｇ、２．２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１７９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を氷冷水（１５ｍＬ）上に注ぎ入れ、濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ（水中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、２０％）。

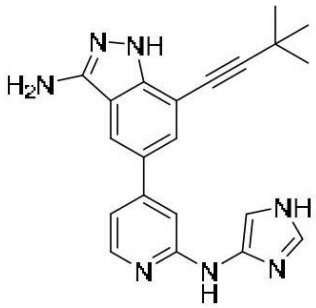
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.29 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.66 (td, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

LC-MS: For $C_{26}H_{29}N_7O$ requires 455.57 found 456.3 (M+H).

５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６９

【１１８３】

【化６０１】



塩酸（２Ｎ、２．２ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ、１０当量）を、７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（ＳＵ１７６８、０．１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を還流状態下２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、炭酸ナトリウムの飽和溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をＨＰＬＣ（水中６０％ＭｅＣＮ）に通して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LCMS: For $C_{21}H_{21}N_7$ requires 371.45 found 372.3 (M+H).

【１１８４】

［実施例３１９］

５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イ

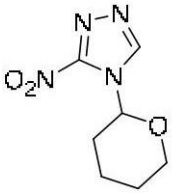
ル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５１

ＳＵ１７５１への経路

３－ニトロ－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【１１８５】

【化６０２】



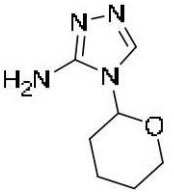
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．２ｇ、２．５ｍＬ、２６．３ｍｍｏｌ、２当量）を、３－ニトロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（１．５ｇ、１３．１５ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２５０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（２．６ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ、１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 5.75 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 11.4, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 10.1, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.70 (ddq, J = 19.4, 9.9, 5.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H).

４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン

【１１８６】

【化６０３】



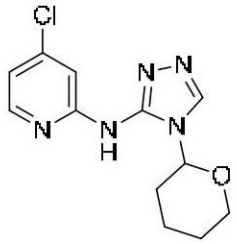
Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．２７ｇ、０．０２当量）を、３－ニトロ－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（２．５ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を黄色固体として得た（２ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、９４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 11.3, 8.9, 4.7 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 12.9, 9.8, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 28.2, 12.9, 3.8 Hz, 2H), 1.60 (td, J = 10.4, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.51 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H).

４－クロロ－Ｎ－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン

【１１８７】

【化６０４】



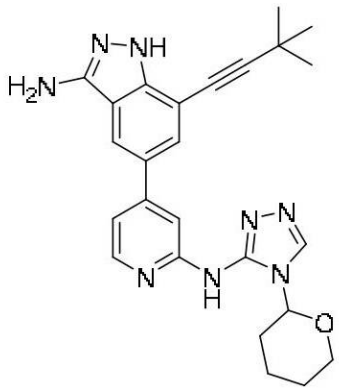
酢酸パラジウム（ＩＩ）（６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（３４４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．７ｇ、８．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（１ｇ、６．０ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３．９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（５ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．６５ｇ、２．３ｍｍｏｌ、３９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (ddd, J = 13.7, 7.1, 5.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.96 (dp, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 1.68 (dtd, J = 12.7, 9.1, 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 9.7, 5.4, 4.5 Hz, 2H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

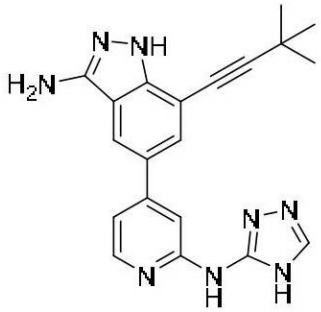
【１１８８】

【化６０５】

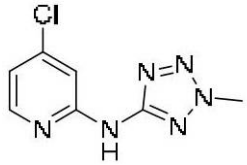


７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．２４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（５９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗

製の残渣を更には精製せずに次のステップに使用した（０．３ｇ）。
５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５１
【１１８９】
【化６０６】



トリフルオロ酢酸（３ｇ、２ｍＬ、２６．３ｍｍｏｌ、４０当量）を、０℃で７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 39.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).
LCMS: For $C_{20}H_{20}N_8$requires 372.44 found 372.9 (M+H).
【１１９０】
［実施例３２０］
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６６
ＳＵ１７６６への経路
４－クロロ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン
【１１９１】
【化６０７】



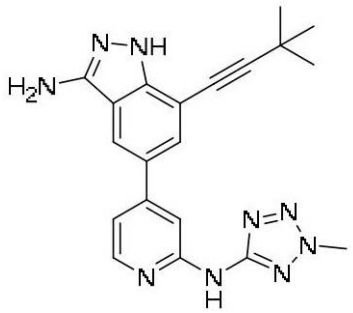
酢酸パラジウム（ＩＩ）（１１３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（５８４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（２．３ｇ、１２．１２ｍｍｏｌ、１．５当量）、２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－アミン（１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（５ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、１．５当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混

合物を８０℃で１８時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、水（３×１０ｍＬ）および石油エーテル（３×１０ｍＬ）で洗浄し、真空乾固して、表題生成物を茶褐色固体として得、更には精製せずに次のステップに使用した。

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６６

【１１９２】

【化６０８】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（７７０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（３００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（５×３ｍＬ）を使用して摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（２２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、３０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.10, 154.67, 151.05, 150.00, 148.97, 141.88, 128.13, 128.03, 119.76, 115.44, 114.73, 106.91, 106.06, 103.91, 74.90, 31.18, 28.41.

LCMS: For $C_{20}H_{21}N_9$ requires 387.45 found 388.3 (M+H).

【１１９３】

［実施例３２１］

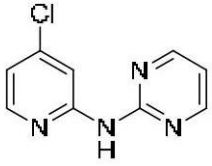
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６７

ＳＵ１７６７への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミン

【１１９４】

【化６０９】

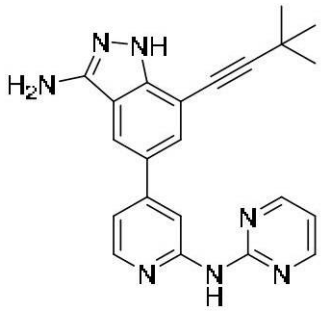


酢酸パラジウム（ＩＩ）（１１８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（６０８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（２．４ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、ピリミジン－２－アミン（１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（５ｇ、１５．８ｍｍｏｌ、１．５当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．９ｇ、４．２ｍｍｏｌ、４０％）。

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６７

【１１９５】

【化６１０】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（７７０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（３００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、氷冷水（１０ｍＬ）上に注ぎ入れ、濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の沈殿物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製（水中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（２９０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

LCMS: For $C_{22}H_{21}N_7$ requires 383.46 found 384.3 (M+H).

【１１９６】

［実施例３２２］

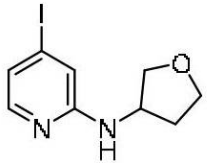
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６３

ＳＵ１７６３への経路

４－ヨード－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【１１９７】

【化６１１】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いでテトラヒドロフラン－３－アミン（９３．２２ｍｇ、０．０９２ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリエチルアミン（１３４．５８ｍｇ、０．１８５ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【１１９８】

次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１９４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、７５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 14.7, 6.8 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 12.3, 5.5 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 158.8, 148.3, 120.0, 116.9, 105.7, 72.8, 66.3, 51.1, 32.4 ppm.

LCMS (ESI +ve): Calculated for $C_9H_{11}IN_2O$ requires 290.10 found 291.1 (M+H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６３

【１１９９】

【化６１２】



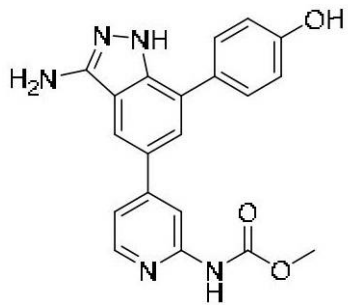
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１４２．４８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（８ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３７１．４３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２６．６７ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【１２００】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰ

ＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、７２％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H) ppm.
LCMS (ESI +ve): Calculated for $C_{22}H_{25}N_5O$ requires 375.48 found 376.3 (M+H).

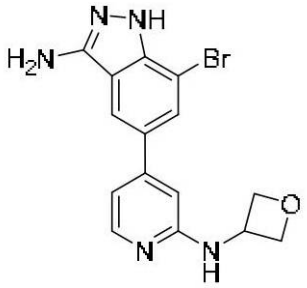
【１２０１】
［実施例３２３］
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７４４
【化６１３】



【１２０２】
メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．６１ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）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）（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷水（１０ｍＬ）上に注ぎ入れた。生成した沈殿物を濾過し、水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（×１）およびEt_2O（×２）で摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（０．４ｇ、１．１ｍｍｏｌ、３７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).
LCMS: For $C_{20}H_{17}N_5O_3$requires 375.39 found 376.3 (M+H).

【１２０３】
［実施例３２４］
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール　ＳＵ１７４９
ＳＵ１７４９への経路
７－ブロモ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１２０４】

【化６１４】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（６７．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（５５．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１８時間、一般的手順１に従った。ＤＣＭから摩砕して、表題化合物（２９．０ｍｇ、４０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (br s, 2H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.83 (app. t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (app. t, J = 6.4 Hz, 2H).

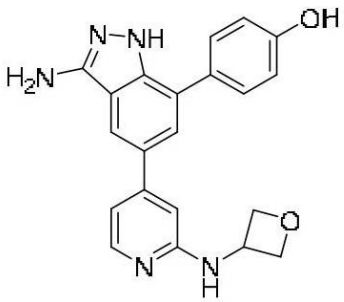
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 158.36, 150.70, 148.24, 147.62, 140.07, 129.22, 127.03, 118.28, 116.04, 110.55, 104.91, 102.67, 77.95, 46.02.

LCMS $C_{15}H_{14}{}^{79}BrN_5O$ requires $[M+H]^+$, 359.04. Observed: $[M+H]^+$, 360.1.

４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール　ＳＵ１７４９

【１２０５】

【化６１５】

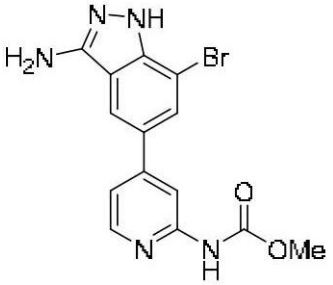


７－ブロモ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１０２ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）、（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（７８．１ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dppf)Cl_2$（２０．７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２７６．８ｍｇ、０．８４９ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１時間、一般的手順１に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→５０％］続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー［水：アセトニトリル０→５０％］を行って、表題化合物（３２．０ｍｇ、３０％）を得た。

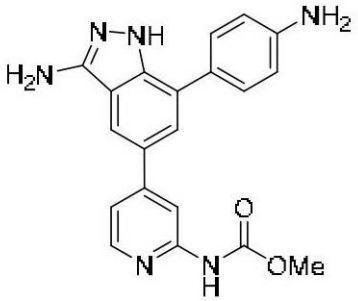
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.55 (br s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 157.62, 156.96, 150.35, 150.25, 139.

42, 135.64, 129.12, 127.66, 127.22, 124.12, 123.07, 117.36, 115.84, 115.52, 106.57, 104.04, 64.01, 51.63.
LCMS $C_{21}H_{19}N_5O_2$requires $[M+H]^+$, 373.15. Observed: $[M+H]^+$, 374.3.
【１２０６】
［実施例３２５］
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５５
ＳＵ１７５５への経路
メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【１２０７】
【化６１６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（５０７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（４１７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（１０５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１．４６６ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中７０℃で１８時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー［ＤＣＭ：ＭｅＯＨ　０→１００％］を行って、表題化合物（２０２ｍｇ、３７％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 5.71 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ Compound previously characterised.
LCMS $C_{14}H_{12}{}^{79}BrN_5O_2$requires $[M+H]^+$, 361.02. Observed: $[M+H]^+$, 362.0.
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５５
【１２０８】
【化６１７】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（７４．７ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６７．７ｍｇ、

０．３０９ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→１００％］を行い、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー［水：アセトニトリル０→５０％］を行って、表題化合物（４８．４ｍｇ、６２％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.52 (br s, 2H), 5.30 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.19, 152.88, 150.29, 148.59, 148.23, 139.32, 128.58, 128.05, 124.94, 124.52, 122.83, 116.72, 116.38, 115.68, 114.20, 109.08, 51.82. One C not observed.

LCMS $C_{20}H_{18}N_6O_2$requires $[M+H]^+$, 374.15. Observed: $[M+H]^+$, 375.1.

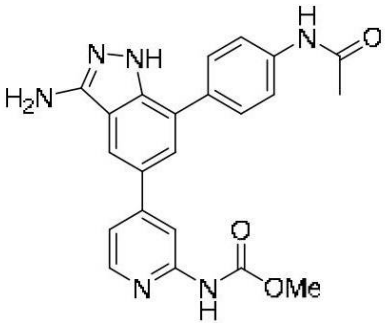
【１２０９】

［実施例３２６］

メチル（４－（７－（４－アセトアミドフェニル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５６

【１２１０】

【化６１８】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（７２．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（７８．３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー［水：メタノール５→３０％］を行い、続いてメタノールから摩砕して、表題化合物（１３．０ｍｇ、１６％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.42, 154.21, 152.92, 150.44, 150.04, 148.29, 139.19, 138.98, 131.88, 128.31, 128.07, 123.95, 123.76, 119.34, 118.03, 116.44, 109.13, 51.84, 24.07. One C not observed.

LCMS $C_{22}H_{20}N_6O_3$requires $[M+H]^+$, 416.16. Observed: $[M+H]^+$, 417.2.

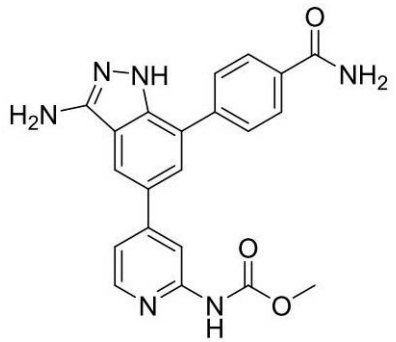
【１２１１】

［実施例３２７］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５２

【１２１２】

【化６１９】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．１５ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）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）（４４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

【１２１３】

［実施例３２８］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５７

【１２１４】

【化６２０】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（７２．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）モルホリン（９０．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→１００％］を行って、表題化合物（４７．０ｍｇ、３４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7

.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.61 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 2.46 - 2.38 (m, 4H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.19, 152.92, 150.40, 149.94, 148.28, 139.27, 137.43, 136.07, 129.52, 127.99, 127.82, 124.24, 123.86, 118.33, 116.37, 115.89, 109.07, 66.23, 62.17, 53.22, 51.82.
LCMS $C_{25}H_{26}N_6O_3$requires $[M+H]^+$, 458.21. Observed: $[M+H]^+$, 459.2.

【１２１５】

［実施例３２９］

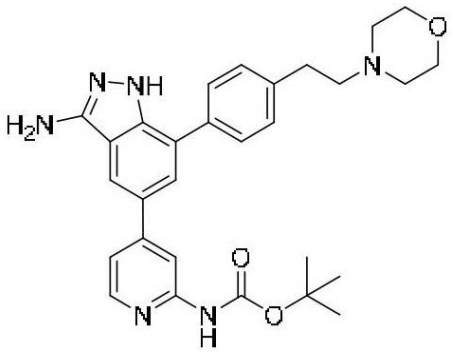
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７７２

ＳＵ１７７２への経路

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【１２１６】

【化６２１】

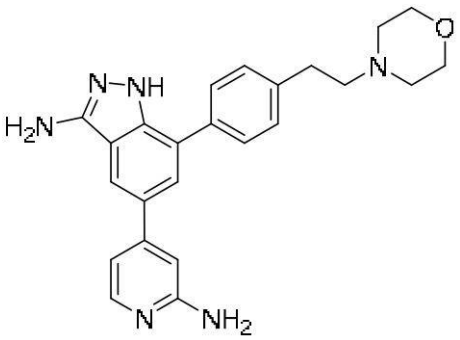


ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１２１．３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェネチル）モルホリン（１４２．８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（２１．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２９３．２ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→８０％］を行って、表題化合物（９０．４ｍｇ、５９％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (app. s, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.61 (br s, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (s, 4H), 1.49 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 153.10, 152.82, 150.40, 149.93, 148.21, 140.00, 139.20, 135.00, 129.27, 128.19, 127.87, 124.23, 123.91, 118.17, 116.21, 115.90, 109.16, 79.58, 66.19, 59.95, 53.27, 32.08, 28.06.
LCMS $C_{29}H_{34}N_6O_3$requires $[M+H]^+$, 514.63. Observed: $[M+H]^+$, 515.3.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７７２

【１２１７】

【化６２２】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（３５ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中懸濁液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。過剰の飽和炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をＤＣＭおよび水で希釈し、有機相を分離した。水性層をＤＣＭで３回抽出し、合わせた有機層を廃棄した。水性層中の沈殿物を真空濾過により集めて、表題化合物（１０．０ｍｇ、３５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.88 (br s, 2H), 5.53 (br s, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.46 (app. br s, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 160.42, 150.28, 148.81, 148.25, 139.94, 139.09, 135.14, 129.26, 128.73, 127.81, 124.08, 123.66, 117.59, 115.85, 110.12, 104.69, 66.21, 59.98, 53.29, 32.09.

LCMS $C_{24}H_{26}N_6O$ requires $[M+H]^+$, 414.51. Observed: $[M+H]^+$, 415.3.

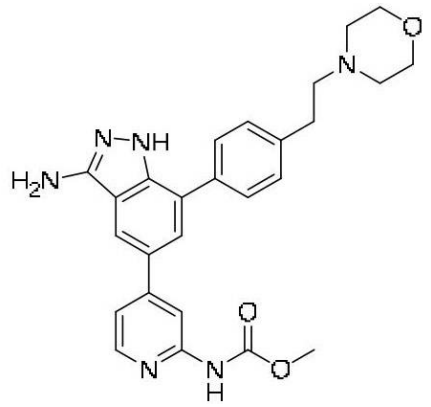
【１２１８】

［実施例３３０］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７７３

【１２１９】

【化６２３】



アルゴンでフラッシュした密封管中、メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェネチル）モルホリン（０．４８ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｐｄ－ＤＰＰＦ（０．０５１ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、３．０当量）を使用して、脱気したてのジオキ

サン：水の混合物（９：１、１０ｍＬ）中で、一般的手順１に従い、得られた混合物を８０℃で１８時間撹拌した。次いで反応物を冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。水性層を抽出（３×２０ｍＬ）し、合わせた有機層を減圧下で濃縮し、次いで水中０から７０％アセトニトリルの濃度勾配で溶出する自動逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的生成物を薄茶褐色固体として得た（０．０４２ｇ、６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.2, 152.9, 149.9, 148.3, 140.0, 135.0, 129.3, 128.0, 127.8, 124.2, 116.3, 109.1, 66.2, 59.9, 53.2, 51.8, 32.1.

LCMS (ESI+, m/z) expected for Chemical Formula: $C_{26}H_{28}N_6O_3$ is 472.5 found 473.3 (M+H), 471.3 (M-H)

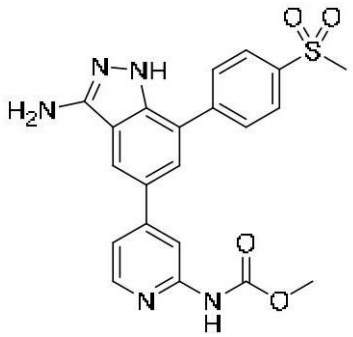
【１２２０】

［実施例３３１］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５８

【１２２１】

【化６２４】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．１５ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１当量）、（４－（メチルスルホニル）フェニル）ボロン酸（０．１２ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）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）（７４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中３０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). .

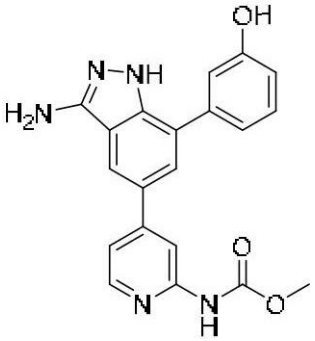
LCMS: For $C_{21}H_{19}N_5O_4S$ requires 437.47 found 438.1 (M+H).

【１２２２】

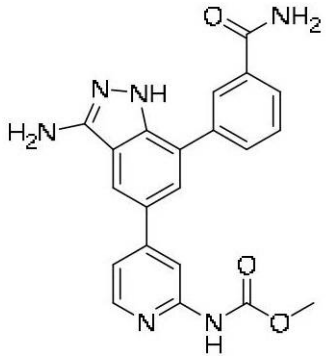
［実施例３３２］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７４８

【１２２３】
【化６２５】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）、（３－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．２９ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、３当量）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）（１５２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).
LC-MS: For $C_{20}H_{17}N_5O_3$requires 375.39 found 376.3 (M+H).
【１２２４】
［実施例３３３］
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５４
【１２２５】
【化６２６】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．１５ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１当量）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）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）（７４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（

０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

LCMS: For $C_{21}H_{18}N_6O_3$ requires 402.41 found 403.3 (M+H).

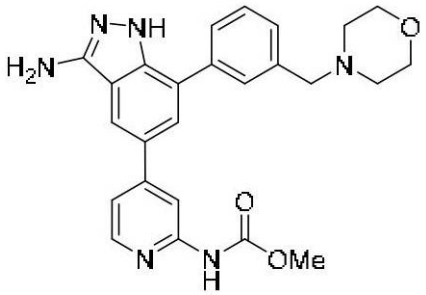
【１２２６】

［実施例３３４］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７６５

【１２２７】

【化６２７】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（３６．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、（３－（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（４４．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（９７．７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中１００℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：ＴＨＦ０→１００％］を行い、続いてメタノールから摩砕して、表題化合物（７ｍｇ、１５％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (app. d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (app. t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (app. d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 7H), 2.46 - 2.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.19, 152.92, 150.47, 149.93, 148.30, 139.20, 138.69, 137.22, 128.88, 128.50, 128.27, 128.03, 124.35, 123.98, 118.41, 116.37, 115.93, 109.08, 66.21, 62.36, 53.25, 51.80.

LCMS $C_{25}H_{26}N_6O_3$requires $[M+H]^+$, 458.21. Observed: $[M+H]^+$, 459.3.

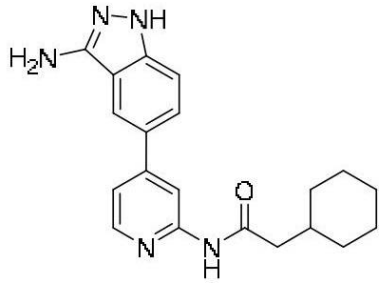
【１２２８】

［実施例３３５］

Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド　ＳＵ１３４０

【１２２９】

【化６２８】



Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド（０．３０７ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．３６２ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６３ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中懸濁液に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～１／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０６１ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、４２％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 2.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 11.56 (br s, 1H).
HRMS: For $C_{20}H_{24}ON_5$ requires 350.1975 found 350.1795. $(M+H)^+$

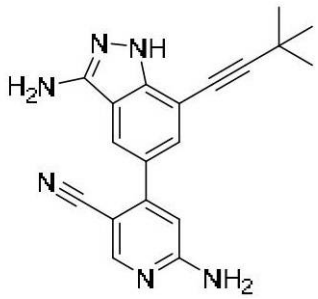
【１２３０】

［実施例３３６］

６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル　ＳＵ１７１０

【１２３１】

【化６２９】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、６－アミノ－４－クロロニコチノニトリル（０．２３ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題

生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、８２％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 5.64 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.89 (s, 1H).
LCMS: For $C_{19}H_{18}N_6$ requires 330.4 found 331.3 (M+H).
【１２３２】
生物学的アッセイ
ＩＫＫアッセイ
ＩＫＫαおよびＩＫＫβ阻害活性を、ＨＴＳｃａｎ（商標）ＩＫＫβキナーゼアッセイ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、米国）のプロトコルに基づく解離増強リガンド蛍光免疫測定法（ＤＥＬＦＩＡ）；Ａｄａｐｔａ ＩＫＫαアッセイ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによって実施される）；Ｚ’－ＬＹＴＥ（商標）ＩＫＫβアッセイ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによって実施される）の３つの異なるアッセイを使用して決定した。
【１２３３】
ＤＥＬＦＩＡアッセイ
組換えＩＫＫαまたはＩＫＫβ、３７ｎＭ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、英国ダンディー所在）を、試験化合物の存在下および非存在下、Ｖ底ウェルの９６ウェルプレート中で、アッセイ緩衝液（４０ｍＭ トリス－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、２０ｍＭ $MgCl_2$、ＥＤＴＡ １ｍＭ、ＤＴＴ ２ｍＭおよびＢＳＡ ０．０１ｍｇ／ｍｌ）中、ＩκＢ－α（Ｓｅｒ３２）（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ、英国ヒッチン所在）ビオチン化ペプチド基質（０．３７５μＭ）および４０μＭ ＡＴＰとインキュベートした。アッセイプレートを３０℃で６０分間インキュベートし、その後、５０ｍＭ ＥＤＴＡ、ｐＨ８を添加することによってキナーゼ反応をクエンチした。得られた混合物をストレプトアビジンコーティング９６ウェルプレート（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンズフィールド所在）に移し、３０℃で１時間インキュベートして、基質ペプチドを固定した。洗浄緩衝液（０．０１Ｍリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、０．０５％ Ｔｗｅｅｎ－２０、ｐＨ７．４）で３回洗浄した後、リン酸化基質（ホスホ－ＩκＢ－α）（Ｓｅｒ３２／３６）（５Ａ５）マウスｍＡｂに対する一次抗体（Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｂｉｏｌａｂｓ、英国ヒッチン所在）（洗浄緩衝液中１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）による１：１０００希釈）を添加し、３７℃で２時間インキュベートした。
【１２３４】
さらに３回洗浄した後、二次ユーロピウム標識（ｅｕｒｏｐｉａｔｅｄ）抗体（１％ＢＳＡ／洗浄緩衝液に１：５００希釈された、Ｅｕ－Ｎ１標識抗マウスＩｇＧ、（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンフィールド所在））を添加し、３０℃で３０分間インキュベートした。さらに５回洗浄した後、ＤＥＬＦＩＡ増強溶液（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンフィールド所在）を添加し、光から保護して、室温で１０分間インキュベートさせて、化学蛍光検出を促進した。相対蛍光単位（ＲＦＵ）シグナルを、時間分解蛍光モードにおいて、Ｗａｌｌａｃ Ｖｉｃｔｏｒ １４２０マルチラベルカウンター（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンフィールド所在）で測定した。カウンターを、４００μｓの遅延で３４０ｎｍの励起波長に設定した後、６１５ｎｍで放射光を検出した。リン酸化基質の見かけのK_iを、チェン－プルソフ式を使用して各化合物について計算した。
【１２３５】
Ａｄａｐｔａ ＩＫＫαアッセイ
反応を、低容量白色３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇモデル４５１２）で実施した。
試験化合物を、ウェル内の１％ＤＭＳＯ（最終）中でスクリーニングした。１０点滴定については、５０ｍＭの開始濃度から３倍段階希釈を行った。
【１２３６】

２×ＣＨＵＫ（ＩＫＫアルファ）キナーゼを、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$および１ｍＭ ＥＧＴＡ中で調製した。最終的な１０μＬのキナーゼ混合物は、３２．５ｍＭ ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．００５％ ＢＲＩＪ－３５、５ｍＭ $MgCl_2$および０．５ｍＭ ＥＧＴＡ中５０～２５０ｎｇのＣＨＵＫ（ＩＫＫアルファ）からなっていた。アッセイは、化合物がキナーゼの固有のＡＴＰアーゼ活性を阻害する能力を測定するため、基質を必要としなかった。

【１２３７】

５μＬの２×キナーゼ混合物を、１００ｎＬの１００％ＤＭＳＯ中１００×試験化合物および２．４μＬの３０ｍＭ ＨＥＰＥＳ緩衝液の存在下で、水中４×作業濃度に希釈した２．５μＬのＡＴＰ溶液とインキュベートした。

【１２３８】

３０秒間プレートを振盪し、１０００×ｇで１分間遠心分離した後、得られたキナーゼ反応物を室温で１時間インキュベートさせた後、５μＬの検出混合物を添加した。

【１２３９】

前もってＴＲ－ＦＲＥＴ希釈緩衝液で調製した検出混合物は、ＥＤＴＡ（３０ｍＭ）、Ｅｕ－抗ＡＤＰ抗体（６ｎＭ）、およびＡｌｅｘａ Ｆｌｕｏｒ（商標）６４７標識ＡＤＰトレーサーからなっていた。検出混合物は、５～１５０μＭのＡＴＰのためのトレーサーのEC_{60}濃度を含有していた。

【１２４０】

３０秒間プレートを振盪し、１０００×ｇで１分間遠心分離した後、検出混合物を室温で１時間平衡化させた。次いで、Ａｄａｐｔａ（商標）ＴＲ－ＦＲＥＴ用に構成された蛍光プレートリーダーを使用してプレートを読み取り、データを分析した。

【１２４１】

アッセイウェルからの発光比を計算することによってＡＤＰ形成を決定した。したがって、以下の式に示されるように、トレーサー（アクセプター）発光の強度を６１５ｎｍでのＥｕ（ドナー）発光の強度で割ることによって、発光比を計算した。

【１２４２】

発光比＝ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ６４７発光（６６５ｎｍ）／ユーロピウム発光（６１５ｎｍ）

【１２４３】

Ｚ’－ＬＹＴＥ（商標）ＩＫＫβアッセイ

反応を、低容量ＮＢＳ、黒色３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇモデル４５１４）で実施した。

試験化合物を、ウェル内の１％ＤＭＳＯ（最終）中でスクリーニングした。１０点滴定については、５０ｍＭの開始濃度から３倍段階希釈を行った。

【１２４４】

２×ＩＫＢＫＢ（ＩＫＫβ）／Ｓｅｒ／Ｔｈｒ０５混合物を、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ中で調製した。最終的な１０μＬキナーゼ反応物は、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ中０．６２～４ｎｇのＩＫＢＫＢ（ＩＫＫβ）および２μＭ Ｓｅｒ／Ｔｈｒ ０５からなっていた。

【１２４５】

５μＬの２×キナーゼ反応物を、１００ｎＬの１００％ＤＭＳＯ中１００×試験化合物および２．４μＬのキナーゼ緩衝液の存在下で、キナーゼ緩衝液（５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ）中４×作業濃度に希釈した２．５μＬのＡＴＰ溶液とインキュベートした。

【１２４６】

得られたキナーゼ反応物を室温で１時間インキュベートさせた後、５μＬの１：６４希釈の現像試薬Ｂを添加し、得られた現像反応物を室温でもう１時間インキュベートした。次いで、プレートを蛍光プレートリーダーで読み取り、データを分析した。

【１２４７】
以下の式に示されるように、４００ｎｍでのドナーフルオロフォアの励起後のドナー発光（すなわち、クマリン）対アクセプター発光（すなわち、フルオレセイン）の発光比を計算するレシオメトリック法（ｒａｔｉｏｍｅｔｒｉｃ　ｍｅｔｈｏｄ）を使用して反応進行を定量化した。
【１２４８】
発光比　＝　クマリン発光（４４５ｎｍ）／フルオレセイン発光（５２０ｎｍ）
【１２４９】
【表２】
生物学的データ

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
1	SU1407	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン	55	880
2	SU1112	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-メチル-1H-インダゾール-3-アミン	72	461
3	SU1581	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン	38	194
4	SU1397	7-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	4	93
5	SU1481	7-ブロモ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6	26
6	SU1492	7-エチニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26	137
7	SU1398	7-フェニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	35	1257
8	SU1265	5-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	2	33
9	SU1457	5-(2-(tert-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	19	109

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
10	SU1291	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸	5	335
11	SU1482	7-ブロモ-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	39	258
12	SU1078	5-(2-(エチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	8	38
13	SU1101	5-(2-(プロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	49	251
14	SU1134	5-(2-(イソプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	76	587
15	SU1127	5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	171	796
16	SU1135	5-(2-(イソペンチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	65	838
17	SU1122	5-(2-(ヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	114	1341
18	SU1126	5-(2-(シクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	571	>10000
19	SU1224	5-{2-[(*Trans*-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1*H*-インダゾール-3-アミン	170	>10000

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
20	SU1103	2-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オール	46	630
21	SU1104	3-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	15	796
22	SU1144	4-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オール	22	1467
23	SU1155	5-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン-1-オール	33	335
24	SU1179	5-{2-[(*trans*-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1*H*-インダゾール-3-アミン	100	>10000
25	SU1125	5-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	221	>10000
26	SU1142	5-(2-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	34	754
27	SU1196	5-(2-((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	76	2514

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
28	SU1177	3-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	65	460
29	SU1145	3-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール	1900	>10000
30	SU1096	5-(2-((2-モルホリノエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	340	377
31	SU1119	5-(2-((2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	495	>10000
32	SU1153	N^1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N3-メチルプロパン-1,3-ジアミン	340	>10000
33	SU1084	N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	76	159
34	SU1247	N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド	26	350
35	SU1181	エチル(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	15	470
36	SU1157	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素	20	838

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
37	SU1182	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-プロピル尿素	70	4100
38	SU1185	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-イソペンチル尿素	100	4200
39	SU1188	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-シクロペンチル尿素	114	970
40	SU1189	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル尿素	228	>10000
41	SU1180	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素	21	754
42	SU1183	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)尿素	114	670
43	SU1193	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)尿素	76	1592
44	SU1198	3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素	418	>10000
45	SU1190	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-ベンジル尿素	152	357

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
46	SU1194	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェネチル尿素	571	>10000
47	SU1184	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)尿素	38	838
48	SU1186	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)尿素	76	840
49	SU1199	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)尿素	304	1844
50	SU1217	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェニル尿素	12	293
51	SU1251	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素	14	126
52	SU1219	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-クロロフェニル)尿素	36	400
53	SU1230	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-イソプロピルフェニル)尿素	14	419

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
54	SU1204	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)尿素	14	419
55	SU1228	3-(3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ウレイド)ベンズアミド	21	503
56	SU1237	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-フェノキシフェニル)尿素	237	3500
57	SU1231	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)尿素	38	4200
58	SU1270	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)尿素	80	1970
59	SU1272	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)尿素	93	1781
60	SU1274	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)尿素	76	2479
61	SU1277	3-(3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ウレイド)-N-フェニルベンズアミド	171	419

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
62	SU1238	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)尿素	22	115
63	SU1226	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)尿素	48	1718
64	SU1227	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(tert-ブチル)フェニル)尿素	76	2900
65	SU1218	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)尿素	27	419
66	SU1258	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(o-トリル)尿素	46	1050
67	SU1263	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-エチルフェニル)尿素	300	4200
68	SU1271	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-イソプロピルフェニル)尿素	100	1900
69	SU1225	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素	42	1190
70	SU1677	5-(2-アミノ-3-エチニルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
71	SU1673	5-(2-アミノ-3-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		
72	SU1499	5-(2-アミノ-3-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6 *1*	268 *65*
73	SU1536	5-(2-アミノ-3-(シクロペンチルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	12 *2*	289 *206*
74	SU1493	5-(2-アミノ-3-(シクロヘキシルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	12 *3*	342 *342*
75	SU1539	5-(2-アミノ-3-(フェニルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	10 *1*	152 *101*
76	SU1594	5-(2-アミノ-3-((4-アミノフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	8	32
77	SU1593	5-(2-アミノ-3-((3-アミノフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	4	22
78	SU1598	5-(2-アミノ-3-((2-アミノフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	17	59

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
79	SU1596	メチル 3-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンゾエート	17	128
80	SU1597	メチル 4-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンゾエート	2	15
81	SU1595	5-(2-アミノ-3-((2-メトキシフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	15	484
82	SU1591	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-フェニルペンタ-4-イン-1-オン	19	537
83	SU1515	3-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-オール	6 *1*	402 *36*
84	SU1503	4-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-イン-1-オール	1 *1*	103 *53*
85	SU1495	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタ-4-イン-1-オール	4 *1*	96 *25*
86	SU1590	6-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール	28	390

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
87	SU1497	4-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	8 *4*	294 *36*
88	SU1534	5-(2-アミノ-3-(3-(tert-ブトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	133 *8*	2340 *442*
89	SU1537	1-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)シクロペンタン-1-オール		
90	SU1531	1-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)シクロヘキサン-1-オール	36 *3*	1406 *205*
91	SU1532	1-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)シクロヘプタン-1-オール	105 *7*	3087 *505*
92	SU1501	5-(2-アミノ-3-(3-アミノ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	7 *6*	325 *87*
93	SU1509	5-(2-アミノ-3-(4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	32 *7*	880 *254*
94	SU1510	5-(2-アミノ-3-(4-モルホリノブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	38	922

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
95	SU1508	5-(2-アミノ-3-(5-(ピペリジン-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	91 *12*	3270 *545*
96	SU1490	5-(2-アミノ-3-(5-モルホリノペンタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	350 *21*	1151 *705*
97	SU1601	5-(2-アミノ-3-(3-(ピペリジン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	15	105
98	SU1538	3-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチルプロピオルアミド	>10,000	>10,000
99	SU1588	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-モルホリノペンタ-4-イン-1-オン	15 *3*	531 *264*
100	SU1523	5-(2-アミノ-3-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	1788	>10000
101	SU1664	4-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタン-1-オール	*5580*	
102	SU1665	1-(2-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)シクロヘキサン-1-オール	*8980*	
103	SU1671	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタン-1-オール	*24800*	

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
104	SU1411	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-フェニル-1H-インダゾール-3-アミン	54 *3*	838 *162*
105	SU1444	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	40	500
106	SU1412	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	162	1006
107	SU1437	7-(3-アミノフェニル)-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	14	545
108	SU1415	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェノール	10	680
109	SU1413	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	55	587
110	SU1424	(3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェニル)メタノール	29	290
111	SU1423	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンズアルデヒド	12	100

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
112	SU1422	エチル 3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾエート	152	1467
113	SU1445	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンズアミド	43	840
114	SU1429	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド	7	461
115	SU1421	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	79	2000
116	SU1414	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	162	1006
117	SU1416	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェノール	17	235
118	SU1426	(4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェニル)メタノール	29	406
119	SU1430	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	84	2514

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
120	SU1420	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンズアミド	56	1592
121	SU1427	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド	27	1483
122	SU1417	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	52	1257
123	SU1643	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(tert-ブチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*160*	*1500*
124	SU1428	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(2-クロロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	224	1760
125	SU1425	(2-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェニル)メタノール	183	796
126	SU1443	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド	571	5029
127	SU1431	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	114	1676

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
128	SU1436	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	35	1300
129	SU1438	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(フラン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	10 *5*	511 *135*
130	SU1440	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(チオフェン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	43	612
131	SU1442	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(チオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	21	224
132	SU1446	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(チアゾール-5-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26	316
133	SU1441	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	46	412
134	SU1639	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*3*	*300*
135	SU1670	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
136	SU1674	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(シクロプロピルエチニル)-1H-インダゾール-3-アミン		
137	SU1433	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	53 *11*	1467 *2295*
138	SU1434	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(フェニルエチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	81	5029
139	SU1435	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ブタ-3-イン-1-オール	186	4610
140	SU1609	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	281 *39*	3000 *3088*
141	SU1642	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*14*	*380*
142	SU1640	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*20*	*700*
143	SU1661	5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*517*	

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
144	SU1669	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブチル)-1H-インダゾール-3-アミン	*15*	*318*
145	SU1672	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(2-シクロヘキシルエチル)-1H-インダゾール-3-アミン		
146	SU1675	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(2-シクロプロピルエチル)-1H-インダゾール-3-アミン		
147	SU1676	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-フェネチル-1H-インダゾール-3-アミン		
148	SU1636	5-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*23*	*2330*
149	SU1638	5-(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*8*	*220*
150	SU1666	5-(2-アミノ-6-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	573	
151	SU1660	4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2,6-ジアミン	*931*	

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
153	SU1645	5-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*4*	*100*
154	SU1691	5-(2-(シクロブチルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*120*	*1690*
155	SU1699	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*15*	*784*
156	SU1646	5-(2-(シクロペンチルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		
157	SU1693	5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*141*	*2800*
158	SU1701	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*195*	*16300*
159	SU1702	3-((4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパンニトリル	*22*	*1960*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
160	SU1697	2-((4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オール	*8*	*1340*
161	SU1698	N1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1,2-ジアミン	*128*	*7610*
162	SU1692	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	35	1110
163	SU1641	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*> 3000*	*> 30000*
164	SU1644	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	*15*	*350*
165	SU1682	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)プロピオンアミド	*7*	*780*
166	SU1708	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド		

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
167	SU1688	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*15*	*1110*
168	SU1648	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イソブチルアミド	*273*	*2580*
169	SU1649	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピバルアミド		
170	SU1696	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-シクロプロピルアセトアミド	*26*	*1550*
171	SU1647	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチルブタンアミド	*122*	*5680*
172	SU1695	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロブタンカルボキサミド	*89*	*3330*
173	SU1652	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド	*298*	*23800*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
174	SU1689	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	*20*	*611*
175	SU1690	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド	*24*	*1110*
176	SU1654	5-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*19*	
177	SU1655	N-(4-(3-アミノ-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド		
178	SU1658	N-(4-(3-アミノ-7-(フェニルエチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	*22*	
179	SU1704	メチル(4-(3-アミノ-7-(シクロプロピルエチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*10*	*962*
180	SU1703	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*5*	*826*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
181	SU1705	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-アミノ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*20*	*515*
182	SU1707	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-メトキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*34*	*363*
183	SU1709	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*47*	*721*
184	SU1711	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-モルホリノブタ-1-イン-1-イル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
185	SU1694	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)尿素		
186	SU1686	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチル尿素	*34*	*3490*
187	SU1650	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素	*438*	*8100*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
188	SU1651	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-プロピル尿素		
189	SU1653	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェニル尿素	*113*	*19300*
190	SU1680	メチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*12*	*1170*
191	SU1683	エチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*20*	*1590*
192	SU1668	*tert*-ブチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
193	SU1656	(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)スルファミン酸	*5,520*	
194	SU1700	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	*373*	*4900*
195	SU1667	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミド	*21,800*	

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
196	SU1663	*N*-(4-(3-アミノ-7-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	.	
197	SU1662	*N*-(4-(3-アミノ-7-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	*25*	*70*
199	SU1518	7-(フラン-3-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6	45
200	SU1492	7-エチニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26 *3.3*	137 *158*
201	SU1399	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	62 *11*	1391 *1205*
202	SU1525	7-(シクロプロピルエチニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	13 *2*	181 *470*
203	SU1526	7-(シクロペンチルエチニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26 *16*	452 *1530*
204	SU1506	7-(シクロヘキシルエチニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	169 *198*	1178 *13500*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
205	SU1519	3-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)プロパ-2-イン-1-オール	366	3100
206	SU1505	4-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	81 *9*	1519 *294*
207	SU1521	1-((3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロペンタン-1-オール	82	1467
208	SU1522	1-((3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロヘキサン-1-オール	76	528
209	SU1517	1-((3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロヘプタン-1-オール	153	2334
210	SU1432	7-(5-モルホリノペンタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	23 *27*	3100 *1030*
211	SU1479	7-(4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	19	356
212	SU1419	7-(5-(ピペリジン-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	30 *12*	2374 *1135*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
213	SU1472	7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキサ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	40	2514
214	SU1476	6-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ヘキサ-5-イン酸	21	268
215	SU1475	7-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ヘプタ-6-イン酸	38	256
216	SU1478	7-(4-フェノキシブタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	16	81
217	SU1473	7-(6-フェノキシヘキサ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	243	1260
218	SU1544	5-(2-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	5 *1*	63 *17*
219	SU1483	5-(2-シクロヘキシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	42 *14*	461 *280*
220	SU1527	5-(2-ネオペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	58 *2*	838 *483*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
221	SU1480	5-(2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	38 *8*	461 *655*
222	SU1545	5-(2-(2-シクロヘキシルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	19 *26*	134 *268*
223	SU1603	5-(2-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*1*	*111*
224	SU1396	(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノール	5 *1*	503 *28*
225	SU1290	2-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール	26	419
226	SU1391	3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)ペンタン-3-オール	95	922
227	SU1535	5-(2-(tert-ブトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	29 *2*	754 *388*
228	SU1529	5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	12 *1*	97 *32*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
229	SU1530	5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	27 *1*	272 *225*
230	SU1528	5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *1*	260 *60*
231	SU1289	メチル 4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート	9	419
232	SU1279	エチル 4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート	10	1257
233	SU1687	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド		
234	SU1300	(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	19 *32*	272 *790*
235	SU1313	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-シクロペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	6	70
236	SU1309	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-シクロヘキシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	10 *2*	79 *20*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
237	SU1292	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-イソペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	3	130
238	SU1320	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	23	90
239	SU1315	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	5	60
240	SU1298	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	5	30
241	SU1326	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-アミノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	4	122
242	SU1299	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	377
243	SU1306	(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	72 *13*	1031 *630*
244	SU1314	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	109

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
245	SU1321	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ブチル(エチル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	29	193
246	SU1327	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	9	104
247	SU1305	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	46
248	SU1453	5-(2-((tert-ブチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	202 *34*	4023 *1430*
249	SU1458	5-(2-((イソペンチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	56	1467
250	SU1514	5-(2-(ピペリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	380 *41*	>10000 *810*
251	SU1454	5-(2-((シクロヘキシルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	74 *6*	1299 *405*
252	SU1469	5-(2-((フェニルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6	59

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
253	SU1606	5-(2-(((2-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5*	*330*
254	SU1459	5-(2-(((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	18	389
255	SU1462	N^1-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)-N^2,N^2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン	30	1634
256	SU1464	5-(2-(((3-メトキシプロピル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	46	2556
257	SU1463	5-(2-(((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	40	2221
258	SU1466	N^1-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)-N^3,N^3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン	16 *10*	1131 *245*
259	SU1455	5-(2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	110 *32*	2137 *790*
260	SU1460	5-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	91 *27*	1718 *454*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
261	SU1464	5-(2-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	49 *11*	2389 *286*
262	SU1456	5-(2-(モルホリノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	22 *2*	277 *269*
263	SU1461	5-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	62 *14*	2430 *300*
264	SU1620	5-(2-((4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5*	*285*
265	SU1467	5-(2-(アゼパン-1-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	91 *13*	2514 *350*
266	SU1468	5-(2-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	46 *11*	1802 *380*
267	SU1513	5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	53 *8*	1383 *235*
268	SU1512	5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *1*	251 *138*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
269	SU1489	5-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *4*	507 *46*
270	SU1491	5-(2-(3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*4*	*65*
271	SU1511	5-(2-(3-モルホリノプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *1*	126 *111*
272	SU1600	5-(2-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	5 *1*	50 *53*
273	SU1604	5-(2-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5*	*200*
274	SU1418	4-(3-アミノ-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	126
275	SU1624	7-クロロ-5-(2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*37*	*376*
276	SU1633	7-クロロ-5-(2-(モルホリノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*4*	*70*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
277	SU1625	7-クロロ-5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*1*	*51*
278	SU1623	5-(2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*380*	*>10,000*
279	SU1632	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(モルホリノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*13*	*370*
280	SU1622	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*30*	*360*
281	SU1626	5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(フェニルエチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*47*	*331*
282	SU1733	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-アミン	*19*	*594*
283	SU1717	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*215*	*>10000*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
284	SU1719	7-(シクロプロピルエチニル)-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*12*	*386*
285	SU1730	メチル(4-(3-アミノ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*37*	*274*
286	SU1736	メチル(4-(3-アミノ-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
287	SU1713	4-(3-アミノ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	*93*	*2050*
288	SU1728	5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*24*	*500*
289	SU1729	N-(4-(3-アミノ-7-(シクロプロピルエチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*42*	*570*
290	SU1714	N-(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*55*	*242*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
291	SU1735	メチル(4-(3-アミノ-7-(5-モルホリノペンタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
292	SU1716	N-(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*9*	*44*
293	SU1732	メチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*19*	*278*
294	SU1721	5-(2-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*57*	*322*
295	SU1725	5-(2-シクロペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*545*	*1160*
296	SU1731	5-(2-(*tert*-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*449*	*1080*
297	SU1727	(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノール	*2*	*268*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
298	SU1723	2-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール	*16*	*540*
299	SU1720	メチル 4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート	*10*	*>370*
300	SU1734	5-(2-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*13*	*1340*
301	SU1726	5-(2-シクロブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*82*	*1240*
302	SU1738	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*62 nM*	*148 nM*
303	SU1739	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*36 nM*	*68 nM*
304	SU1740	メチル(4-(3-アミノ-7-((1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*64 nM*	*275 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
305	SU1741	1-((3-アミノ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロペンタン-1-オール	*96 nM*	*1090 nM*
306	SU1742	メチル(4-(3-アミノ-7-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
307	SU1743	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
308	SU1737	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*223 nM*	*>3330 nM*
309	SU1770	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シアナミド	*421 nM*	*8660 nM*
310	SU1759	5-(2-((1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*48 nM*	*205 nM*
311	SU1760	5-(2-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*10 nM*	*280 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
312	SU1745	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*45 nM*	*210 nM*
313	SU1750	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*24 nM*	*940 nM*
314	SU1762	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン	*911 nM*	*10,000 nM*
315	SU1746	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルオキサゾール-2-アミン	*54 nM*	*836 nM*
316	SU1753	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-アミン	*335 nM*	*>30,000 nM*
317	SU1764	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン	*318 nM*	*4040 nM*
318	SU1769	5-(2-((1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*66 nM*	*502 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
319	SU1751	5-(2-((4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*27 nM*	*486 nM*
320	SU1766	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5 nM*	*18.5 nM*
321	SU1767	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*202 nM*	*4580 nM*
322	SU1763	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*45 nM*	*3130 nM*
323	SU1744	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-ヒドロキシフェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*9.8 nM*	*83 nM*
324	SU1749	4-(3-アミノ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェノール	*8090 nM*	*4730 nM*
325	SU1755	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-アミノフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*6 nM*	*79 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
326	SU1756	メチル(4-(7-(4-アセトアミドフェニル)-3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*14 nM*	*87 nM*
327	SU1752	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-カルバモイルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*614 nM*	*3790 nM*
328	SU1757	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*24 nM*	*407 nM*
329	SU1772	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*14 nM*	*108 nM*
330	SU1773	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*>10,000 nM*	*>10,000 nM*
331	SU1758	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
332	SU1748	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
333	SU1754	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-カルバモイルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
334	SU1765	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*38 nM*	*429 nM*
335	SU1340	*N*-(4-(3-アミノ-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド	*340 nM*	*4200 nM*
336	SU1710	6-アミノ-4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ニコチノニトリル	*>10,000 nM*	*>10,000 nM*

【１２５０】
非イタリック体で引用されたＩＫＫαおよびＩＫＫβの数字は、上記のＤＥＬＦＩＡアッセイからのものである。
【１２５１】
イタリック体で引用されたＩＫＫαおよびＩＫＫβの数字は、上記のＡｄａｐｔａアッセイからのものである。
【１２５２】
系列からの標本を用いた細胞におけるターゲットエンゲージメント試験
細胞培養
ＰＣ３Ｍ細胞を、１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎児血清（ＦＣＳ）、Ｌ－グルタミン（２７ｍｇ／ｍｌ）およびペニシリン／ストレプトマイシン（２５０単位／ｍｌ；１００μｇ／ｍｌ）を補充したＲＰＭＩ１６４０培地で増殖させた。全ての細胞を、３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で、加湿雰囲気中でインキュベートした。細胞を、７５ｃｍ^{3}通気フラスコ内の１０ｍｌ培地中で単層として培養し、継代培養が必要とされるまで増殖させた。
【１２５３】
細胞の継代培養
細胞をおよそ７０～８５％コンフルエントになるまで単層として増殖させ、次いで、培地を吸引し、細胞を１．５ｍｌの滅菌５％（ｗ／ｖ）トリプシン溶液で２回洗浄した。トリプシンを吸引し、フラスコを軽く叩いて、確実に細胞を完全に分離させた。次いで、フラスコを１０ｍｌ培地で洗浄して、継代のために回収した細胞を、新鮮な培地を含むフラスコおよびプレートに適宜再懸濁した。
【１２５４】
ＳＵ化合物による前立腺がんＰＣ３Ｍ細胞株の処理
ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路に対する阻害剤の効果の決定：ＰＣ３Ｍ細胞を、およそ８５％コンフルエントになるまで１２ウェルプレートで増殖させ、刺激前に２４時間血清飢餓を行った。血清飢餓後、細胞をビヒクル（Ｖ；０．０５％（ｖ／ｖ）以下のＤＭＳＯ）または増加する濃度（０．０１～１０ｍＭ）の実施例化合物（ＳＵ阻害剤ＳＵ１ＸＸＸ）で１時間前処理した後、リンホトキシン（LT_{1a2b}）（２０ｎｇ／ｍｌ）に４時間曝露させた後、全細胞抽出液を調製した。
【１２５５】

カノニカルＮＦ－κＢ経路に対する阻害剤の効果の決定：ＰＣ３Ｍ細胞を、およそ８５％コンフルエントになるまで１２ウェルプレートで増殖させ、刺激前に２４時間血清飢餓を行った。血清飢餓後、細胞をビヒクル（Ｖ；０．０５％（ｖ／ｖ）以下のＤＭＳＯ）または増加する濃度（０．０１～１０ｍＭ）の実施例化合物（ＳＵ阻害剤－ＳＵＸＸＸＸ）で１時間前処理した後、ＴＮＦα（１０ｎｇ／ｍｌ）に０．５時間曝露させた後、全細胞抽出液を調製した。

【１２５６】

試料調製（全細胞抽出液（ＷＣＥ））およびウエスタンブロット

試料調製

Ｌａｅｍｍｌｉ（１９７０：Ｎａｔｕｒｅ、２２７、６８０－５）によって詳述される１×試料緩衝液（６３ｍＭトリス／ＨＣｌ［ｐＨ６．８］、２ｍＭ $Na_4P_2O_7$、５ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０％（ｖ／ｖ）グリセロール、２％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ、０．００７％（ｗ／ｖ）ブロモフェノールブルーおよび５０ｍＭ　ＤＴＴ；ＤＴＴ－ＳＢと呼ばれる）を使用して、全細胞抽出液を調製した。浴付き培地を最初に吸引し、細胞を１ｍｌの冷ＰＢＳで１回洗浄した。２５０μｌのＤＴＴ－ＳＢを各ウェルに添加して、細胞を溶解し、セルスクレーパーを使用して細胞物質を回収した。試料を２１ｇの針に３～５回通過させて、ゲノムＤＮＡをせん断した。次いで、試料をエッペンドルフに入れて５分間沸騰させた（タンパク質ポリペプチドを変性させるため）。試料を直ちに使用したか、またはさらなる使用のために－２０℃で凍結した。

【１２５７】

ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動

ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）を使用した電気泳動移動度に基づいて、調製したタンパク質試料を分離した。分離ゲルを、Ｎ－メチレンビス－アクリルアミド（３０：０．８）を使用して、０．３７５Ｍトリス（ｐＨ８．８）、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳおよび１０％（ｗ／ｖ）過硫酸アンモニウム（ＡＰＳ）および１０％（ｖ／ｖ）グリセロールを含有する最終的に異なるパーセンテージの１０％（ｖ／ｖ）または７．５％（ｖ／ｖ）アクリルアミドに調製した。Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトラメチルエチレンジアミン（ＴＥＭＥＤ）０．０５％（ｖ／ｖ）を添加した後、アクリルアミドゲルを室温で重合した。溶液を、０．０５ｃｍ間隔の２つのガラスプレート（Ｂｉｏｒａｄ　Ｐｒｏｔｅａｎ　ＩＩＩ設定）間に注入し、これを、１～１．５ｃｍ間隔を残して垂直スラブ配向で組み立てて、重合が起こるまで、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳを重ね合わせた。ゲルが重合した後、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳを除去し、スタッキングゲルを添加した。スタッキングゲルは、１２５ｍＭトリス、（ｐＨ６．８）０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ、０．０５％（ｗ／ｖ）ＡＰＳおよび０．０５％（ｖ／ｖ）ＴＥＭＥＤ中１０％（ｖ／ｖ）アクリルアミド：Ｎ－メチレンビス－アクリルアミド（３０：０．８）から構成された。スタッキングゲルを添加した直後、テフロンコーム（１０または１５ウェル）を重合前に挿入して（約１０～１５分）、ローディングのためのウェルを形成した。重合後、コームをウェルから取り出し、ゲルをＰｒｏｔｅａｎ　ＩＩＩ（商標）（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）電気泳動槽（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）で組み立て、電気泳動緩衝液（２５ｍＭトリス、ｐＨ７．５、１２９ｍＭグリシン、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ）で満たした。Ｈａｍｉｌｔｏｎ（商標）マイクロシリンジを使用して、一定体積（２～５μｌ）の既知の分子量のプレ染色分子量（ＭＷ）マーカーを、調製した細胞溶解液と並行してウェルにロードした。試料緩衝液中に存在するブロモフェノール色素がゲルの底を超えて移動するまで、試料を１３０Ｖの定電圧で電気泳動した。

【１２５８】

タンパク質のニトロセルロース膜への電気泳動転写

ゲル電気泳動後、分離したタンパク質ポリペプチドを含有するゲルを、電気泳動ブロッティングによってニトロセルロース膜に転写した。各ゲルを２つの吸取紙の３ｍｍシートと２つの外側スポンジとの間のニトロセルロースシート上にしっかり配置し、転写カセットに組み立てた。これを、ニトロセルロースがアノードの方を向くように、Ｂｉｏ－Ｒａ

ｄ　Ｍｉｎｉ　Ｔｒａｎｓ－Ｂｌｏｔ（商標）槽内のトランスブロットバッファー（２５Ｍトリス、１９ｍＭグリシン、２０％（ｖ／ｖ）メタノール）に浸漬した。氷嚢を転写槽に添加することによって冷却しながら、３００ｍＡの定電流を１．７５時間印加した。

【１２５９】

抗血清を使用したタンパク質の免疫学的検出

タンパク質をニトロセルロース膜に転写した後、次いで、トリス緩衝生理食塩水、０．１％Ｔｗｅｅｎ（ＴＢＳＴ）緩衝液ブロッキング溶液（１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、２０ｍＭトリス、ｐＨ７．４、０．１％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ－２０）中５％（ｗ／ｖ）ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）中でのインキュベーションによって、膜を非特異的結合について「ブロッキング」し、プラットフォームシェーカー上で２時間、穏やかに前後に揺り動かした。次いで、５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡブロッキング緩衝液を廃棄し、標的タンパク質に特異的な適切な濃度の抗血清（一次抗体）を含有する０．５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ　ＴＢＳＴ　ｐＨ７．４溶液で置き換えた。これを冷蔵室内において４℃で一晩、ローラー上で放置した。翌日、膜をプラットフォームシェーカー上で１５分間、ＴＢＳＴで５分ごとに洗浄した。この洗浄サイクル後、膜を、一次抗体の種に対して産生されるＩｇＧ抗体（西洋ワサビペルオキシダーゼとコンジュゲートしている）である二次抗体とインキュベートした。これをＴＢＳＴ緩衝液（ｐＨ７．４）中０．５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡに添加し（１：１０００００）、プラットフォームシェーカー上で、室温で１．５時間放置した。次いで、この後、膜を前記のようにＴＢＳＴで１５分間５分ごとに洗浄した。次いで、この第２の洗浄サイクル後、増強化学発光（ＥＣＬ）試薬を使用して膜を現像した。最終洗浄からのＴＢＳＴ緩衝液を廃棄し、５ｍｌのＥＣＬ溶液１（２．５ｍＭルミノール、１．２ｍＭクマリン酸および１００ｍＭトリス／ＨＣｌ溶液［ｐＨ８．５］）と５ｍｌのＥＣＬ溶液２（１００ｍＭトリス／ＨＣｌ溶液［ｐＨ８．５］および６．２７ｍＭ　H_2O_2）の両方を添加し、膜を２分間洗い流した。次いで、膜を組織にブロットした（過剰のＥＣＬ溶液を除去するため）後、露光カセットに入れ、クリングフィルムで覆った。最後に、膜を暗室内で現像し、Ｋｏｄａｋ　Ｘ－ＯＭＡＴ　ＬＳフィルムを、使用する抗体の感度に応じて、適切な量の時間にわたって膜に曝露した。フィルムをＫｏｄａｋ　Ｍ３５－Ｍ－Ｘ－ＯＭＡＴプロセッサーによって現像した。次いで、フィルムをスキャンし、Ｓｃｉｏｎイメージソフトウェア（Ｓｃｉｏｎ　Ｃｏｒｐ、米国メリーランド州所在）を使用してデンシトメトリーによって定量化した。

【１２６０】

結果　－　図２～図９

全細胞溶解液を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを使用した分離のために調製し、ノンカノニカルおよびカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達経路に関連するタンパク質についての特異的抗体を使用してウエスタンブロット（上記参照）によって分析した。ＧＡＰＤＨをローティング対照として使用した。少なくとも３つの独立した実験からのブロットを走査デンシトメトリーによって定量化し、それぞれをＧＡＰＤＨ発現に正規化し、刺激試料（LT_{1a2b}＋ビヒクル（４時間；ノンカノニカルＮＦ－ｋＢマーカーの場合）またはＴＮＦａ＋ビヒクル（３０分間；カノニカルＮＦ－ｋＢマーカーの場合））と比較した平均±Ｓ．Ｅ．Ｍとして計算した。曲線あてはめに従って、IC_{50}値を決定した。

【１２６１】

図２　－　ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前にＳＵ１６４４で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびIC_{50}を決定した。

【１２６２】

図３。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１９０（ＳＵ１６８０）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１９０（ＳＵ１６８０）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ

によって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６３】

図４。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８６（ＳＵ１６８６）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１８６（ＳＵ１６８６）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６４】

図５。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６７（ＳＵ１６８８）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１６７（ＳＵ１６８８）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６５】

図６。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１５５（ＳＵ１６９９）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１５５（ＳＵ１６９９）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６６】

図７。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１８０（ＳＵ１７０３）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６７】

図８。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１３７（ＳＵ１４３３）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベル（図示せず）およびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６８】

図９。ＰＣ３Ｍ細胞におけるｐ１０５およびｐ６５のＴＮＦａ刺激リン酸化ならびにＩｋＢａ分解に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）、実施例１９０（ＳＵ１６８０）、実施例１８６（ＳＵ１６８６）、実施例１６７（ＳＵ１６８８）、実施例１５５（ＳＵ１６９９）および実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果。細胞を、ＴＮＦａで０．５時間刺激する１時間前に化合物で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＧＡＰＤＨをローティング対照として使用してＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。結果は２つの独立した実験を表す。

【１２６９】

系列からの標本を用いた細胞における表現型効果

細胞培養

ＰＣ３、ＰＣ３Ｍ、ＬＮＣａＰ　ＡＩ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地で増殖させ、ＰＡＮＣ１およびＭｉａＰａｃ－２細胞を、１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎児血清（ＦＣＳ）（ＬＮＣａｐ　Ａｌｓの場合、活性炭処理）、Ｌ－グルタミン（２７ｍｇ／ｍｌ）およびペニシリン／ストレプトマイシン（２５０単位／ｍｌ；１００μｇ／ｍｌ）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）で増殖させた。全細胞を３７℃および５％（ｖ／ｖ）ＣＯ$_2$で、加湿雰囲気中でインキュベートした。細胞を７５ｃｍ^{3}通気フラスコ内の１０ｍｌ培地で単層として培養し、継代培養が必要とされるまで増殖させた。

【１２７０】
細胞の継代培養
細胞をおよそ７０～８５％コンフルエントになるまで単層として増殖させ、次いで、培地を吸引し、細胞を１．５ｍｌの滅菌５％（ｗ／ｖ）トリプシン溶液で２回洗浄した。トリプシンを吸引し、フラスコを軽く叩いて、確実に細胞を完全に分離させた。次いで、フラスコを１０ｍｌ培地で洗浄して、継代のために回収した細胞を、新鮮な培地を含むフラスコおよびプレートに適宜再懸濁した。
【１２７１】
細胞生存率決定：細胞（１０００個細胞／１００μｌ）を９６ウェルプレートに蒔き、ＳＵ１４３３で処理する前に、３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で２４時間インキュベートした。ＳＵ１４３３で４８時間インキュベートした後、ａｌａｍａｒＢｌｕｅ（登録商標）アッセイ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ、英国所在）を使用して細胞生存率を測定した。培地を除去し、１：１０の培地対ａｌａｍａｒ　ｂｌｕｅ溶液で置き換えた。３７℃および５％CO_2で１時間インキュベートした後、蛍光を、蛍光プレートリーダーにおいて５３０～５６０ｎｍ励起波長および５９０ｎｍ発光波長で測定した。全ての処理を２連ウェルで測定し、少なくとも３回繰り返した。結果は、未処理対照の生存率±ＳＤを表す。
【１２７２】
結果　－　図１０
図１０。実施例１３７（ＳＵ１４３３）で４８時間の処理は、ＰＣ３Ｍ、ＬＮＣａＰ、ＰＡＮＣ１およびＭｉａＰａｃａ－２細胞の生存率を低下させた。
【１２７３】
細胞クローン原性能力決定：細胞を１２５個細胞／ウェルの密度で６ウェルプレートに蒔き、実施例化合物（ＳＵ１ＸＸＸ）で処理する前に３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で２４時間インキュベートした。処理のために、全ての培地を除去し、実施例化合物（ＳＵＸＸＸＸ）（培地で希釈）で置き換えた。コロニー形成を可能にするために、細胞を３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で８日間インキュベートした後、１００％メタノール中で固定し、１％（ｖ／ｖ）Ｇｉｅｍｓａ（ＢＤＨ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｓｕｐｐｌｉｅｓ）溶液で染色することによって可視化し、カウントした。全ての処理を２連ウェルで測定し、少なくとも３回繰り返した。結果は、未処理対照の生存率±ＳＤを表す。
【１２７４】
結果　－　図１１および図１２
図１１。８日間の連続処理後のＰＣ３ＭおよびＰＡＮＣ１細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果。
【１２７５】
図１２。８日間の連続処理後のＰＣ３Ｍ細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）および実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果。
【１２７６】
ＰＣ３Ｍ異種移植片を有するヌードマウスにおける実施例１３７（ＳＵ１４３３）のインビボ評価
5×10^6個のＰＣ３Ｍ－Ｌｕｃ－Ｃ６細胞の皮下注射によって、ヌードマウスで異種移植片を確立した。８日後に、体積がおよそ６０mm^3の腫瘍を有するマウスをそれぞれ８匹のマウスの３つの処置群にランダム化した。１つのマウス群は、注射用水（９０％）中５％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯ、５％（ｖ／ｖ）ｓｏｌｕｔｏｌ　ＨＳ１５および１５％（ｗ／ｖ）ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンのビヒクルに溶解した１日１回の５０ｍｇ／ｋｇ　ＳＵ１４３３の腹腔内注射（ｉ．ｐ．）を合計２１日間受けた。別の群は、ビヒクル（１００μＬ）単独の１日１回のｉ．ｐ．注射を受け、最後の群は処置を受けなかった。潜在的な毒性をモニタリングするために、体重を毎日測定し、実験動物を、標準的なガイドラインを使用して苦痛の徴候について評価した。その異種移植片が１９００mm^3に達したマウスを安楽死させた。皮下腫瘍を、処置直前およびその後２日ごとまた

は３日ごとにキャリパーで測定した。楕円体幾何学の予測では、最大径の半分に２つの短径の平均の二乗を掛けることによって、直径を近似体積に変換した。全ての動物について、相対腫瘍体積（処置直前の体積で割った任意の時点の体積）を時間に対してプロットし、時間－体積曲線下面積を台形近似によって決定した。時間－体積曲線下面積を、群間の比較目的で処置有効性の尺度として使用した。実験治療群間の腫瘍成長の差について試験するために、マン・ホイットニーのＵ検定とＤｕｎｎの多重比較検定を使用した。

【１２７７】

結果　－　図１３

図１３。実施例１３７（ＳＵ１４３３）は、１日１回の５０ｍｇ／ｋｇのｉ．ｐ．投与により、ＰＣ３Ｍ異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍成長を２１日間でおよそ６０％阻害する。

【図面】

【図１】

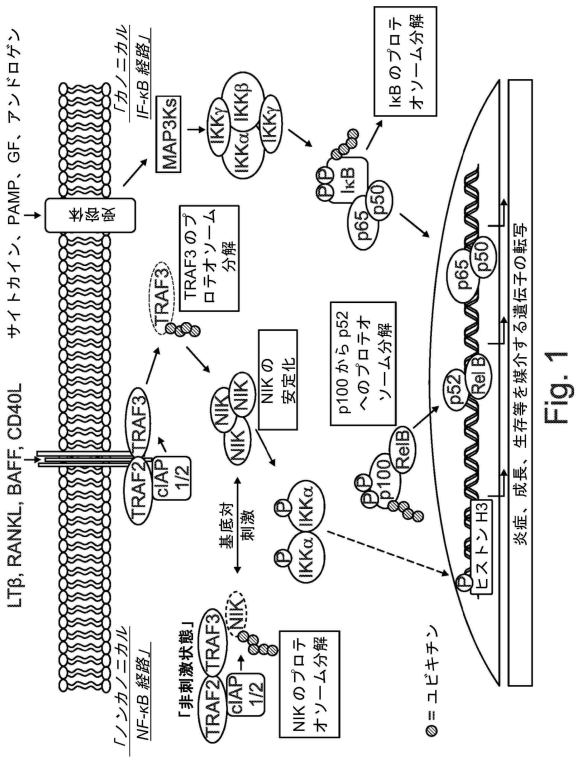


Fig. 1

【図２】

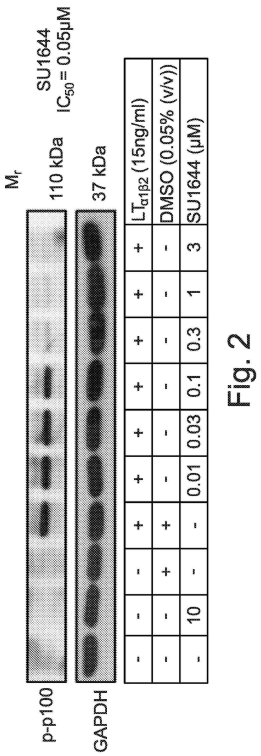
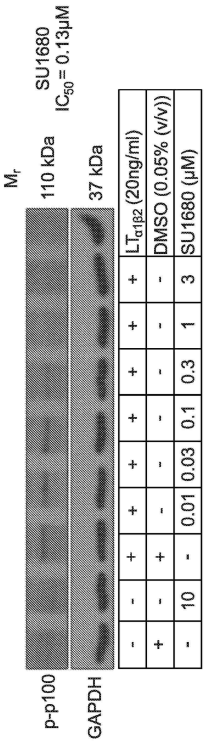


Fig. 2

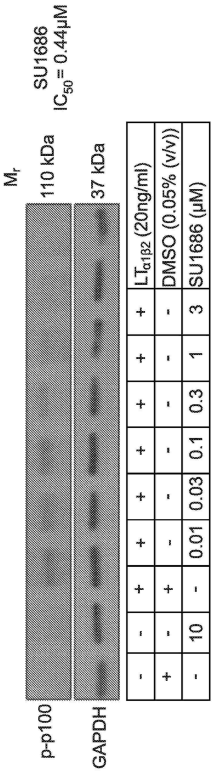
【図３】



-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	$LT_{\alpha1\beta2}$ (20ng/ml)
+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	DMSO (0.05% (v/v))
-	10	-	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3		SU1680 (μM)

Fig. 3

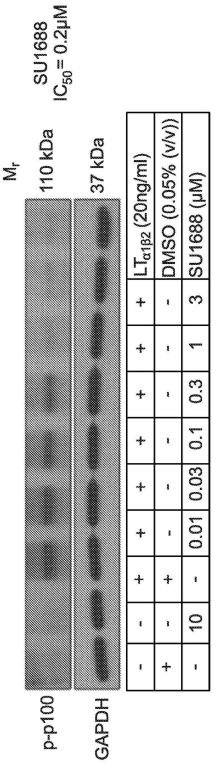
【図４】



-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	$LT_{\alpha1\beta2}$ (20ng/ml)
+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	DMSO (0.05% (v/v))
-	10	-	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3		SU1686 (μM)

Fig. 4

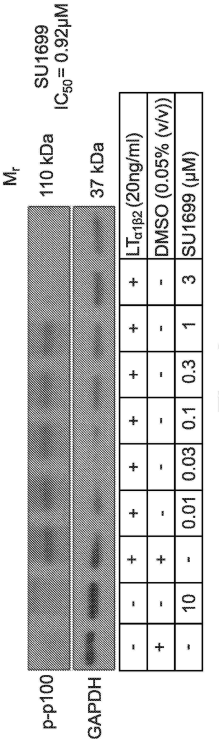
【図５】



-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	$LT_{\alpha1\beta2}$ (20ng/ml)
+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	DMSO (0.05% (v/v))
-	10	-	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3		SU1688 (μM)

Fig. 5

【図６】



-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	$LT_{\alpha1\beta2}$ (20ng/ml)
+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	DMSO (0.05% (v/v))
-	10	-	0.01	0.03	0.1	0.3	1	3		SU1699 (μM)

Fig. 6

【図７】

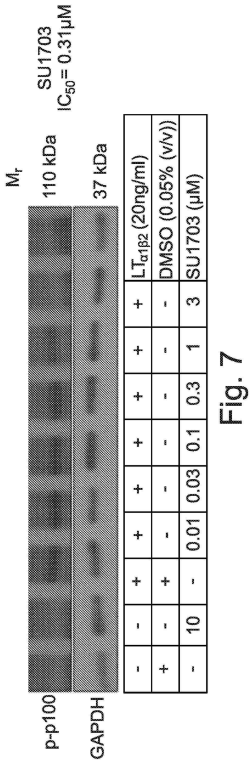


Fig. 7

【図８】

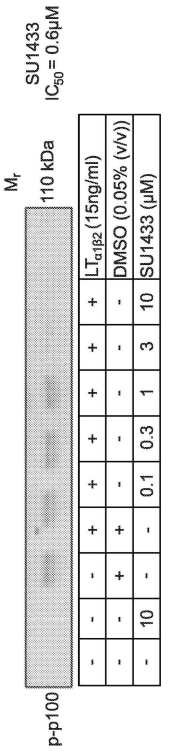


Fig. 8

【図９】

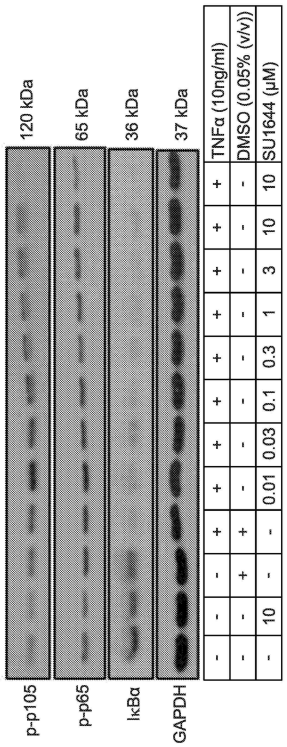


Fig. 9

【図９－２】

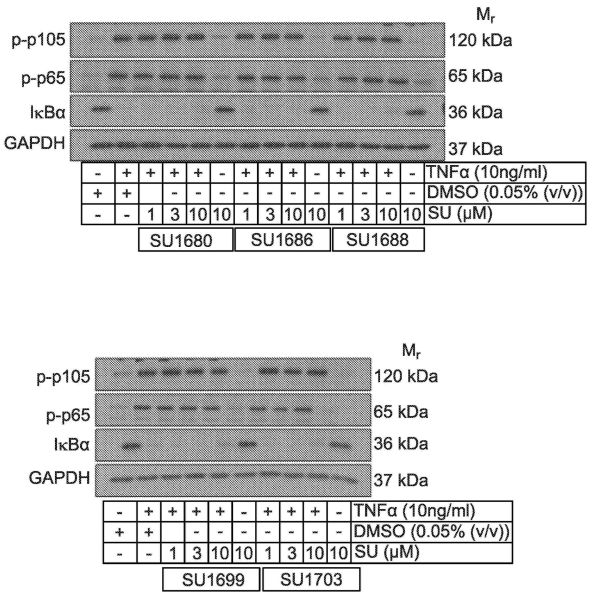


Fig. 9 (cont.)

【図１０】

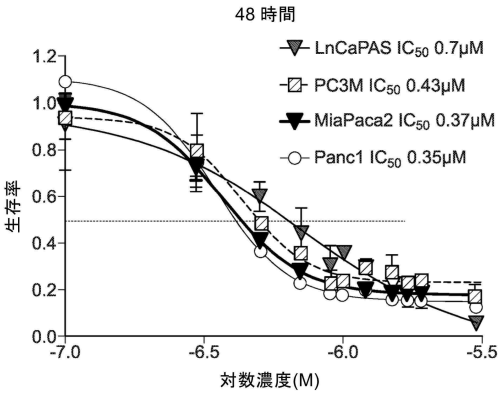


Fig. 10

【図１１】

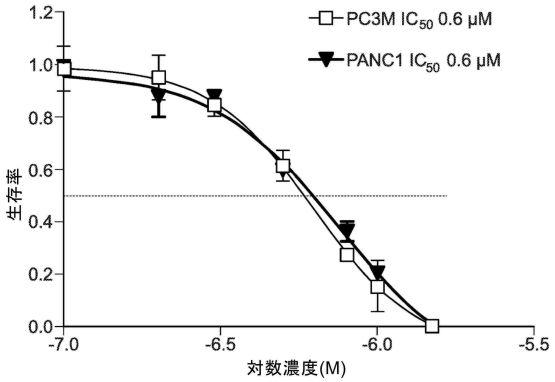


Fig. 11

【図１２】

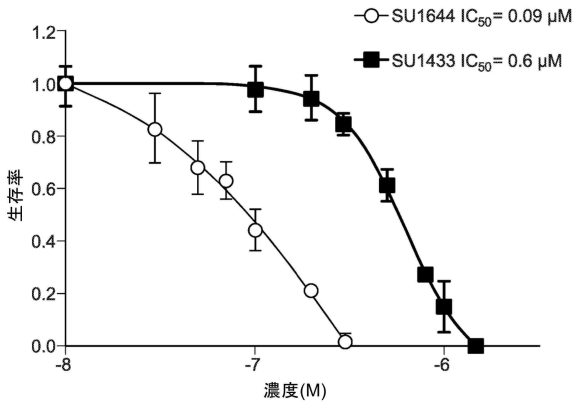
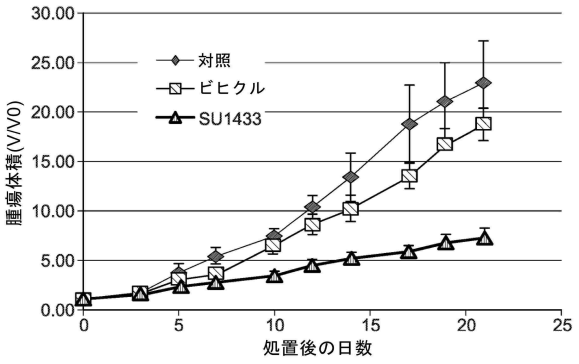


Fig. 12

【図１３】



Dunn の多重比較検定	平均順位の差	有意性	調整 P 値
対照対ビヒクル	1.875	ns	>0.9999
対照対処置	12.38	++	0.0014
ビヒクル対処置	10.5	++	0.0089

Fig. 13

【手続補正書】
【提出日】令和７年５月２３日(２０２５.５.２３)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、抑制性κＢキナーゼ（ＩＫＫ）活性、特にＩＫＫのアルファサブユニット（ＩＫＫα）の阻害剤として機能するある特定の化合物に関する。したがって、本発明の化合物は、少なくとも部分的に、異常なまたは不適切なＩＫＫ（特にＩＫＫα）活性によって媒介される疾患または状態を処置するために使用され得る。がんは、異常なまたは不適切なＩＫＫ（特にＩＫＫα）活性に関連する状態の一例である。本発明はさらに、ＩＫＫ（特にＩＫＫα）活性が関与する疾患または状態を処置するための化合物の使用、これらの化合物を調製する方法、およびこれらの化合物を含む医薬組成物に関する。
【背景技術】
【０００２】
がんは、細胞増殖の変化によって引き起こされる。正確に何が細胞を悪性化させ、制御されていない無秩序な様式で増殖させるかが、ここ数十年にわたる集中的な研究の焦点となっている。この研究は、このような悪性腫瘍を可能にする主要な経路に関連する分子標的の特定につながった。
【０００３】
Ｂ細胞の核因子カッパ軽鎖エンハンサー由来の核因子カッパＢ（ＮＦ－κＢ）は、炎症、免疫応答の調節、細胞成長、増殖、アポトーシス、ならびに分化および発達の態様の、表現型としての結果を支える多様な生物学的応答に関与する５つの転写因子のファミリーを表す［１～５］。ＮＦ－κＢシグナル伝達は、現在、これらのファミリーメンバーのホモ二量体複合体とヘテロ二量体複合体の両方の動員を介するカノニカル（古典的（ｃｌａｓｓｉｃａｌ））経路またはノンカノニカル（代替）経路のいずれかとして認識されている（図１；［１～５］）。集合的に、ＮＦ－κＢタンパク質は、ＲｅｌＡ（ｐ６５）、ＲｅｌＢ、ｃ－Ｒｅｌ、ＮＦ－κＢ１（ｐ１０５／ｐ５０）およびＮＦ－κＢ２（ｐ１００／ｐ５２）の５つの異なるアイソフォームである［１～５］。不活性状態では、これらのタンパク質は、典型的には、ＩκＢα、ＩκＢβ、およびＩκＢεのアイソフォームを含む抑制性κＢ（ＩκＢ）タンパク質と会合しており、ｐ１０５およびｐ１００タンパク質の場合、アンキリンリピートから構成されるそれらのＣ末端ＩκＢ様構造（それぞれＩκＢδおよびＩκＢγ）により、それらを自己結合抑制性形態で維持するのは、それらの固有のタンパク質構造である［１～５］。ＮＦ－κＢタンパク質の活性化および遊離は、典型的には、いくつかの細胞外リガンド、およびＤＮＡ損傷応答（ＤＤＲ）をもたらす薬剤に応答して起こり、ＩκＢ分子からの解離後にＤＮＡ結合タンパク質二量体の核局在化をもたらす［１～５］。
【０００４】
カノニカル経路は、ＴＮＦαおよびＩＬ－１βなどのサイトカイン、ならびに細菌エンドトキシンリポ多糖（ＬＰＳ）などの病原体関連分子プロファイル（ＰＡＭＰ）に応答して活性化され得る［６、７］。この応答は、典型的には、迅速かつ一過性であり、選択されたＩκＢタンパク質のＩＫＫβ媒介リン酸化を必要とする古典的な抑制性κＢキナーゼ（ＩＫＫ）複合体（ＩＫＫα／β／γ）によって媒介される［６、７］。対照的に、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路の活性化は、比較的遅く、数時間にわたって、主にｐ５２－ＲｅｌＢ二量体のＩＫＫα媒介性遊離をもたらし、遺伝子転写を駆動する［１～７］。この遅い応答は、経路の上流成分内のタンパク質発現／安定化への依存を反映している。ＴＮ

ＦαおよびＩＬ－１βは、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路を活性化する能力を有するが、活性化を駆動するのは、典型的には、より大きなＴＮＦスーパーファミリーの代替メンバーである［３、４］。これには、リンホトキシンβ（ＬＴ－β）、ＬＩＧＨＴとして知られる関連腫瘍壊死因子スーパーファミリーメンバー１４（ＴＮＦＳＦ１４）、ＴＮＦ様弱アポトーシス誘導因子（ＴＷＥＡＫ）、ＣＤ４０リガンド（ＣＤ４０Ｌ）、ＮＦ－κＢリガンドの受容体活性化因子（ＲＡＮＫＬ）およびＢ細胞活性化因子（ＢＡＦＦ）が含まれる［１、３、４］。

【０００５】

分子研究と遺伝子研究の組合せにより、ＴＮＦ受容体関連因子（ＴＲＡＦ）ファミリー、特にＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ３、細胞性アポトーシス抑制因子（ｃＩＡＰ）の形態のユビキチン化および付随するタンパク質分解のモジュレーターの一連の特定可能なアダプター分子の動員を介して、そのコグネート受容体を活性化するＴＮＦスーパーファミリーリガンドのパラダイムを中心に、受容体媒介性ノンカノニカルＮＦ－κＢ活性化が構築されることが示されている。これらのタンパク質は、細胞キナーゼＮＦ－κＢ誘導キナーゼ（ＮＩＫ）、ＭＡＰキナーゼキナーゼキナーゼ（ＭＡＰ３Ｋ）ファミリーの１４番目のメンバー、およびＩＫＫαの関与および活性化を可能にして、ｐ５２－ＲｅｌＢタンパク質複合体の遊離を決定する（図１；［１～５］）。

【０００６】

細胞環境において、静止非刺激条件下で、ＮＩＫは、ＮＩＫに焦点を当てたプロテアソーム分解に基づいて低発現レベルで維持される。しかし、受容体が活性化されると、ＮＩＫが安定化され、タンパク質発現が増加して、経路活性化が可能になる［１６］。プロテアソーム媒介分解の程度を制御することによって、ＮＩＫ発現の重要な調節因子として作用するのはＴＲＡＦ３である［１６］。受容体が活性化すると、プロテアソーム媒介性タンパク質分解の焦点が、ＮＩＫからＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ３のものに切り替わり、ＮＩＫ発現が安定化し、ｐ１００プロセシングに向けた一連のシグナル伝達イベントが開始される［１７～２０］。次いで、ＮＩＫをユビキチン化するためのユビキチンリガーゼとして機能するｃＩＡＰタンパク質が、ＴＲＡＦ３を分解の標的とし、ＮＩＫタンパク質レベルを上昇させる。

【０００７】

ＮＩＫタンパク質が安定化すると、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路の第１の成分として、それはＩＫＫαのリン酸化を触媒し、ｐ１００へのＩＫＫαの動員およびｐ１００のリン酸化を支持し、その後のｐ１００ユビキチン化およびプロテアソーム媒介分解を駆動してｐ５２を遊離させる［１６］。基底条件下では、ｐ１００は、典型的には、ＲｅｌＢとの二量体複合体で存在し、分解が刺激されると、核へ移行することができるｐ５２－ＲｅｌＢ二量体を生成して異なる遺伝子の転写を開始する（図１）。

【０００８】

ＮＩＫとＩＫＫαの両方が、成熟ｐ５２－ＲｅｌＢタンパク質二量体を遊離させるためのｐ１００のリン酸化において重要な役割を果たす。しかし、ＩＫＫαは現在、ｐ１００リン酸化の主要なモジュレーターと見なされているが、ＮＩＫへの共依存性があり、ｐ１００の共役したリン酸化およびプロセシングをもたらして転写活性である成熟ｐ５２を生成する［２２］。トランスフェクトされた細胞において、ＮＩＫは、ｐ１００のリン酸化、ユビキチン化、およびプロセシングを刺激することができるが［２３、２４］、組換えＮＩＫ自体は、インビトロでｐ１００のリン酸化を示さない［２４、２５］。細胞ベースの環境では、ＮＩＫは、ＩＫＫαの関与および活性化によって下流シグナル伝達を媒介し、ｐ１００のＣ末端領域のリン酸化をもたらし［２５］、これは、カノニカルＮＦ－κＢ活性化に関連する他のＩＫＫアイソフォーム、βおよびγとは無関係である［２６、２７］。ＩＫＫαは、ｐ１００をリン酸化し、ノンカノニカルＮＦ－κＢ活性化のみを調節したが、ｐ１００プロセシングの誘導においては、ＮＩＫほど有効ではない［２３］。これらの知見の下、さらなる研究により、次いで、ＮＩＫが、ＩＫＫαのタンパク質基質としてのｐ１００への動員およびｐ１００との結合を介して、ｐ１００プロセシングの調節に

おいて重要な役割を有することが特定された［２２］。まとめると、ｐ１００とのＮＩＫ－ＩＫＫα相互作用は、特定のセリン残基、主にＳｅｒ８６８／８７０でのｐ１００のリン酸化をもたらす［２４］。これらの部位は、ｐ１００　Ｃ末端ＮＩＫ応答性ドメイン（ＮＲＤ）内のホスホデグロンの成分であり、リン酸化されると、ｐ１００の最終的なプロセシングを駆動してｐ５２を生成するＳＣＦβＴｒＣＰユビキチンリガーゼ複合体の一部としてβＴｒＣＰ結合をもたらす。

【０００９】

ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは無関係に、ＮＩＫ－ＩＫＫαキナーゼレベルではシグナル分岐の例もあることがいくつかの研究で確認されている。これらは、異なる細胞外条件に依存し得［２９］、ｐ１００がＩＫＫα媒介性リン酸化のための唯一の基質ではないことを実証する。ＩＫＫαは、触媒リン酸化を介して、いくつかの細胞タンパク質を直接調節し、それにより、細胞転写を直接的または間接的に調節する［６、７］。これには、ＮＦ－κＢファミリーとは異なる転写因子、例えば、Ｅ２Ｆ１［３０、３１］、β－カテニン［３２］、ＣＢＰ［３３］、ならびにレチノイン酸および甲状腺ホルモン受容体（ＳＭＲＴ）［３４］のサイレンシングメディエーター、および細胞周期調節因子サイクリンＤ１［３５］などの転写抑制因子が含まれる。追加の基質には、転写／炎症の調節因子としての活性化ＳＴＡＴ１のタンパク質阻害剤（ＰＩＡＳ１）［３６］、ステロイドホルモンファミリー受容体のエストロゲン受容体（ＥＲ）［３７］およびアンドロゲン受容体（ＡＲ）［３８］とそれらの会合するステロイド受容体補因子（ＳＲＣ）－３［３７、３９、４０］、ならびに有糸分裂プロセスに寄与するオーロラキナーゼＡ［４１、４２］も含まれる。ＩＫＫαによるこれらのタンパク質の状態の直接調節は、ｐ５３［４３、４４］およびＥＺＨ２［４４］などの追加の調節タンパク質ならびに追加の有糸分裂キナーゼポロ様キナーゼ（ＰＬＫ）４［４５］の転写に関係している。したがって、ＩＫＫαは、ＮＦ－κＢ依存性遺伝子転写とＮＦ－κＢ非依存性遺伝子転写の両方の調整された調節の重要なスイッチとして機能し、これは、後天的な特徴または表現型の発達を開始および／または永続させるイベントに関連する結果を支えており、ここではＨａｎａｈａｎ＆Ｗｅｉｎｂｅｒｇによって特定および定義されるがん「ホールマーク」として認識されている［４６，４７］。遺伝子欠失および再構成［４８、４９］、ｓｉＲＮＡ「ランダウン」［３５］、ならびに過剰発現戦略［５０］などのいくつかの実験的アプローチを使用して明かされた、ＩＫＫα媒介シグナル伝達によって駆動される転写調節は、２００遺伝子を超える可能性があり、これらの遺伝子／タンパク質の誘導／抑制イベントは、特定の「ホールマーク」の特徴、特に腫瘍が「増殖シグナル伝達を維持する」、「細胞死に抵抗する」、「成長抑制因子を回避する」、ならびに「ゲノム不安定性および変異」を促進する能力の獲得を支持する。より顕著なのは、サイトカイン（例えば、ＩＬ－１β、ＩＬ－６［４８、４９］）およびケモカイン（例えば、ＣＣＬ１９、ＣＣＬ２１、ＣＸＣＬ１２、ＣＸＣＬ１３およびＢＡＦＦ［２７、５１、５２］）の誘導ならびに接着分子（例えば、ＶＣＡＭ；［４８～５０］）、マスピン［５０；５３］およびＭＭＰ［５０］の発現を異なる細胞／組織の状況で調節することによって、長期的な腫瘍発生に関連する表現型である「血管新生の誘導」ならびに「浸潤および転移の活性化」を支えるのに役立つ遺伝子／タンパク質の調節におけるＩＫＫαの役割である。また、がんの特定のサブタイプにおいて、腫瘍再活性化を支持するｈＴＥＲＴプロモーターにおける特定の変異、Ｃ２５０Ｔの獲得［５４］により、腫瘍がＩＫＫα媒介性ノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達「中毒」になり、よって、「複製能を可能にする」潜在的可能性が特定されることも明らかである。まとめると、この酵素の攪乱は、上記の腫瘍細胞の複数のホールマークに対する広範囲の効果を有することができるだろう。さらに、主要なサイトカイン、ケモカインおよびマトリックスメタロプロテイナーゼアイソフォームの調節におけるＩＫＫαの影響を考慮すると、この酵素に対する介入は、腫瘍微小環境内の腫瘍－間質コミュニケーションおよびマトリックス組成に対する有意な効果を有し得、「腫瘍促進炎症」のより良い理解を定義し得る。

【００１０】

この転写プロセスが受容体媒介性活性化によって完全に駆動されるわけではないことが今や認識されるので、がん環境におけるＩＫＫα依存性、ＮＦ－κＢ依存性および非依存性の遺伝子転写の調節の追加の複雑性もまたここで明らかである。固形腫瘍（例えば、膵臓腺癌）と血液学的環境（例えば、多発性骨髄腫）の両方について、ＩＫＫα媒介シグナル伝達の構成的活性化が、経路における上流ＴＲＡＦおよびｃＩＡＰ成分の発現の調節、またはこれらのまったく同じ成分の変異の結果として報告されており、最終的にはアゴニストの非存在下での経路の構成的活性化をもたらす。さらに、ＩＫＫαの切断されたｐ４５形態が、いくつかの結腸直腸がん、特にＢ－Ｒａｆ^{Ｖ６００Ｅ}変異体バックグラウンドを有するものにおいて特定されている［５５、５６］。これは、ＴＮＦスーパーファミリーメンバーに依存しない様式でｐ４５　ＩＫＫα媒介核シグナル伝達を駆動するため、腫瘍発生に追加の機序および転写の多様性をもたらし、潜在的な介入に治療的に影響を及ぼす。

【００１１】

近年、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路およびその中のＩＫＫαの役割は、複数の固形腫瘍および血液がんの発症および進行にますます関係づけられている。結果として、潜在的に有用なＩＫＫα阻害剤を特定する必要性および欲求がある。

【００１２】

本発明は、上記を念頭に置いて考案された。

参考文献

[1] Sun SC. Non-canonical NF-κB signaling pathway. Cell Res. 2011 Jan;21(1):71-85.
[2] Razani B, Reichardt AD, Cheng G. Non-canonical NF-κB signaling activation and regulation: principles and perspectives. Immunol Rev. 2011 Nov;244(1):44-54.
[3] Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-κB Signaling in Health and Disease. Trends Mol Med. 2016 May;22(5):414-429.
[4] Sun SC. The non-canonical NF-κB pathway in immunity and inflammation. Nat Rev Immunol. 2017 Sep;17(9):545-558.
[5] Xia L, Tan S, Zhou Y, Lin J, Wang H, Oyang L, Tian Y, Liu L, Su M, Wang H, Cao D, Liao Q. Role of the NFκB-signalingpathway in cancer. Onco Targets Ther. 2018 Apr 11;11:2063-2073.
[6] Perkins ND. Integrating cell-signalling pathways with NF-kappaB and IKK function. Nat Rev Mol Cell Biol. 2007 Jan;8(1):49-62.
[7] Gamble C, McIntosh K, Scott R, Ho KH, Plevin R, Paul A. Inhibitory kappa B Kinases as targets for pharmacological regulation. Br J Pharmacol. 2012 Feb;165(4):802-19.
[16] Liao G, Zhang M, Harhaj EW, Sun SC. Regulation of the NF-kappaB-inducing kinase by tumor necrosis factor receptor-associated factor 3-induced degradation. J Biol Chem. 2004 Jun 18;279(25):26243-50.
[17] Vallabhapurapu S, Matsuzawa A, Zhang W, Tseng PH, Keats JJ, Wang H, Vignali DA, Bergsagel PL, Karin M. Nonredundant and complementary functions of TRAF2 and TRAF3 in a ubiquitination cascade that activates NIK-dependent alternative NF-kappaB signaling. Nat Immunol. 2008 Dec;9(12):1364-70.
[18] Vince JE, Wong WW, Khan N, Feltham R, Chau D, Ahmed AU, Benetatos CA, Chunduru SK, Condon SM, McKinlay M, Brink R, Leverkus M, Tergaonkar V, Schneider P, Callus BA, Koentgen F, Vaux DL, Silke J. IAP antagonists target cIAP1 to induce TNFalpha-dependent apoptosis. Cell. 2007 Nov 16;131(4):682-93.
[19] Varfolomeev E, Blankenship JW, Wayson SM, Fedorova AV, Kayagaki

N, Garg P, Zobel K, Dynek JN, Elliott LO, Wallweber HJ, Flygare JA, Fairbrother WJ, Deshayes K, Dixit VM, Vucic D. IAP antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs, NF-kappaB activation, and TNFalpha-dependent apoptosis. Cell. 2007Nov 16;131(4):669-81
[20] Zarnegar BJ, Wang Y, Mahoney DJ, Dempsey PW, Cheung HH, He J, Shiba T, Yang X, Yeh WC, Mak TW, Korneluk RG, Cheng G. Noncanonical NF-kappaB activation requires coordinated assembly of a regulatory complex of the adaptors cIAP1, cIAP2, TRAF2 and TRAF3 and the kinase NIK. Nat Immunol. 2008Dec;9(12):1371-8
[22] Xiao G, Fong A, Sun SC. Induction of p100 processing by NF-kappaB-inducing kinase involves docking IkappaB kinase alpha (IKKalpha) to p100 and IKKalpha-mediated phosphorylation. J Biol Chem. 2004 Jul 16;279(29):30099-105
[23] Xiao G, Harhaj EW, Sun SC. NF-kappaB-inducing kinase regulates the processing of NF-kappaB2 p100. Mol Cell. 2001 Feb;7(2):401-9.
[24] Liang C, Zhang M, Sun SC. beta-TrCP binding and processing of NF-kappaB2/p100 involve its phosphorylation at serines 866 and 870. Cell Signal. 2006 Aug;18(8):1309-17
[25] Senftleben U, Cao Y, Xiao G, Greten FR, Krahn G, Bonizzi G, Chen Y, Hu Y, Fong A, Sun SC, Karin M. Activation by IKKalpha of a second, evolutionaryconserved, NF-kappa B signaling pathway. Science. 2001 Aug 24;293(5534):1495-9.
[26] Claudio E, Brown K, Park S, Wang H, Siebenlist U. BAFF-induced NEMO-independent processing of NF-kappa B2 in maturing B cells. Nat Immunol. 2002 Oct;3(10):958-65
[27] Dejardin E, Droin NM, Delhase M, Haas E, Cao Y, Makris C, Li ZW, Karin M, Ware CF, Green DR. The lymphotoxin-beta receptor induces different patterns of gene expression via two NF-kappaB pathways. Immunity. 2002 Oct;17(4):525-35.
[29] Wang RP, Zhang M, Li Y, Diao FC, Chen D, Zhai Z, Shu HB. Differential regulation of IKK alpha-mediated activation of IRF3/7 by NIK. Mol Immunol. 2008 Apr;45(7):1926-34.
[30] Tu Z, Prajapati S, Park KJ, Kelly NJ, Yamamoto Y, Gaynor RB. IKK alpha regulates estrogen-induced cell cycle progression by modulating E2F1 expression. J Biol Chem. 2006Mar 10;281(10):6699-706.
[31] Ammirante M, Kuraishy AI, Shalapour S, Strasner A, Ramirez-Sanchez C, Zhang W, Shabaik A, Karin M. An IKKα-E2F1-BMI1 cascade activated by infiltrating B cells controls prostate regeneration and tumor recurrence. Genes Dev. 2013 Jul 1;27(13):1435-40.
[32] Lamberti C, Lin KM, Yamamoto Y, Verma U, Verma IM, Byers S, Gaynor RB. Regulation of beta-catenin function by the IkappaB kinases. J Biol Chem. 2001 Nov 9;276(45):42276-86
[33] Huang WC, Ju TK, Hung MC, Chen CC. Phosphorylation of CBP by IKKalpha promotes cell growth by switching the binding preference of CBP from p53 to NF-kappaB. Mol Cell. 2007 Apr 13;26(1):75-87
[34] Hoberg JE, Popko AE, Ramsey CS, Mayo MW. IkappaB kinase alpha-mediated derepression of SMRT potentiates acetylation of RelA/p65 by p300. Mol Cell Biol. 2006 Jan;26(2):457-71.
[35] Kwak YT, Li R, Becerra CR, Tripathy D, Frenkel EP, Verma UN. IkappaB kinase alpha regulates subcellular distribution and turnover of cyc

lin D1 by phosphorylation. J Biol Chem. 2005 Oct 7;280(40):33945-52.
[36] Liu B, Yang Y, Chernishof V, Loo RR, Jang H, Tahk S, Yang R, Mink S, Shultz D, Bellone CJ, Loo JA, Shuai K. Proinflammatory stimuli induce IKKalpha-mediated phosphorylation of PIAS1 to restrict inflammation and immunity. Cell. 2007 Jun 1;129(5):903-14
[37] Park KJ, Krishnan V, O'Malley BW, Yamamoto Y, Gaynor RB. Formation of an IKKalpha-dependent transcription complex is required for estrogen receptor-mediated gene activation. Mol Cell. 2005 Apr 1;18(1):71-82
[38] Jain G, Voogdt C, Tobias A, Spindler KD, Moller P, Cronauer MV, Marienfeld RB. IκB kinases modulate the activity of the androgen receptor in prostate carcinoma cell lines. Neoplasia. 2012 Mar;14(3):178-89.
[39] Wu RC, Qin J, Hashimoto Y, Wong J, Xu J, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Regulation of SRC-3 (pCIP/ACTR/AIB-1/RAC-3/TRAM-1) Coactivator activity by I kappa B kinase. Mol Cell Biol. 2002May;22(10):3549-61.
[40] Wu RC, Qin J, Yi P, Wong J, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Selective phosphorylations of the SRC-3/AIB1 coactivator integrate genomic reponses to multiple cellular signaling pathways. Mol Cell. 2004Sep 24;15(6):937-49.
[41] Prajapati S, Tu Z, Yamamoto Y, Gaynor RB. IKKalpha regulates the mitotic phase of the cell cycle by modulating Aurora A phosphorylation. Cell Cycle. 2006 Oct;5(20):2371-80.
[42] Irelan JT, Murphy TJ, DeJesus PD, Teo H, Xu D, Gomez-Ferreria MA, Zhou Y, Miraglia LJ, Rines DR, Verma IM, Sharp DJ, Tergaonkar V, Chanda SK. A role for IkappaB kinase 2 in bipolar spindle assembly. Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 Oct 23;104(43):16940-5.
[43] Schumm K, Rocha S, Caamano J, Perkins ND. Regulation of p53 tumour suppressor target gene expression by the p52 NF-kappaB subunit. EMBO J. 2006 Oct 18;25(20):4820-32.
[44] Iannetti A, Ledoux AC, Tudhope SJ, Sellier H, Zhao B, Mowla S, Moore A, Hummerich H, Gewurz BE, Cockell SJ, Jat PS, Willmore E, Perkins ND. Regulation of p53 and Rb links the alternative NF-κB pathway to EZH2 expression and cell senescence. PLoS Genet. 2014 Sep 25;10(9):e1004642
[45] Ledoux AC, Sellier H, Gillies K, Iannetti A, James J, Perkins ND. NFκB regulates expression of Polo-like kinase 4. Cell Cycle. 2013 Sep 15;12(18):3052-62
[46] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell. 2000 Jan 7;100(1):57-70.
[47] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell. 2011 Mar 4;144(5):646-74.
[48] Li X, Massa PE, Hanidu A, Peet GW, Aro P, Savitt A, Mische S, Li J, Marcu KB. IKKalpha, IKKbeta, and NEMO/IKKgamma are each required for the NF-kappa B-mediated inflammatory response program. J Biol Chem. 2002 Nov 22;277(47):45129-40.
[49] Massa PE, Li X, Hanidu A, Siamas J, Pariali M, Pareja J, Savitt AG, Catron KM, Li J, Marcu KB. Gene expression profiling in conjunction with physiological rescues of IKKalpha-null cells with wild type or mutant IKKalpha reveals distinct classes of IKKalpha/NF-kappaB-dependent genes. J Biol Chem. 2005 Apr 8;280(14):14057-69
[50] Nadiminty N, Dutt S, Tepper C, Gao AC. Microarray analysis reveals

potential target genes of NF-kappaB2/p52 in LNCaPprostate cancer cells. Prostate. 2010 Feb 15;70(3):276-87.
[51] Wharry CE, Haines KM, Carroll RG, May MJ. Constitutive non-canonical NFkappaB signaling in pancreatic cancer cells. Cancer Biol Ther. 2009 Aug;8(16):1567-76.
[52] Ammirante M, Shalapour S, Kang Y, Jamieson CA, Karin M. Tissue injury and hypoxia promote malignant progression of prostate cancer by inducing CXCL13 expression in tumor myofibroblasts. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 Oct 14;111(41):14776-81.
[53] Ammirante M, Luo JL, Grivennikov S, Nedospasov S, Karin M. B-cell-derived lymphotoxin promotes castration-resistant prostate cancer. Nature. 2010 Mar 11;464(7286):302-5.
[54] Li Y, Zhou QL, Sun W, Chandrasekharan P, Cheng HS, Ying Z, Lakshmanan M, Raju A, Tenen DG, Cheng SY, Chuang KH, Li J, Prabhakar S, Li M, Tergaonkar V. Non-canonical NF-κB signalling and ETS1/2 cooperatively drive C250T mutant TERT promoter activation. Nat Cell Biol. 2015 Oct;17(10):1327-38.
[55] Margalef P, Fernandez-Majada V, Villanueva A, Garcia-Carbonell R, Iglesias M, Lopez L, Martinez-Iniesta M, Villa-Freixa J, Mulero MC, Andreu M, Torres F, Mayo MW, Bigas A, Espinosa L. A truncated form of IKKα is responsible for specific nuclear IKKactivity in colorectal cancer. Cell Rep. 2012 Oct 25;2(4):840-54.
[56] Margalef P, Colomer C, Villanueva A, Montagut C, Iglesias M, Bellosillo B, Salazar R, Martinez-Iniesta M, Bigas A, EspinosaL. BRAF-induced tumorigenesis is IKKα-dependent but NF-κB-independent. Sci Signal. 2015 Apr 21;8(373):ra38.

【発明の概要】

【００１３】

本発明の第１の態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００１４】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と混和して含む医薬組成物が提供される。

【００１５】

本発明のさらなる態様によると、インビトロまたはインビボでＩＫＫα活性を阻害する方法であって、細胞を有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法が提供される。

【００１６】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置を必要とする患者において、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１７】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置を必要とする患者において増殖性障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１８】

本発明のさらなる態様によると、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【００１９】

本発明のさらなる態様によると、治療に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。

【００２０】

本発明のさらなる態様によると、医薬として使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。

【００２１】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物が提供される。

【００２２】

本発明のさらなる態様によると、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、がんがヒトのがんである。

【００２３】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性の阻害に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００２４】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。

【００２５】

本発明のさらなる態様によると、増殖性障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２６】

本発明のさらなる態様によると、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２７】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２８】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２９】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を調製する方法が提供される。

【００３０】

本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物を調製する方法によって得ることができるか、または得られたか、または直接得られた、化合物、またはその薬学

的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。
【００３１】
本発明のさらなる態様によると、本明細書に示される合成方法のいずれか１つに使用するのに適した、本明細書に定義される新規な中間体が提供される。
【００３２】
本発明のある態様に関する任意選択の、適切な、および好ましい特徴を含む特徴は、本発明の任意の他の態様に関する任意選択の、適切な、および好ましい特徴を含む特徴でもあり得る。
【図面の簡単な説明】
【００３３】
【図１】図１は、ＮＦ－κＢシグナル伝達は、現在、これらのファミリーメンバーのホモ二量体複合体とヘテロ二量体複合体の両方の動員を介するカノニカル（古典的）経路またはノンカノニカル（代替）経路のいずれかとして認識されていることを示す図である。
【図２】図２は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果を示す図である。
【図３】図３は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１９０（ＳＵ１６８０）の効果を示す図である。
【図４】図４は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８６（ＳＵ１６８６）の効果を示す図である。
【図５】図５は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６７（ＳＵ１６８８）の効果を示す図である。
【図６】図６は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１５５（ＳＵ１６９９）の効果を示す図である。
【図７】図７は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果を示す図である。
【図８】図８は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果を示す図である。
【図９】図９は、ＰＣ３Ｍ細胞におけるｐ１０５およびｐ６５のＴＮＦａ刺激リン酸化ならびにＩｋＢａ分解に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）、実施例１９０（ＳＵ１６８０）、実施例１８６（ＳＵ１６８６）、実施例１６７（ＳＵ１６８８）、実施例１５５（ＳＵ１６９９）および実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果を示す図である。
【図１０】図１０は、実施例１３７（ＳＵ１４３３）で４８時間の処理は、ＰＣ３Ｍ、ＬＮＣａＰ、ＰＡＮＣ１およびＭｉａＰａｃａ－２細胞の生存率を低下させたことを示す図である。
【図１１】図１１は、８日間の連続処理後のＰＣ３ＭおよびＰＡＮＣ１細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果を示す図である。
【図１２】図１２は、８日間の連続処理後のＰＣ３Ｍ細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）および実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果を示す図である。
【図１３】図１３は、実施例１３７（ＳＵ１４３３）は、１日１回の５０ｍｇ／ｋｇのｉ．ｐ．投与により、ＰＣ３Ｍ異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍成長を２１日間でおよそ６０％阻害することを示す図である。
【発明を実施するための形態】
【００３４】
定義
特に明記しない限り、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の用語は、以下に示される以下の意味を有する。
【００３５】
「処置すること」または「処置」への言及は、状態の確立された症状の予防および緩和を含む。したがって、状況、障害または状態の「処置すること」または「処置」は、（１

）状況、障害または状態に罹患し得るかまたはその素因があり得るが、状況、障害または状態の臨床症状も亜臨床症状もまだ経験しておらず、示してもいないヒトにおいて発症する状況、障害または状態の臨床症状の出現を予防または遅延すること、（２）状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患の発症またはその再発（維持処置の場合）またはその少なくとも１つの臨床症状もしくは亜臨床症状を停止、低減または遅延すること、または（３）疾患を軽減または減弱すること、すなわち、状況、障害もしくは状態またはその臨床症状もしくは亜臨床症状の少なくとも１つの退縮を引き起こすことを含む。

【００３６】

「治療有効量」は、疾患を処置するために哺乳動物に投与された場合に、このような疾患の処置を行うのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患およびその重症度、ならびに処置される哺乳動物の年齢、体重等に応じて変化する。例えば、ヒトまたは他の哺乳動物では、治療有効量は実験室もしくは臨床現場において実験的に決定することができる、または治療有効量は、処置される特定の疾患および対象について、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）もしくは同等の外国の規制機関のガイドラインによって要求される量であり得ることを理解すべきである。適切な剤形、投薬量、および投与経路の決定は、医薬および医学の分野の当業者の技能の範囲内であることを認識すべきである。

【００３７】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「対象」および「患者」は、動物（例えば、哺乳動物）、特にヒトを指す。適切には、「対象」および「患者」は、ヒト以外の動物（例えば、家畜および家庭用ペット）であってもヒトであってもよい。

【００３８】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」は、他の成分（例えば、製剤に関してなど）と一般的に化学的および／もしくは物理的に適合性であり、ならびに／またはそのレシピエント（例えば、対象など）と一般的に生理学的に適合性である材料を指す。

【００３９】

本明細書において、「アルキル」という用語は、直鎖アルキル基と分岐鎖アルキル基の両方を含む。「プロピル」などの個々のアルキル基への言及は、直鎖バージョンのみに特化しており、「イソプロピル」などの個々の分岐鎖アルキル基への言及は、分岐鎖バージョンのみに特化している。例えば、「（１～６Ｃ）アルキル」は、（１～４Ｃ）アルキル、（１～３Ｃ）アルキル、プロピル、イソプロピルおよびｔ－ブチルを含む。

【００４０】

単独でまたは接頭語として使用される「（ｍ～ｎＣ）」または「（ｍ～ｎＣ）基」という用語は、ｍ～ｎ個の炭素原子を有する任意の基を指す。

【００４１】

「アルキレン」基は、２つの他の化学基の間に位置し、それらを接続する役割を果たすアルキル基である。例えば、「（１～６Ｃ）アルキレン」は、１～６個の炭素原子の直鎖飽和二価炭化水素基または３～６個の炭素原子の分岐飽和二価炭化水素基、例えば、メチレン（－CH_2－）、エチレン異性体（－ＣＨ（CH_3）－および－CH_2CH_2－）、プロピレン異性体（－ＣＨ（CH_3）CH_2－、－ＣＨ（CH_2CH_3）－、－Ｃ（CH_3）$_2$－、および－$CH_2CH_2CH_2$－）、ペンチレン（－$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$－）などを意味する。

【００４２】

「アルケニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合が基内に存在する、２個以上の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニルおよびブタ－２，３－エニルが挙げられ、全ての可能な幾何（Ｅ／Ｚ）異性体が挙げられる。

【００４３】

「アルキニル」という用語は、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合が基内に存在する、２個以上の炭素原子を含む直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。アルキニル基の例とし

ては、アセチレニルおよびプロピニルが挙げられる。

【００４４】

「（ｍ～ｎＣ）シクロアルキル」は、ｍ～ｎ個の炭素原子を含有する飽和炭化水素環系を意味する。例示的なシクロアルキル基としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびビシクロ［２．２．１］ヘプチルが挙げられる。

【００４５】

「アルコキシ」という用語は、Ｏ－結合直鎖および分岐鎖アルキル基を指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシおよびｔ－ブトキシが挙げられる。

【００４６】

「ハロアルキル」という用語は、１個または複数の水素原子がハロゲン（例えば、フッ素）原子によって置き換えられているアルキル基を指すために本明細書で使用される。ハロアルキル基の例としては、－ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨＦ$_2$および－ＣＦ$_3$が挙げられる。

【００４７】

「ハロ」および「ハロゲノ」という用語は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨード、適切にはフルオロ、クロロおよびブロモ、より適切にはフルオロおよびクロロを指す。

【００４８】

「カルボシクリル」、「炭素環式」または「炭素環」という用語は、非芳香族の飽和または部分飽和の単環式、縮合、架橋、またはスピロ二環式炭素含有環系を意味する。単環式炭素環式環は、約３～１２個（適切には３～７個）の環原子を含有する。二環式炭素環は、環内に６～１７員原子、適切には７～１２員原子を含有する。二環式炭素環式環は、縮合、スピロ、または架橋環系であり得る。炭素環式基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニルおよびスピロ［３．３］ヘプタニルが挙げられる。

【００４９】

「ヘテロシクリル」、「複素環式」または「複素環」という用語は、非芳香族の飽和または部分飽和の単環式、縮合、架橋、またはスピロ二環式複素環式環系を意味する。単環式複素環式環は、環内に約３～１２個（適切には３～７個）の環原子と窒素、酸素または硫黄から選択される１～５個（適切には、１個、２個または３個）のヘテロ原子を含有する。二環式複素環は、環内に７～１７員原子、適切には７～１２員原子を含有する。二環式複素環式環は、縮合、スピロ、または架橋環系であり得る。複素環式基の例としては、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ジオキサニル、および置換環状エーテルなどの環状エーテルが挙げられる。窒素を含有する複素環には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロトリアジニル、テトラヒドロピラゾリルなどが含まれる。典型的な硫黄含有複素環には、テトラヒドロチエニル、ジヒドロ－１，３－ジチオール、テトラヒドロ－２Ｈ－チオピラン、およびヘキサヒドロチエピンが含まれる。他の複素環には、ジヒドロ－オキサチオリル、テトラヒドロ－オキサゾリル、テトラヒドロ－オキサジアゾリル、テトラヒドロジオキサゾリル、テトラヒドロ－オキサチアゾリル、ヘキサヒドロトリアジニル、テトラヒドロ－オキサジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、ジオキソリニル、オクタヒドロベンゾフラニル、オクタヒドロベンゾイミダゾリル、およびオクタヒドロベンゾチアゾリルが含まれる。硫黄を含有する複素環については、ＳＯまたはＳＯ$_2$基を含有する酸化硫黄複素環も含まれる。例としては、テトラヒドロチエン１，１－ジオキシドおよびチオモルホリニル１，１－ジオキシドなどのテトラヒドロチエニルおよびチオモルホリニルのスルホキシド型およびスルホン型が挙げられる。複素環は、１つまたは２つのオキソ（＝Ｏ）置換基またはチオキソ（＝Ｓ）置換基を含んでもよい。１つまたは２つのオキソ（＝Ｏ）置換基またはチオキソ（＝Ｓ）置換基を有するヘテロシクリル基に適した値は、例えば、２－オキソピロリジニル、２－チオキソピロリジニル、２－オキソイミダゾリジニル、２－チオキソイミダゾリジニル、２－オキソピペリジニル、２，５－ジオキソピロリジニル、２，５－ジオキソイミダゾリジニルまたは２，６－ジオキソピペリジニルである

。特定のヘテロシクリル基は、窒素、酸素または硫黄から選択される１個、２個または３個のヘテロ原子を含有する飽和単環式３～７員ヘテロシクリル、例えばアゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、モルホリニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロチエニル１，１－ジオキシド、チオモルホリニル、チオモルホリニル１，１－ジオキシド、ピペリジニル、ホモピペリジニル、ピペラジニルまたはホモピペラジニルである。当業者が認識するように、いずれの複素環も、炭素原子または窒素原子を介するなど、任意の適切な原子を介して別の基に結合していてもよい。しかし、本明細書におけるピペリジノまたはモルホリノへの言及は、環窒素を介して結合しているピペリジン－１－イルまたはモルホリン－４－イル環を指す。

【００５０】

「架橋環系」により、２つの環が３個以上の原子を共有する環系が意味される。例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ、第４版、Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、１３１～１３３頁、１９９２を参照されたい。架橋ヘテロシクリル環系の例としては、アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン、アザ－ビシクロ［２．２．２］オクタン、アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタンおよびキヌクリジンが挙げられる。

【００５１】

「スピロ二環式環系」により、２つの環系が１個の共通のスピロ炭素原子を共有している、すなわち、複素環式環が、単一の共通のスピロ炭素原子を通してさらなる炭素環式環または複素環式環に結合していることが意味される。スピロ環系の例としては、６－アザスピロ［３．４］オクタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］オクタン、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン、６－オキサ－２－アザスピロ［３．４］オクタン、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナンおよび２－オキサ－６－アザスピロ［３．５］ノナンが挙げられる。

【００５２】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「芳香族」は、４ｎ＋２個のπ電子（ｎは整数である）を含有する単環式または多環式の環系を指す。芳香族は、炭素原子のみを含有する環系（すなわち、アリール）、およびＮ、ＯまたはＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する環系（すなわち、「複素芳香族」または「ヘテロアリール」）を指し、これらを含むものとして理解されるべきである。芳香族環系は置換されていても非置換であってもよい。

【００５３】

単独でまたは別の用語と合わせて本明細書で使用される場合、「非芳香族」は、拡張共役π系の一部ではない少なくとも１つの二重結合を有する単環式または多環式の環系を指す。本明細書で使用される場合、非芳香族は、炭素原子のみを含有する環系、およびＮ、ＯまたはＳから選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する環系を指し、これらを含む。非芳香族環系は置換されていても非置換であってもよい。

【００５４】

「ヘテロアリール」または「複素芳香族」という用語は、窒素、酸素または硫黄から選択される１個または複数（例えば１～４個、特に１個、２個または３個）のヘテロ原子を組み込んだ芳香族の単環式環、二環式環または多環式環を意味する。ヘテロアリールという用語は、一価種と二価種の両方を含む。ヘテロアリール基の例は、５～１２環員、より通常は５～１０環員を含有する単環式基および二環式基である。ヘテロアリール基は、例えば、５員もしくは６員の単環式環または９員もしくは１０員の二環式環、例えば縮合した５員環および６員環または２つの縮合した６員環から形成された二環式構造であり得る。各環は、典型的には窒素、硫黄および酸素から選択される最大約４個のヘテロ原子を含有し得る。典型的には、ヘテロアリール環は、最大３個のヘテロ原子、より通常は最大２個、例えば単一のヘテロ原子を含有する。一実施形態では、ヘテロアリール環が、少なくとも１個の環窒素原子を含有する。ヘテロアリール環内の窒素原子は、イミダゾールもし

くはピリジンの場合にように塩基性であり得る、またはインドールもしくはピロールの窒素の場合のように本質的に非塩基性であり得る。一般に、環の任意のアミノ基置換基を含む、ヘテロアリール基中に存在する塩基性窒素原子の数は５個未満となる。

【００５５】

ヘテロアリールの例としては、フリル、ピロリル、チエニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，３，５－トリアゼニル、ベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、プリニル、ベンゾフラザニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、キノキサリニル、シンノリニル、プテリジニル、ナフチリジニル、カルバゾリル、フェナジニル、ベンゾイソキノリニル、ピリドピラジニル、チエノ［２，３－ｂ］フラニル、２Ｈ－フロ［３，２－ｂ］－ピラニル、５Ｈ－ピリド［２，３－ｄ］－ｏ－オキサジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｄ］－オキサゾリル、４Ｈ－イミダゾ［４，５－ｄ］チアゾリル、ピラジノ［２，３－ｄ］ピリダジニル、イミダゾ［２，１－ｂ］チアゾリル、イミダゾ［１，２－ｂ］［１，２，４］トリアジニルが挙げられる。「ヘテロアリール」はまた、少なくとも１つの環が芳香環であり、１つまたは複数の他の環が非芳香族の、飽和環または部分飽和環であり、但し、少なくとも１つの環が、窒素、酸素または硫黄から選択される１個または複数のヘテロ原子を含有する、部分芳香族の二環式または多環式の環系を網羅する。部分芳香族ヘテロアリール基の例としては、例えば、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、２－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフラニル、２，３－ジヒドロ－ベンゾ［１，４］ジオキシニル、ベンゾ［１，３］ジオキソリル、２，２－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２－ベンゾチエニル、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾフラニル、インドリル、１，２，３，４－テトラヒドロ－１，８－ナフチリジニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリド［２，３－ｂ］ピラジニルおよび３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジニルが挙げられる。

【００５６】

５員ヘテロアリール基の例としては、それだけに限らないが、ピロリル基、フラニル基、チエニル基、イミダゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、オキサトリアゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基およびテトラゾリル基が挙げられる。

【００５７】

６員ヘテロアリール基の例としては、それだけに限らないが、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニルおよびトリアジニルが挙げられる。

【００５８】

二環式ヘテロアリール基は、例えば、

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したベンゼン環；

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピリジン環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピリミジン環；

１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピロール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピラゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したピラジン環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したイミダゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したオキサゾール環；

１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したイソオキサゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したチアゾール環；
１個または２個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したイソチアゾール環；
１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したチオフェン環；
１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員環または６員環に縮合したフラン環；
１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員または６員複素芳香族環に縮合したシクロヘキシル環；および
１個、２個または３個の環ヘテロ原子を含有する５員または６員複素芳香族環に縮合したシクロペンチル環
から選択される基であり得る。

【００５９】

５員環に縮合した６員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、それだけに限らないが、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、イソベンゾフラニル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、プリニル（例えば、アデニニル、グアニニル）基、インダゾリル基、ベンゾジオキソリル基およびピラゾロピリジニル基が挙げられる。

【００６０】

２つの縮合６員環を含有する二環式ヘテロアリール基の特定の例としては、それだけに限らないが、キノリニル基、イソキノリニル基、クロマニル基、チオクロマニル基、クロメニル基、イソクロメニル基、クロマニル基、イソクロマニル基、ベンゾジオキサニル基、キノリジニル基、ベンゾオキサジニル基、ベンゾジアジニル基、ピリドピリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基およびプテリジニル基が挙げられる。

【００６１】

「アリール」という用語は、５～１２個の炭素原子を有する環式または多環式の芳香環を意味する。アリールという用語は、一価種と二価種の両方を含む。アリール基の例としては、それだけに限らないが、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。特定の実施形態では、アリールがフェニルである。

【００６２】

本明細書はまた、２つ以上の官能基を含む基を記載するためにいくつかの複合用語を使用する。このような用語は、当業者によって理解されよう。例えば、（３～６Ｃ）シクロアルキル（ｍ～ｎＣ）アルキルは、（３～６Ｃ）シクロアルキルによって置換された（ｍ～ｎＣ）アルキルを含む。

【００６３】

「任意選択的に置換された」という用語は、置換されている基、構造、または分子のいずれかおよび置換されていない基、構造、または分子のいずれかを指す。「R^1基内のある／任意のＣＨ基、CH_2基、CH_3基またはヘテロ原子（すなわち、ＮＨ）は任意選択的に置換されている」という用語は、適切には、R^1基の水素基の（いずれか）１つが妥当な規定された基によって置換されていることを意味する。

【００６４】

任意選択の置換基が「１つまたは複数」の基から選択される場合、この定義は、指定される基の１つから選択される全ての置換基または指定される基の２つ以上から選択される置換基を含むと理解されるべきである。一部の実施形態では、１つまたは複数が、１つ、２つまたは３つを指す。別の実施形態では、１つまたは複数が１つまたは２つを指す。特

定の実施形態では、１つまたは複数が１つを指す。

【００６５】

「本発明の化合物」という句は、一般的と具体的の両方で、本明細書に開示される化合物を意味する。

【００６６】

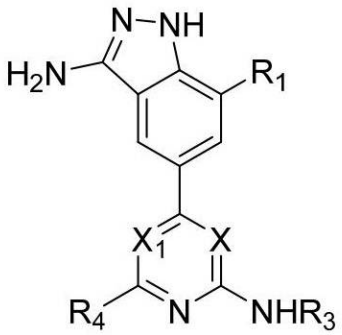
「約」は、例えば、量または期間などの測定可能な値と合わせて本明細書で使用される場合、例えば、前記値の測定における実験誤差を考慮するために、値の合理的な変動を包含することを意図している。

【００６７】

化合物

一態様では、本発明は、以下に示される構造式（Ｉ）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物：

【化１】



(I)

（式中、

R_1は、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、

前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$アリールから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールも、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O$

）$_y$R$_k$、SO$_2$N（R$_l$）R$_k$、N（R$_l$）SO$_2$R$_k$、またはNR$_l$R$_k$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R$_k$およびR$_l$は、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
Ｘは、ＮまたはＣR$_2$であり；R$_2$は、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR$_{200}$置換基によって任意選択的に置換されており；
R$_{200}$は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$OR$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）R$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯR$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）R$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（R$_o$）R$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（R$_n$）Ｃ（Ｏ）R$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$R$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$SO$_2$Ｎ（R$_o$）R$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（R$_n$）SO$_2$R$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$NR$_o$R$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$アリールから選択され；
（ｉ）R$_m$およびR$_n$は、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R$_o$およびR$_p$は、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR$_o$およびR$_p$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR$_q$、Ｃ（Ｏ）R$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯR$_q$、ＯＣ（Ｏ）R$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R$_q$）R$_r$、Ｎ（R$_r$）Ｃ（Ｏ）R$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$R$_q$、SO$_2$Ｎ（R$_r$）R$_q$、Ｎ（R$_r$）SO$_2$R$_q$、またはNR$_r$R$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R$_q$は、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R$_r$は、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
R$_3$は、水素、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｏ（３～７Ｃ）シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～８Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分も、１つまたは複数のR$_{300}$置換基によって任意選択的に置換されており；
R$_{300}$は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$OR$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）R$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯR$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）R$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（R$_v$）R$_u$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（R$_t$）Ｃ（Ｏ）R$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（R$_t$）Ｃ（Ｏ）ＯR$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$R$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$SO$_2$Ｎ（R$_v$）R$_u$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（R$_t$）SO$_2$R$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$NR$_u$R$_v$から選択され；
（ｉ）R$_s$およびR$_t$は、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルか

らそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（CH_2）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成R_oおよびR_p、ならびにR_s、R_t、R_uおよびR_vについて存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_w、$C(O)R_w$、$C(O)OR_w$、$OC(O)R_w$、$C(O)N(R_w)R_x$、$N(R_x)C(O)R_w$、$S(O)_yR_w$、$SO_2N(R_x)R_w$、$N(R_x)SO_2R_w$、またはNR_wR_xから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_wは、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_xは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択されるか；またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－または－Ｎ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており；

Ｑは、水素、ハロ、シアノまたは式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、

L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y1})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）、または$N(R_{y1})C(O)$であり、R_{y1}は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）

の基であり；

Ｑは、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、

L_3は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y2})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくは$N(R_{y2})C(O)$、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；

L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

W_1は、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１～４Ｃ）アルキルアミノ、ジ［（１～４Ｃ）アルキル］アミノＣ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～４Ｃ）アルキル、（CH_2）$_{0～3}$－ヘテロシクリルまたはシアノから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）

の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；

R_4は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
X_1は、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはＣR_5であり、R_5は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
ｙは、０、１または２から独立して選択され；
ｚは、０、１、２または３から独立して選択され；
但し、
（ｉ）R_2およびR_3が共に水素である場合、R_1は水素ではなく；
（ｉｉ）R_1およびR_3が共に水素である場合、R_2は水素ではなく；
（ｉｉｉ）R_2およびR_3が結合して－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成する場合、R_1は水素ではなく；
（ｉｖ）Ｘが、Ｎであり、R_3が水素である場合、R_1は水素ではなく；
（ｖ）L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1はアリールでもヘテロアリールでもない）
に関する。

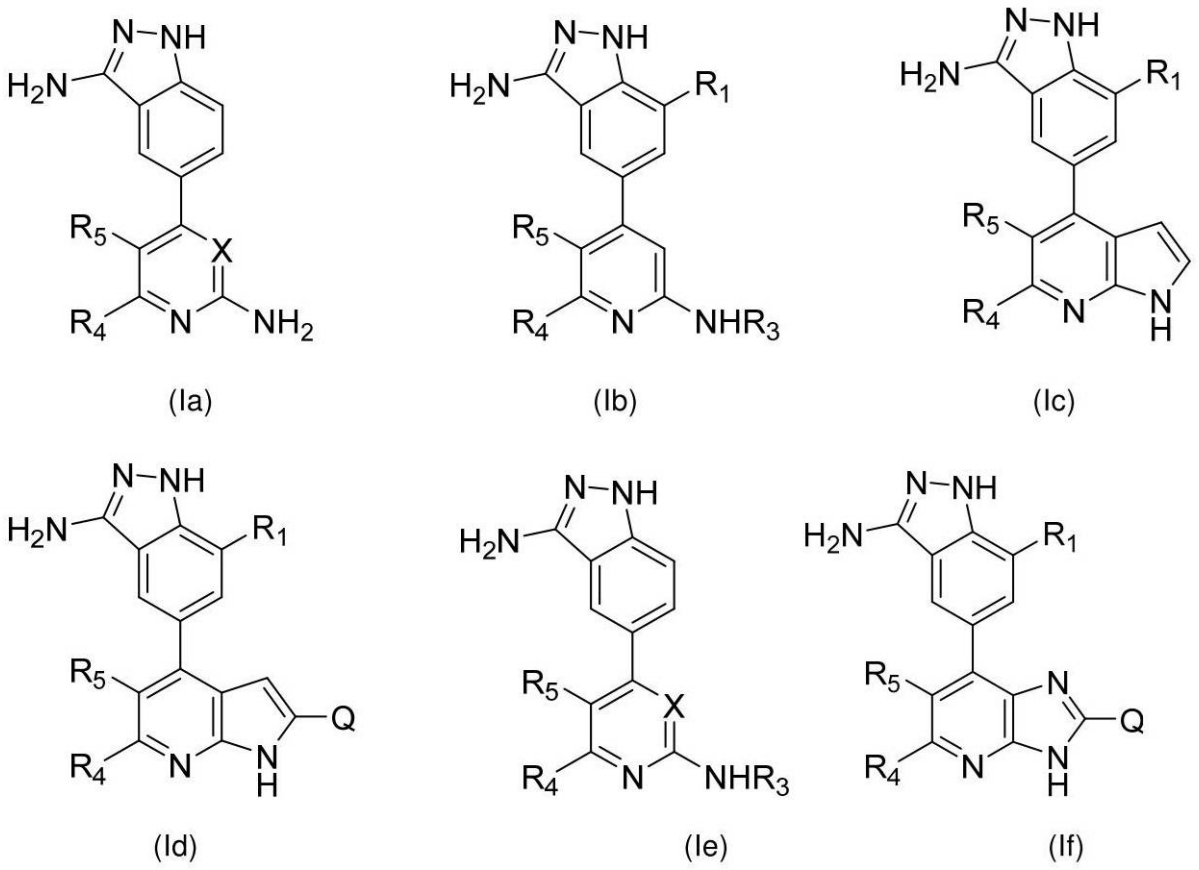
【００６８】

さらなる態様では、本発明は、R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣH_2）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣH_2）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣH_2）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣH_2）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣH_2）$_{0～3}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣH_2）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣH_2）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～８Ｃ）アルキルから選択され；いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分も、１つまたは複数の本明細書に定義されるR_{300}置換基によって任意選択的に置換されている、上に定義される式Ｉの化合物に関する。

【００６９】

本発明の特定の化合物は、例えば、以下に示される構造式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）または（Ｉｅ）：

【化２】



（式中、R_1、X、R_3、R_4、R_5およびQはそれぞれ本明細書に定義されるとおりである）
のうちの１つを有する、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物を含む。

【００７０】

本発明の特定の化合物は、例えば、特に明記しない限り、R_1、X、R_2、R_3、R_4、X_1、R_5およびQならびに任意の付随する置換基の各々が、上記または以下のパラグラフ（１）～（４３）のいずれかに定義される意味のいずれかを有する、式（Ｉ）［下位式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）、（Ｉｅ）もしくは（Ｉｆ）を含む］の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物を含む。

（１）R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択

されるか、またはRhおよびRjが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R100置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ORk、C（O）Rk、C（O）ORk、OC（O）Rk、C（O）N（Rl）Rk、N（Rl）C（O）Rk、S（O）yRk、SO2N（Rl）Rk、N（Rl）SO2Rk、またはNRlRkから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、RkおよびRlが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（２）R1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のR100置換基によって任意選択的に置換されており；
R100が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（CH2）zORf、（CH2）zC（O）Rf、（CH2）zC（O）ORf、（CH2）zOC（O）Rf、（CH2）zC（O）N（Rj）Rh、（CH2）zN（Rg）C（O）Rf、（CH2）zS（O）yRf、（CH2）zSO2N（Rj）Rh、（CH2）zN（Rg）SO2Rf、（CH2）zNRjRh、（CH2）z（３～７Ｃ）シクロアルキル、（CH2）z－［４～６員ヘテロシクリル］、（CH2）z－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または（CH2）zフェニルから選択され；
（ｉ）RfおよびRgが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；RhおよびRjが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはRhおよびRjが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよい３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R100置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ORk、C（O）Rk、C（O）ORk、OC（O）Rk、C（O）N（Rl）Rk、N（Rl）C（O）Rk、S（O）yRk、SO2N（Rl）Rk、N（Rl）SO2Rk、またはNRlRkから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、RkおよびRlが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（３）R1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のR100置換基によって任意選択的に置換されており；
R100が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（CH2）zORf、（CH2）zC（O）Rf、（CH2）zC（O）ORf、（CH2）zOC（O）Rf、（CH2）zC（O）N（Rj）Rh、（CH2）zN（Rg）C（O）Rf、（CH2）zS（O）yRf、（CH2）zSO2N（Rj）Rh、（CH2）zN（Rg）SO2Rf、（CH2）zNRjRh、（CH2）z（３～７Ｃ）シクロアルキル、（CH2）z－［４～６員ヘテロシクリル］、（CH2）z－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または（CH2）zフェニルから選択され；
（ｉ）RfおよびRgが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）R100置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフル

オロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはOR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（４）R_1が、水素、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはOR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（５）R_1が、

（ｉ）水素；

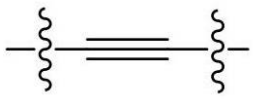
（ｉｉ）ハロ；

（ｉｉｉ）メチル；

（ｉｖ）CF_3；

（ｖ）R_{100}によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化３】



；

（ｖｉ）R_{100}によって任意選択的に置換されているフェニル；

（ｖｉｉ）R_{100}によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール

から選択され；

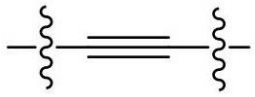
R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはOR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

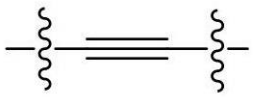
（６）R_1が、

（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化４】



；

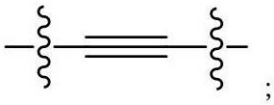
（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（７）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化５】



；

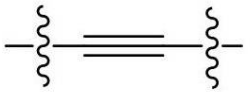
（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（８）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化６】



；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；
（９）Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化７】



；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、（１～２Ｃ）アルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素またはメチルから選択される；
（１０）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルが、１つまたは複数のＲ２００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシ

ル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）ＳＯ$_2$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；

（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１１）Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のＲ$_{200}$置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ$_{200}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）ＳＯ$_2$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；

（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１２）Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル

、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、または５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、

前記（１～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１３）Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、または（２～６Ｃ）アルキニルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N($

Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

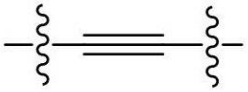
（１４）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、

（ｉ）水素；

（ｉｉ）フルオロ；

（ｉｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化８】



；

（ｉｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているフェニル；

（ｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール

から選択され；

Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

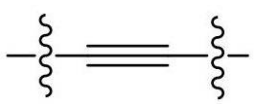
（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１５）Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、

（ｉ）水素；または

（ｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化９】



から選択され；

Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚ

Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）ＳＯ$_2$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；

（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

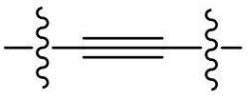
（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１６）Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、

（ｉ）水素；または

（ｉｉ）Ｒ$_{200}$によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化１０】



から選択され；

Ｒ$_{200}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_o$）Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_n$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_m$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_o$Ｒ$_p$、（ＣＨ$_2$）$_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロシクリル、（ＣＨ$_2$）$_z$ヘテロアリール、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；

（ｉ）Ｒ$_m$およびＲ$_n$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_o$およびＲ$_p$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_o$およびＲ$_p$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～６員環を形成し；

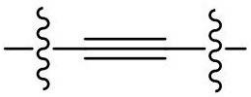
（ｉｉ）Ｒ$_{200}$置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$が、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される；

（１７）Ｘが、ＮまたはＣＲ$_2$であり；Ｒ$_2$が、

（ｉ）水素；または

（ｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

【化１１】



から選択され；

Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、３～６員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素またはメチルから選択される；

（１８）ＸがＣＲ２であり、Ｒ２が、上記のパラグラフ（１０）～（１７）のいずれか１つに定義されるとおりである；

（１９）Ｒ３が、水素、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、（ＣＨ２）１～３（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ２）０～３フェニル、－Ｓ（Ｏ）２Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）２－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のＲ３００置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ３００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｓ、Ｃ（Ｏ）Ｒｓ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｓ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｓ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｖ）Ｒｕ、Ｎ（Ｒｔ）Ｃ（Ｏ）Ｒｓ、Ｎ（Ｒｔ）Ｃ（Ｏ）ＯＲｓ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｓ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｖ）Ｒｕ、Ｎ（Ｒｔ）ＳＯ２Ｒｓ、（ＣＨ２）ｚＮＲｕＲｖから選択され；

（ｉ）ＲｓおよびＲｔが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ２）ｚフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｕおよびＲｖが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（ＣＨ２）ｚフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｕおよびＲｖが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成ＲｏおよびＲｐ、ならびにＲｓ、Ｒｔ、ＲｕおよびＲｖについて存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）Ｒ３００置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテ

ロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；

（１９ａ）R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、Ｃ（Ｏ）R_s、Ｃ（Ｏ）OR_s、$OC(O)R_s$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）R_u、Ｎ（R_t）Ｃ（Ｏ）R_s、Ｎ（R_t）Ｃ（Ｏ）OR_s、Ｓ（Ｏ）$_y R_s$、$SO_2N(R_v)R_u$、Ｎ（R_t）SO_2R_s、$(CH_2)_zNR_uR_v$から選択され；

（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成R_oおよびR_p、ならびにR_s、R_t、R_uおよびR_vについて存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；

（２０）R_3が、水素、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）R_u、Ｓ（Ｏ）$_y R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$から選択され；

（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテ

ロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；
（２０ａ）R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；
いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_v）R_u、Ｓ（Ｏ）$_y R_s$、$(CH_2)_z NR_u R_v$から選択され；
（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている；
（２１）R_3が、水素またはアセチルから選択される；
（２２）R_4が、水素またはフルオロから選択される；
（２３）R_4が、水素である；
（２４）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはCR_5であり、R_5が、水素、ハロ、またはシアノから選択される；
（２５）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはCR_5であり、R_5が、水素、フルオロ、またはシアノから選択される；
（２６）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはCR_5であり、R_5が、水素またはシアノから選択される；
（２７）X_1が、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎである；
（２８）X_1が、CR_5であり、R_5が、水素、ハロまたはシアノから選択される；
（２９）X_1が、CR_5であり、R_5が、水素、フルオロまたはシアノから選択される；
（３０）X_1が、CR_5であり、R_5が、水素またはシアノから選択される；
（３１）R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合している；
（３２）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）、またはＮ（R_{y1}）Ｃ（Ｏ）であり、R_{y1}は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y2})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルであり；
W_1は、（１～２Ｃ）アルキルまたはハロから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がアリールでもヘテロアリールでもない；
（３３）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y1})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、またはＣ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）であり、R_{y1}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、$N(R_{y2})$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）、$S(O)_2N(R_{y2})$、$N(R_{y2})SO_2$から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルである）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がフェニルでもヘテロアリールでもない；
（３４）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、またはＣ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）であり、R_{y1}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｎ（R_{y2}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルである）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がフェニルでもヘテロアリールでもない；
（３５）Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、
L_1は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Y_1は、存在しないか、またはＯ、Ｎ（R_{y1}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、またはＣ（Ｏ）Ｎ（R_{y1}）であり、R_{y1}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～６Ｃ）シクロアルキル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルである）
の基であり；
Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

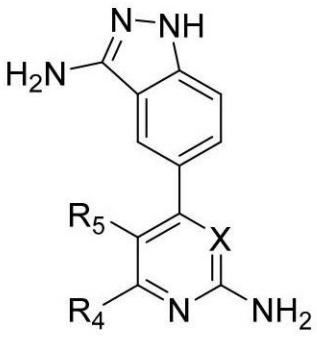
$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
L_3は、存在せず；
Y_2は、存在しないか、またはＯもしくはＮ（R_{y2}）から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
L_4は、存在しないか、または（１～２Ｃ）アルキレンであり；
W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルである）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
但し、L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1がフェニルでもヘテロアリールでもない；
（３６）ｙが、０、１または２から独立して選択される；
（３７）ｙが０である；
（３８）ｙが１である；
（３９）ｙが２である；
（４０）ｚが、０、１または２から独立して選択される；

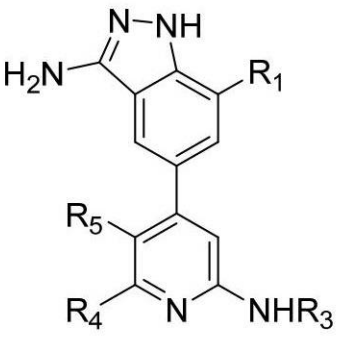
（４１）ｚが０である；
（４２）ｚが１である；
（４３）ｚが２である；
【００７１】
適切には、R_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、R_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりである。最も適切には、R_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（７）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００７２】
適切には、Ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、Ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりである。最も適切には、Ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００７３】
適切には、R_2は、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１７）のいずれか１つに定義されるとおりであり、R_3は、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであるか、またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており、Ｑは、上記のパラグラフ（３１）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、R_2は、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１７）のいずれかのいずれか１つに定義されるとおりであり、R_3は、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）もしくは（２１）のいずれか１つに定義されるとおりであるか、またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており、Ｑは、上記のパラグラフ（３３）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりである。最も適切には、R_2は、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）もしくは（１７）に定義されるとおりであり、R_3は、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）もしくは（２１）に定義されるとおりであるか、またはR_2およびR_3は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており、Ｑは、上記のパラグラフ（３４）もしくは（３５）に定義されるとおりである。
【００７４】
適切には、R_4は、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりである。
【００７５】
適切には、X_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（２４）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、X_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）に定義されるとおりである。最も適切には、X_1は、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００７６】
適切には、R_5は、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。より適切には、R_5は、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。最も適切には、R_5は、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００７７】
適切には、ｙは、上記の番号付けされたパラグラフ（３６）に定義されるとおりである。
【００７８】
適切には、ｘは、上記の番号付けされたパラグラフ（４０）に定義されるとおりである。
【００７９】

上に示されるように、本発明の特定の化合物は、例えば、以下に示される構造式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）または（Ｉｅ）：

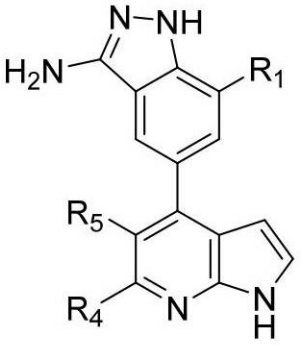
【化１２】



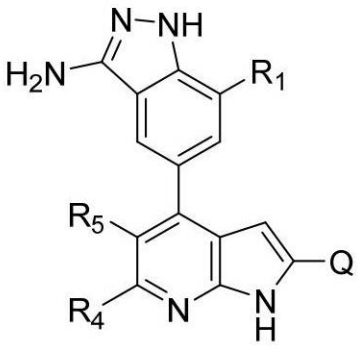
(Ia)



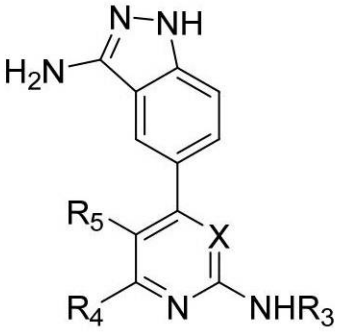
(Ib)



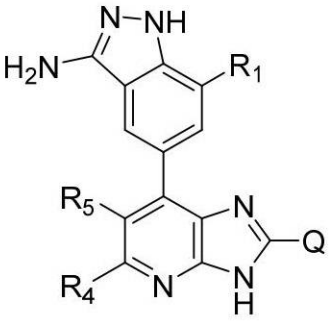
(Ic)



(Id)



(Ie)



(If)

（式中、Ｒ１、Ｘ、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５およびＱはそれぞれ本明細書に定義されるとおりである）

の１つを有する、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物を含む。

【００８０】

本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｘ、Ｒ４およびＲ５がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉａ（式Ｉの補助定義（ｓｕｂ－ｄｅｆｉｎｉｔｉｏｎ）である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。

【００８１】

式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、

Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；

Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；

Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。

【００８２】

式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、

Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；

Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；

Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりで

ある。
【００８３】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００８４】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１５）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００８５】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【００８６】
式Ｉａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１７）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００８７】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、R_1、R_3、R_4、およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｂ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【００８８】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００８９】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。

【００９０】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【００９１】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【００９２】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【００９３】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００９４】
式Ｉｂの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【００９５】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｒ１、Ｒ４、およびＲ５がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｃ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【００９６】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【００９７】
式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、

R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。

【００９８】

式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。

【００９９】

式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。

【０１００】

式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。

【０１０１】

式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。

【０１０２】

式Ｉｃの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。

【０１０３】

本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、R_1、Ｑ、R_4、およびR_5がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｄ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。

【０１０４】

式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。

【０１０５】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【０１０６】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【０１０７】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１０８】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１０９】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３４）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１０】
式Ｉｄの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ$_1$が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３５）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_4$が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ$_5$が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１１】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｘ、Ｒ$_3$、Ｒ$_4$およびＲ$_5$がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｅ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。

【０１１２】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１０）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【０１１３】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）～（１８）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）～（２１）（（１９ａ）および（２０ａ）を含む）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【０１１４】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（１９）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【０１１５】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１４）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１１６】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１５）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２０）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１１７】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１６）に定義されるとおりであり；
R_3が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１８】
式Ｉｅの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物

のある実施形態では、
Ｘが、上記の番号付けされたパラグラフ（１７）に定義されるとおりであり；
Ｒ３が、上記の番号付けされたパラグラフ（２１）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１１９】
本発明の化合物の特定のグループでは、化合物が、Ｒ１、Ｑ、Ｒ４、およびＲ５がそれぞれ本明細書に示される定義のいずれか１つを有する、式Ｉｆ（式Ｉの補助定義である）、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物による構造を有する。
【０１２０】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（１）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）～（３０）のいずれか１つに定義されるとおりである。
【０１２１】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）～（９）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）～（３５）のいずれか１つに定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）または（３０）に定義されるとおりである。
【０１２２】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（５）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３２）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２８）に定義されるとおりである。
【０１２３】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（６）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
Ｒ５が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１２４】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
Ｒ１が、上記の番号付けされたパラグラフ（７）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３３）に定義されるとおりであり；
Ｒ４が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；

R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（２９）に定義されるとおりである。
【０１２５】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（８）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３４）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１２６】
式Ｉｆの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物および／もしくは溶媒和物のある実施形態では、
R_1が、上記の番号付けされたパラグラフ（９）に定義されるとおりであり；
Ｑが、上記の番号付けされたパラグラフ（３５）に定義されるとおりであり；
R_4が、上記の番号付けされたパラグラフ（２３）に定義されるとおりであり；
R_5が、上記の番号付けされたパラグラフ（３０）に定義されるとおりである。
【０１２７】
本発明の特定の化合物は、本出願で例示される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物のいずれか、特に、
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－フェニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
７－ブロモ－５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（エチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（プロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

；
５－（２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－｛２－［（Ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
２－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
４－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ブタン－１－オール；
５－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタン－１－オール；
５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール；
５－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ^{1}－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ３－メチルプロパン－１，３－ジアミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド；
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－イソペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロヘキシル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－

（２－ヒドロキシエチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－ヒドロキシプロピル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－メトキシエチル）尿素；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－ベンジル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）ベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（３－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（２－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－

（ｏ－トリル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－エチルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）尿素；
５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル３－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
メチル４－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール；
６－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３

－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンタ－４－イン－１－オン；
５－（２－アミノ－３－シクロプロピルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタン－１－オール；
１－（２－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）シクロヘキサン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタン－１－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３－アミノフェニル）－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアルデヒド；
エチル３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゾエート；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－

１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
（４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（２－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フラン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チアゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エ

チニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロプロピルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェネチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン；
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル；
２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
Ｎ１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－

インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－モルホリノプロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；

エチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）スルファミン酸；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
７－（フラン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロペンチルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロヘキシルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－（ピペリジン－１－イル）ヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
６－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘキサ－５－イン酸；
７－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘプタ－６－イン酸；
７－（４－フェノキシブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

７－（６－フェノキシヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ネオペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－フェネチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ブチル（エチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジイソプロピルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（（イソペンチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロヘキシルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（フェニルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－N^2，N^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン；
５－（２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－N^3，N^3－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン；
５－（２－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（アゼパン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（シクロヘキシルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（

３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
メチル４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
５－（２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（７－（４－アセトアミドフェニル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド；または
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル
のいずれかを含む。

【０１２８】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物を構成する様々な官能基および置換基は、典型的には、式（Ｉ）の化合物の分子量が１０００を超えないように選択される。より通常は、化合物の分子量は、９００未満、例えば８００未満、または７５０未満、または７００未満、または６５０未満となる。より好ましくは、分子量は６００未満であり、例えば、５５０以下である。

【０１２９】

本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、例えば、十分に塩基性である本発明の化合物の酸付加塩、例えば、無機酸または有機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、ギ酸、クエン酸メタンスルホネート（ｃｉｔｒｉｃ　ｍｅｔｈａｎｅ　ｓｕｌｆｏｎａｔｅ）またはマレイン酸による酸付加塩である。さらに、十分に酸性である本発明の化合物の適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムもしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、または薬学的に許容されるカチオンを与える有機塩基による塩、例えばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンもしくはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミンによる塩である。

【０１３０】

同じ分子式を有するが、それらの原子の結合の性質もしくは配列または空間内のそれらの原子の配置において異なる化合物は、「異性体」と呼ばれる。空間内のそれらの原子の

配置において異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いの鏡像ではない立体異性体は、「ジアステレオマー」と呼ばれ、互いの重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」と呼ばれる。化合物が、例えば、不斉中心を有する場合、それは４つの異なる基に結合しており、一対のエナンチオマーが可能である。エナンチオマーは、その不斉中心の絶対配置によって特徴付けることができ、カーン－プレローグのＲおよびＳ順位則によって、または分子が偏光面を回転させる様式によって記載され、右旋性または左旋性として（すなわち、それぞれ、（＋）－異性体または（－）－異性体として）指定される。キラル化合物は、いずれかの個々のエナンチオマーとして、またはそれらの混合物として存在し得る。等しい割合のエナンチオマーを含有する混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【０１３１】

本発明の化合物は、１つまたは複数の不斉中心を有し得る；したがって、このような化合物は、個々の（Ｒ）－もしくは（Ｓ）－立体異性体として、またはそれらの混合物として生成することができる。特に指示しない限り、明細書および特許請求の範囲における特定の化合物の記載または命名は、個々のエナンチオマーとその混合物（ラセミまたはその他）の両方を含むことを意図している。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当技術分野で周知であり（「Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ」、第４版　Ｊ．Ｍａｒｃｈ、Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　ａｎｄ　Ｓｏｎｓ、ニューヨーク、２００１の第４章の考察を参照されたい）、例えば光学活性出発物質からの合成による、またはラセミ型の分割によるものである。本発明の化合物の一部は、幾何異性体中心を有し得る（Ｅ－異性体およびＺ－異性体）。

【０１３２】

本発明が、活性を有する全ての光学異性体、ジアステレオ異性および幾何異性体、ならびにそれらの混合物を包含することを理解すべきである。

【０１３３】

本発明はまた、１つまたは複数の同位体置換を含む、本明細書に定義される本発明の化合物を包含する。例えば、Ｈは、１Ｈ、２Ｈ（Ｄ）、および３Ｈ（Ｔ）を含む任意の同位体型であり得；Ｃは、１２Ｃ、１３Ｃ、および１４Ｃを含む任意の同位体型であり得；Ｏは、１６Ｏおよび１８Ｏを含む任意の同位体型であり得る等々である。

【０１３４】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）のある特定の化合物が、例えば、水和型などの溶媒和型および非溶媒和型で存在してもよいことも理解すべきである。本発明が、活性を有する全てのこのような溶媒和型を包含することを理解すべきである。

【０１３５】

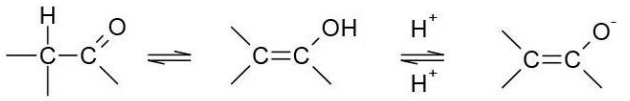
式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）のある特定の化合物が多形を示し得ること、および本発明が、活性を有する全てのこのような型を包含することも理解すべきである。

【０１３６】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、いくつかの異なる互変異性型で存在してもよく、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物への言及は、全てのこのような型を含む。疑義を回避するために、化合物がいくつかの互変異性型のうちの１つで存在し得、ただ１つが明示的に記載されているかまたは示されている場合、それにもかかわらず、他の全てが式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）によって包含される。互変異性型の例としては、例えば、ケト／エノール（以下に例示される）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、およびニトロ／アシニトロの互変異性対のようなケト型、エノール型、エノラート型が挙げられる。

【０１３７】

【化１３】



ケト　　エノール　　エノラート

【０１３８】

アミン官能基を含有する式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物はまた、Ｎ－オキシドを形成する。アミン官能基を含有する式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物への本明細書における言及は、Ｎ－オキシドも含む。化合物がいくつかのアミン官能基を含有する場合、１個または２個以上の窒素原子が酸化されてＮ－オキシドを形成し得る。Ｎ－オキシドの特定の例は、第三級アミンまたは窒素含有複素環の窒素原子のＮ－オキシドである。Ｎ－オキシドは、対応するアミンを過酸化水素または過酸（例えば、過カルボン酸）などの酸化剤で処理することによって形成することができる。例えば、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、Ｊｅｒｒｙ　Ｍａｒｃｈ、第４版、Ｗｉｌｅｙ　Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、頁を参照されたい。より詳細には、Ｎ－オキシドは、アミン化合物を、例えばジクロロメタンなどの不活性溶媒中で、ｍ－クロロ過安息香酸（ｍＣＰＢＡ）と反応させる、Ｌ．Ｗ．Ｄｅａｄｙ（Ｓｙｎ．Ｃｏｍｍ．１９７７、７、５０９～５１４）の手順によって生成することができる。

【０１３９】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解されて、本発明の化合物を放出するプロドラッグの形態で投与され得る。プロドラッグを使用して、本発明の化合物の物理的特性および／または薬物動態特性を変化させることができる。本発明の化合物が、特性修飾基を付着させることができる適切な基または置換基を含有する場合に、プロドラッグを形成することができる。プロドラッグの例としては、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物中のカルボキシ基またはヒドロキシ基で形成され得るインビボ切断可能エステル誘導体、および式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物中のカルボキシ基またはアミノ基で形成され得るインビボ切断可能アミド誘導体が挙げられる。

【０１４０】

したがって、本発明は、有機合成によって利用可能にされる場合、およびそのプロドラッグの切断によってヒトまたは動物の体内で利用可能にされる場合の、上に定義される式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物を含む。したがって、本発明は、有機合成手段によって生成される式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物、およびまた前駆体化合物の代謝によってヒトまたは動物の体内で生成される化合物も含む、すなわち、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、合成的に生成される化合物または代謝的に生成される化合物であり得る。

【０１４１】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、望ましくない薬理学的活性なしに、かつ過度の毒性なしに、ヒトまたは動物の体への投与に適しているものとしての合理的な医学的判断に基づくものである。

【０１４２】

プロドラッグの様々な形態は、例えば、

ａ）Ｍｅｔｈｏｄｓ　ｉｎ　Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ、第４２巻、３０９～３９６頁、Ｋ．Ｗｉｄｄｅｒら編（Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ、１９８５）；

ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ、Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、１９８５）；

ｃ）Ａ　Ｔｅｘｔｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ　ａｎｄ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ、Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－ＬａｒｓｅｎおよびＨ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ編、第５章「Ｄｅｓｉｇｎ　ａｎｄ　Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎ　ｏｆ　Ｐｒｏ－ｄｒｕｇｓ」、Ｈ．

Ｂｕｎｄｇａａｒｄ　１１３～１９１頁（１９９１）；
ｄ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ、Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｒｅｖｉｅｗｓ、８、１～３８（１９９２）；
ｅ）Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄら、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、７７、２８５（１９８８）；
ｆ）Ｎ．Ｋａｋｅｙａら、Ｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍ．Ｂｕｌｌ．、３２、６９２（１９８４）；
ｇ）Ｔ．ＨｉｇｕｃｈｉおよびＶ．Ｓｔｅｌｌａ、「Ｐｒｏ－Ｄｒｕｇｓ　ａｓ　Ｎｏｖｅｌ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ　Ｓｙｓｔｅｍｓ」、Ａ．Ｃ．Ｓ．Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ　Ｓｅｒｉｅｓ、第１４巻；および
ｈ）Ｅ．Ｒｏｃｈｅ（編者）、「Ｂｉｏｒｅｖｅｒｓｉｂｌｅ　Ｃａｒｒｉｅｒｓ　ｉｎ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｓｉｇｎ」、Ｐｅｒｇａｍｏｎ　Ｐｒｅｓｓ、１９８７
に記載されている。

【０１４３】

カルボキシ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能エステルである。カルボキシ基を含有する、式Ｉまたは下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ切断可能エステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親酸または親アルコールを生成する薬学的に許容されるエステルである。カルボキシに適した薬学的に許容されるエステルには、メチル、エチルおよびｔｅｒｔ－ブチルなどの（１～６Ｃ）アルキルエステル、メトキシメチルエステルなどの（１～６Ｃ）アルコキシメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステルなどの（１～６Ｃ）アルカノイルオキシメチルエステル、３－フタリジルエステル、シクロペンチルカルボニルオキシメチルエステルおよび１－シクロヘキシルカルボニルオキシエチルエステルなどの（３～８Ｃ）シクロアルキルカルボニルオキシ－（１～６Ｃ）アルキルエステル、５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イルメチルエステルなどの２－オキソ－１，３－ジオキソレニルメチルエステル、ならびにメトキシカルボニルオキシメチルエステルおよび１－メトキシカルボニルオキシエチルエステルなどの（１～６Ｃ）アルコキシカルボニルオキシ－（１～６Ｃ）アルキルエステルが含まれる。

【０１４４】

ヒドロキシ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能エステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基を含有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ切断可能エステルまたはエーテルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で切断されて、親ヒドロキシ化合物を生成する、薬学的に許容されるエステルまたはエーテルである。ヒドロキシ基に適した薬学的に許容されるエステル形成基には、リン酸エステル（ホスホロアミド酸環状エステルを含む）などの無機エステルが含まれる。ヒドロキシ基にさらに適した薬学的に許容されるエステル形成基には、アセチル、ベンゾイル、フェニルアセチルおよび置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基などの（１～１０Ｃ）アルカノイル基、エトキシカルボニル、Ｎ，Ｎ－（１～６Ｃ）$_2$カルバモイル、２－ジアルキルアミノアセチルおよび２－カルボキシアセチル基などの（１～１０Ｃ）アルコキシカルボニル基が含まれる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチルおよび４－（１～４Ｃ）アルキルピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。ヒドロキシ基に適した薬学的に許容されるエーテル形成基には、アセトキシメチル基およびピバロイルオキシメチル基などのα－アシルオキシアルキル基が含まれる。

【０１４５】

カルボキシ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能アミド、例えばアンモ

ニアなどのアミン、メチルアミンなどの（１～４Ｃ）アルキルアミン、ジメチルアミン、Ｎ－エチル－Ｎ－メチルアミンまたはジエチルアミンなどの［（１～４Ｃ）アルキル］$_2$アミン、２－メトキシエチルアミンなどの（１～４Ｃ）アルコキシ－（２～４Ｃ）アルキルアミン、ベンジルアミンなどのフェニル－（１～４Ｃ）アルキルアミン、およびグリシンまたはそのエステルなどのアミノ酸により形成されるアミドである。

【０１４６】

アミノ基を有する、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の適切な薬学的に許容されるプロドラッグは、例えば、そのインビボ切断可能アミド誘導体である。アミノ基からの適切な薬学的に許容されるアミドには、例えば、アセチルなどの（１～１０Ｃ）アルカノイル基、ベンゾイル、フェニルアセチルならびに置換ベンゾイルおよびフェニルアセチル基により形成されたアミドが含まれる。フェニルアセチル基およびベンゾイル基上の環置換基の例としては、アミノメチル、Ｎ－アルキルアミノメチル、Ｎ，Ｎ－ジアルキルアミノメチル、モルホリノメチル、ピペラジン－１－イルメチルおよび４－（１～４Ｃ）アルキル）ピペラジン－１－イルメチルが挙げられる。

【０１４７】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ効果は、部分的には、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物の投与後にヒトまたは動物の体内で形成される１つまたは複数の代謝産物によって発揮され得る。前述のように、式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物のインビボ効果はまた、前駆体化合物（プロドラッグ）の代謝によっても発揮され得る。

【０１４８】

本発明は、任意選択の、好ましいもしくは適切な特徴によって、または特定の実施形態に関して本明細書に定義される任意の化合物または化合物の特定のグループに関し得るが、本発明はまた、前記任意選択の、好ましいもしくは適切な特徴または特定の実施形態を明確に除外する任意の化合物または化合物の特定のグループにも関し得る。

【０１４９】

適切には、本発明は、本明細書に定義される生物学的活性を有さないいずれの個々の化合物も除外する。

【０１５０】

合成

本発明の化合物は、当技術分野で公知の任意の適切な技術によって調製することができる。これらの化合物を調製するための特定の方法は、付随する実施例にさらに記載される。

【０１５１】

本明細書に記載される合成方法の説明および出発物質を調製するために使用されるいずれの参照合成方法においても、溶媒、反応雰囲気、反応温度、実験の持続時間および後処理手順の選択を含む全ての提案される反応条件が当業者によって選択され得ることを理解すべきである。

【０１５２】

分子の様々な部分に存在する官能基が、利用される試薬および反応条件と適合性でなければならないことが有機合成の分野の当業者によって理解される。

【０１５３】

本明細書に定義される方法における本発明の化合物の合成中、またはある特定の出発物質の合成中に、望ましくない反応を防ぐためにある特定の置換基を保護することが望ましい場合があることが認識されよう。当業者であれば、このような保護が必要である場合、およびこのような保護基を所定の位置に置き、後に除去する方法を認識するであろう。

【０１５４】

保護基の例については、この主題に関する多くの一般的なテキストの１つ、例えば、「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」、Ｔｈｅｏｄｏｒａ Ｇｒｅｅｎ（出版社：Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ）を参照され

たい。保護基は、文献に記載されているか、または当の保護基の除去に適しているものとして当業者に知られている任意の簡便な方法によって除去することができ、このような方法は、分子内のその他の基の撹乱を最小限にして保護基の除去を行うように選択される。

【０１５５】

よって、例えば、反応物質が、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシなどの基を含む場合、本明細書に言及される反応の一部において基を保護することが望ましい場合がある。

【０１５６】

例として、アミノまたはアルキルアミノ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはｔ－ブトキシカルボニル基、アリールメトキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル、またはアロイル基、例えばベンゾイルである。上記保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択により変化する。よって、例えば、アルカノイルもしくはアルコキシカルボニル基などのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウムなどの適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代わりに、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基などのアシル基は、例えば、塩酸、硫酸もしくはリン酸またはトリフルオロ酢酸などの適切な酸による処理によって除去され得、ベンジルオキシカルボニル基などのアリールメトキシカルボニル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒上での水素化によって、またはルイス酸、例えばホウ素トリス（トリフルオロアセテート）による処理によって除去され得る。第一級アミノ基に適した代わりの保護基は、例えば、アルキルアミン、例えばジメチルアミノプロピルアミンまたはヒドラジンによる処理によって除去され得るフタロイル基である。

【０１５７】

ヒドロキシ基に適した保護基は、例えば、アシル基、例えばアセチルなどのアルカノイル基、アロイル基、例えばベンゾイル、またはアリールメチル基、例えばベンジルである。上記保護基のための脱保護条件は、必然的に、保護基の選択によって変化する。よって、例えば、アルカノイルなどのアシル基またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウムまたはアンモニアなどの適切な塩基による加水分解によって除去され得る。代わりに、ベンジル基などのアリールメチル基は、例えば、パラジウム炭素などの触媒上での水素化によって除去され得る。

【０１５８】

カルボキシ基に適した保護基は、例えば、エステル化基、例えば水酸化ナトリウムなどの塩基による加水分解によって除去され得るメチルもしくはエチル基、または例えば酸、例えばトリフルオロ酢酸などの有機酸による処理によって除去され得るｔ－ブチル基、または例えばパラジウム炭素などの触媒上での水素化によって除去され得るベンジル基である。

【０１５９】

樹脂も保護基として使用され得る。

【０１６０】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物を合成するために使用される方法論は、R^1、R^2、R^3、R^4、R^6およびR^{10}ならびにこれらに付随する任意の置換基グループまたはサブグループの性質に応じて変化する。これらを調製するための適切な方法は、付随する実施例にさらに記載される。

【０１６１】

式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物が本明細書に定義される方法のいずれか１つによって合成されたら、これらの方法は、

（ｉ）存在する任意の保護基を除去するステップ；

（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物を別の式（Ｉ）の化合物に変換するステップ；

（ｉｉｉ）その薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を形成するステップ；および／または

（ｉｖ）そのプロドラッグを形成するステップ
の追加のステップをさらに含み得る。
【０１６２】
上記の（ｉｉ）の例は、式（Ｉ）の化合物が合成され、次いで、基の１つまたは複数をさらに反応させて基の性質を変化させ、代わりの式（Ｉ）の化合物を提供することができる場合である。
【０１６３】
結果として生じる式（Ｉ）または下位式（Ｉａ）～（Ｉｅ）の化合物は、当技術分野で周知の技術を使用して単離および精製することができる。
【０１６４】
式（Ｉ）の化合物は、以下の実施例のセクションに示される合成経路によって合成され得る。
【０１６５】
生物学的活性
本明細書の実施例のセクションに記載される生物学的アッセイを使用して、本発明の化合物の薬理学的効果を測定することができる。
【０１６６】
式（Ｉ）の化合物の薬理学的特性は、予想通り、構造変化により変化するが、本発明の化合物は、実施例のセクションに記載されるＩＫＫ－アルファインビトロアッセイにおいて活性であることが分かり、好ましい化合物は、ＩＫＫ－ベータよりもＩＫＫ－アルファに対する選択性を示した。
【０１６７】
医薬組成物
本発明のさらなる態様によると、前に定義される本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせて含む医薬組成物が提供される。
【０１６８】
本発明の組成物は、経口使用（例えば、錠剤、ロゼンジ、ハードもしくはソフトカプセル、水性もしくは油性懸濁液、エマルジョン、分散性粉末もしくは顆粒、シロップまたはエリキシルとして）、局所使用（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性もしくは油性の溶液もしくは懸濁液として）、吸入による投与（例えば、微細粉末または液体エアロゾルとして）、吹送による投与（例えば、微細粉末として）、または非経口投与（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、腹腔内もしくは筋肉内投与用の滅菌の水性もしくは油性溶液として、または直腸投与のための坐剤として）に適した形態であり得る。
【０１６９】
本発明の組成物は、当技術分野で周知の従来の医薬賦形剤を使用して、従来手順によって得ることができる。よって、経口使用を意図した組成物は、例えば、１種または複数の着色剤、甘味剤、香味剤および／または保存剤を含有し得る。
【０１７０】
治療に使用するための本発明の化合物の有効量は、本明細書で言及される増殖状態を処置もしくは予防する、その進行を遅延させる、および／または状態に関連する症状を低減するのに十分な量である。
【０１７１】
単一剤形を製造するために、１種または複数の賦形剤と組み合わされる有効成分の量は、必然的に、処置される個体および特定の投与経路に応じて変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、一般的に、組成物全体の約５～約９８重量パーセントで変化し得る適切で慣用的な量の賦形剤を配合された、例えば、０．５ｍｇ～０．５ｇの活性剤（より適切には０．５～１００ｍｇ、例えば１～３０ｍｇ）を含有する。
【０１７２】
式Ｉの化合物の治療目的または予防目的のための用量サイズは、当然、状態の性質およ

び重症度、動物または患者の年齢および性別、ならびに投与経路に従って、周知の医学の原則に従って変化する。

【０１７３】

治療目的または予防目的で本発明の化合物を使用する際、これは、一般的に、例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ体重～７５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の１日用量が受けられるように、必要に応じて分割投与で投与される。一般的に、非経口投与が使用される場合、より少ない用量が投与される。よって、例えば、静脈内投与または腹腔内投与の場合、例えば、０．１ｍｇ／ｋｇ体重～３０ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が一般的に使用される。同様に、吸入による投与の場合、例えば、０．０５ｍｇ／ｋｇ体重～２５ｍｇ／ｋｇ体重の範囲の用量が使用される。経口投与も、特に錠剤形態で適し得る。典型的には、単位剤形は、約０．５ｍｇ～０．５ｇの本発明の化合物を含有する。

【０１７４】

治療的使用および適用

本発明は、ＩＫＫ活性、特にＩＫＫα活性の阻害剤として機能する化合物を提供する。したがって、本発明の化合物は、ＩＫＫα活性の阻害が潜在的に有益である任意の疾患または状態の処置に適している。

【０１７５】

ＩＫＫα活性は、がんにおいて役割を果たすことが知られている。

【０１７６】

がんにおけるＩＫＫαの役割

固形腫瘍におけるＩＫＫα

近年、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路およびその中のＩＫＫαの役割が、複数の固形腫瘍の発症および進行にますます関連づけられている。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路は、膠芽腫における予後不良に関連しており［５７］、マウス同所性モデルは、この経路の上方制御が侵攻性膠芽腫サブタイプに関連していることを実証している［５７］。前立腺がんでは、ＲｅｌＢの核局在化が、高悪性度腫瘍に関連しており［５８］、アンドロゲンによる前立腺がん細胞の処理が、核ｐ５２の蓄積を誘導する［５９］。さらに、ＩＫＫαのサイレンシングは、アンドロゲン受容体活性および遺伝子発現を低下させ、ＩＫＫαが前立腺がん成長に関連しているという証拠を提供する［５８］。したがって、アンドロゲン受容体が前立腺がん増殖および細胞死の阻害の主要な駆動因子であるので、ＩＫＫαは、前立腺がんの魅力的な標的である。

【０１７７】

膵がんでは、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路が構成的に活性化され、細胞増殖の増加と関連している［６０］。ＮＩＫは、膵がんで上昇し、増殖の増加と関連しており［６１、６２］、ＲｅｌＢおよびｐ５２の上方制御は、変異ＫＲＡＳ膵がんと関連しており［６３］、ＩＫＫα依存性遺伝子発現が観察されている。消化管腫瘍では、ＮＦ－κＢ２^{ＤＣＴ}／^{ＤＣＴ}マウスが自発的に腫瘍を発症し、ｐ１００／ｐ５２がこの環境で発癌を駆動するという証拠を提供する［６４］。腎がんでは、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路のメンバーが、予後不良、病期の増加、および局所炎症の減少と関連している［６５］。肺がんでは、ＲｅｌＢが、短い全生存期間、分化、腫瘍浸潤、リンパ節転移、遠隔転移、および「腫瘍、リンパ節、転移」（ＴＮＭ）病期と関連している［６８］。膀胱がんでは、ＲｅｌＢおよびｐ５２の上方制御が、組織学的グレード、病期およびリンパ節転移と相関している［６９］。

【０１７８】

乳がんにおけるＩＫＫαを調査する多数の研究もある。ＩＫＫα、ＲｅｌＢおよびｐ５２は、ＥＲ陽性乳房疾患におけるがん特異的生存率の低下と関連している［７０、７１］。Ｂｃｌ３は、ｐ５２とＤＮＡ結合複合体を形成することができ、乳がん試料において過剰発現しているものとして観察されている。ＩＫＫαは、乳腺上皮の増殖において不可欠な役割を果たすことが実証されており、したがって、異常なＩＫＫαシグナル伝達が乳がんで報告されていることは驚くべきことではない［７２］。Ｙａｎｇら　２０１３は、Ｈ

ＥＲ２陽性上皮細胞において、核ＩＫＫαがｐ２７を介して腫瘍形成への進行を促進し得ることを報告している［７３］。トランスジェニックマウスでは、ｐ１００／５２の過剰発現が、サイクリンＤ１、ＭＭＰ２、ＭＭＰ９およびＣＯＸ－２発現の過剰発現を伴う、乳腺発達の遅延をもたらし、その結果、マウスは複数の腫瘍を発症する［７４］。さらに、構成的ＲＡＮＫシグナル伝達が、乳がん細胞株におけるノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達の上昇を引き起こし、その後、サイクリンＤ１の転写の増加を介して細胞増殖を刺激し［７５～７７］、核ＩＫＫα発現は、浸潤性乳管癌において観察されており、無病生存期間に関連している。免疫組織化学的研究は、ｐ５２サブユニットが、正常な隣接組織と比較して乳がん組織において高レベルで発現されることを実証しており［７８］、がん性組織および隣接正常乳房組織から抽出された核画分のウエスタンブロットは、腫瘍細胞におけるｐ５２レベルの上昇を確認している［７８］。これは、ｐ５２、Ｂｃｌ－３およびサイクリンＤ１のｍＲＮＡレベルの上昇を伴い、これらは全てＩＫＫαによって調節される遺伝子である［７８］。さらに、ＩＫＫαは、腫瘍細胞増殖を制御するｍＴＯＲＣ１およびｍＴＯＲＣ２を調節することが、子宮頸部、肺、前立腺および膵臓細胞株において実証されている［７９］。全体として見ると、現在、固形腫瘍の発症および進行におけるＩＫＫα－ＮＦ－κＢノンカノニカル経路の役割を支持する証拠が多数存在する。

【０１７９】

固形腫瘍におけるＮＦ－κＢ経路と独立したＩＫＫαシグナル伝達

ＩＫＫαがＮＦ－κＢ経路において果たす役割に加えて、ＩＫＫαが、カノニカルＮＦ－κＢ経路とノンカノニカルＮＦ－κＢ経路の両方と独立した役割を有することも報告されている。ＩＫＫαは核内に蓄積し、ヒストンＨ３、ＳＭＲＴおよび核受容体コリプレッサー（ＮＣｏＲ）を含む様々な基質をリン酸化することができる［８０］。結腸直腸がんでは、ＩＫＫαはＳＭＲＴをリン酸化し、Ｎｏｔｃｈ依存性遺伝子の発現増加をもたらす［８０］。さらに、ＩＫＫαは、乳がんにおける抗エストロゲン薬の存在下でのＮＯＴＣＨ活性化と関連し、ＥＲ依存性遺伝子発現の上方制御をもたらし、ＮＦ－κＢ非依存的様式でホルモン抵抗性のための機序を提供することが報告されている［８１、８２］。Ｂｅｎｎｅｔｔらは、ＮＩＫでもＲｅｌＢでもなく、ＩＫＫα発現がルミナルＡ型乳がんの再発と関連しており、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは無関係であることを示唆していることを報告した［７１］。タモキシフェンを投与された患者の第２のコホートにおいて、著者らは、細胞質ＩＫＫαが、ルミナルＡ型疾患におけるタモキシフェンの無病生存期間および無再発生存期間と関連していることを報告したが、これは、タモキシフェンまたはＩＫＫα標的療法に対する耐性を発症する可能性が高い患者を予測することができ［７１］、タモキシフェン耐性乳がんにおけるＩＫＫαの役割を再び支持するものである。しかし、対照的に、Ｒｏｓｅｗｅｉｒらは、タモキシフェンおよびエキセメスタンアジュバント多国間（ＴＥＡＭ）臨床試験コホートにおいて、低いＩＫＫα発現が、連続的タモキシフェン／エキセメスタン療法での再発リスクの増加と関連していることを報告しており、ホルモン療法耐性におけるＩＫＫαの役割が、患者が受ける療法の作用機序に応じて変化する可能性があることを示唆している［８３］。

【０１８０】

胃がんでは、ヘリコバクター・ピロリ（Ｈｅｌｉｃｏｂａｃｔｅｒ　ｐｙｌｏｒｉ）媒介性ＮＦ－κＢ活性化が、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路と独立しているが、炎症浸潤を上方制御する、ＩＫＫαとＮＩＫの両方を伴うＩＫＫα結合経路を介して生じ、腫瘍形成を促進すると考えられている［８４］。結腸直腸がんおよび皮膚扁平上皮癌におけるノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは独立したＩＫＫαの研究は、構成的に活性であり、核内に特異的に存在するＩＫＫα（ｐ４５　ＩＫＫα）の切断型に集中している［５５、５６］。Ｂｅｎｎｅｔｔらは、乳がんにおける核ＩＫＫαが、細胞質ＩＫＫαよりも強い予測力を有することを観察し、これが、使用された抗体が完全長ＩＫＫαと切断されたｐ４５　ＩＫＫα型とを区別できなかったために、切断された活性化型のｐ４５　ＩＫＫαの検出に起因する可能性があると提案した［７１］。結腸直腸がんにおけるノンカノニカルＮＦ－κＢ経路とは独立したＩＫＫαシグナル伝達の他の研究は、ＩＫＫαがＮｏｔｃｈ依存

性遺伝子プロモーターに結合してそれらを上方制御し、クロマチン結合ＳＭＲＴを放出し、これがＩＫＫα阻害によって回復され得、結腸直腸がん異種移植片のサイズが縮小するという追加の証拠を提供する［５６］。切断されたｐ４５　ＩＫＫαは、完全長ＩＫＫαおよびＮＥＭＯと複合体を形成し、ＮＦ－κＢ非依存的にＳＭＲＴおよびヒストンＨ３のリン酸化の調節を担うことが報告されている。さらに、ｐ４５　ＩＫＫαは、$BRAF^{V600E}$変異型結腸直腸腫瘍において、ＴＡＫ１依存的であるがＮＦ－κＢ非依存性的様式でリン酸化され得るため［５６］、ノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達とは独立した核ＩＫＫαの役割を支持する。

【０１８１】

ＩＫＫαの核での役割は、ＮＯＴＣＨなどの代替経路を活性化することによって、ＮＦ－κＢとは独立しているものとして一貫して報告されている［８５］。これは、乳がん、皮膚がんおよび骨肉腫で観察されている［８６］。肝臓がんでは、Ｂ型肝炎ウイルスＸタンパク質が、核ＩＫＫαを介してマスピン発現を下方制御し、化学療法抵抗性をもたらし、ＩＫＫαを標的化することで、ＨＣＣ腫瘍を化学療法に再感作できることを示唆している［８７］。前立腺がんのマウス前立腺のトランスジェニック腺癌（ＴＲＡＭＰ）モデルでは、ＩＫＫαが、マスピン依存的様式で核に移行して、去勢抵抗性疾患の転移および発症を促進することができ、これは局所炎症反応を伴う［８８］。乳がんと同様に、前立腺がんでは、ＩＫＫαが去勢抵抗性前立腺がんの発症に関連しているので［５３］、核ＩＫＫαがホルモン抵抗性の機序を提供しているようであり、ＩＫＫα核移行に必要なＢＡＧ３の欠失は、去勢抵抗性疾患の発症を遅延させる［８９］。

【０１８２】

ヒト腫瘍におけるがんのホールマークとのＩＫＫαの関連

ＮＦ－κＢ経路は、炎症、増殖およびアポトーシスに関与する広範囲の遺伝子の転写を調節する。これらのプロセスの多くが、がんのホールマークであり［４６、４７］、ＮＦ－κＢは、炎症と腫瘍形成との間を関連付けるものであると仮定されている。ＩＫＫαがノンカノニカルＮＦ－κＢ経路のメンバーとして機能するか、またはそのＮＦ－κＢ非依存的役割で機能するかにかかわらず、自然および適応免疫応答、細胞生存、細胞死ならびに炎症における重要な役割を含む、がんの複数のホールマークに関与していることは明らかである［９０、９１］。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路は、リンパ器官の産生（ＢおよびＴリンパ球の産生を担う）、Ｂ細胞の発達および生存、樹状細胞機能ならびに骨代謝を含むプロセスの調節において重要な役割を果たしており［９２］、炎症浸潤の促進を介してがんの発症および進行を促進することが報告されている。マウスモデル研究は、ドミナントネガティブ、触媒不活性ＩＫＫαを有するマウスが、発癌物質で処置された場合に、腺腫形成が減少し、増殖指数が低い小さな結腸直腸腫瘍を有することを実証しており、これはマクロファージおよび他の免疫細胞型の動員の増加と関連していた［９３］。皮膚がん研究では、ＩＫＫαが、炎症関連遺伝子を誘導することが実証されている［９４］。免疫能を有するマウスにおける腹膜転移のモデルを使用した追加の研究では、ＩκＢα抑制結腸がんの腹腔内注射が、インビボで肝臓および腹膜転移が減少したＭ１様マクロファージ表現型を誘導した。これは、腫瘍内活性化$CD4^{+}$および$CD8^{+}$Ｔ細胞の増加、ならびに血管新生の減少と関連しており［９３］、ＮＦ－κＢ経路が局所炎症浸潤と共に働き、結腸直腸がんの進行を促進することを実証した。腎がんでは、ＮＦ－κＢ経路の炎症効果が、主に、ＳＴＡＴ３と併せてカノニカルｐ６５／ｐ５０サブユニットに起因するとされている。しかし、ＮＩＫおよびＲｅｌＢは、以前にＢ細胞発達にとって重要であることが示されており［２］、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路も役割を果たし、ＲｅｌＢが腎細胞癌において局所炎症浸潤を調節することができることを示唆している。ＩＫＫαはまた、前立腺がんにおけるＩＬ－８などの炎症促進性サイトカインの発現の促進にも関連している［９５］。

【０１８３】

Ｋｏｎｇらは、ＩＫＫαがｄｅｌｅｔｅｄ　ｉｎ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ　１（ＤＢＣ１）を介してリン酸化されて、ＲｅｌＢ活性を介してＢ細胞活性化を調節し、マウ

スにおける細胞増殖の増加を引き起こすことができることを示唆している［９６］。さらに、ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）アレイベースの遺伝子転写プロファイリング実験は、細胞ＩＫＫα発現の低下が、アポトーシスの誘導に関連する遺伝子、特にＢＡＫ１およびＢＢＣ３の発現の増加に有意な影響を及ぼすことを実証し、ＩＫＫαが、ＥＲ陽性乳がんにおいて細胞増殖とアポトーシスの両方の調節に関与しているという証拠を提供した。Ｄａｎらは、ＩＫＫαが、ｍＴＯＲＣを介して、子宮頸部、肺、前立腺および膵臓細胞株において細胞増殖を誘導することができ［７９］、基底細胞癌において、ＩＫＫαが増殖およびＥＭＴと関連していることを実証している［９４］。インビトロでの研究はまた、卵巣がん上皮細胞の増殖、移動、およびがんの浸潤性表現型が、ＩＫＫαの上方制御を介して促進されたことを実証している。さらに、ＮＩＫレベルは、結腸直腸がんにおける細胞増殖とアポトーシスの両方の調節に関連しており、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路が細胞生存率および腫瘍成長に関与していることを実証している［９７］。

【０１８４】

血液悪性腫瘍におけるＩＫＫα

ヒト悪性腫瘍の開始、維持および進行に関与する細胞プロセスを調節する異常なＮＦ－κＢシグナル伝達および関連する遺伝子転写はまた、血液細胞およびがんに共通である。この点で、多くのＢ細胞白血病およびリンパ腫は、異常なＮＦ－κＢ活性化を示し、この転写因子ファミリーをこれらの疾患に関係づけ、これらのタンパク質の調節が有望な治療標的となり得ることを示唆している。さらに、従来の細胞傷害剤がＮＦ－κＢ活性化を増加させ、いくつかの異なる機序を介して薬剤耐性の発達に寄与し得ることが現在認識されている。したがって、ＮＩＫ－ＩＫＫα媒介シグナル伝達を標的化する阻害剤は、単剤としてまた化学療法薬に対して患者を再感作させるためにも臨床的に有用であると判明し得る。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路における遺伝子変異の頻度および腫瘍微小環境シグナル伝達におけるその重要な役割を考慮すると、ＩＫＫαは、魅力的な抗がん標的となる。

【０１８５】

慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）は、欧州および北米で最も一般的な白血病である。これは、末梢血、骨髄、およびリンパ組織に成熟した外観のＣＤ５$^{+}$／ＣＤ１９$^{+}$　Ｂリンパ球が蓄積することを特徴とする［１０５］。ＮＦ－κＢは、多くのＣＬＬ患者で構成的に活性化されており、これはより侵攻性の疾患と関連している［１０６、１０７］。ＮＦ－κＢ関連遺伝子におけるいくつかの再発性遺伝子変異がＣＬＬで記載されている。これらの中で最も一般的なものは、ネガティブＮＦ－κＢレギュレーターであるＩκＢεをコードするＮＦＫＢＩＥの不活性化変異である。これらのＮＦＫＢＩＥ異常は、ＣＬＬ症例のおよそ７％に見られ、主に予後不良サブグループで生じる。ＮＦＫＢＩＥの突然変異はＲｅｌＡの核移行の増加をもたらすため、これは原因となり得る［１０８］。ＮＯＴＣＨ１変異は、ＣＬＬにおいてさらに高い頻度で生じる（約１１％）。これらの活性化変異は、化学療法に対する応答不良と関連しており［１０９］、これはＮＯＴＣＨ１媒介性ＮＦ－κＢ経路活性化によって引き起こされ得る［１１０～１１２］。ＢＩＲＣ３変異は、ＣＬＬ患者のより少ない割合（約４％）で見られるが、ＢＩＲＣ３コードタンパク質産物であるｃＩＡＰ２の早期切断に起因して、ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路に影響を及ぼし、ＮＩＫプロテアソーム分解に不可欠であるそのＥ３ユビキチンリガーゼ活性の喪失をもたらす。結果として、ＮＩＫレベルが上昇し、ＩＫＫα、ＮＦ－κＢ２のリン酸化、ｐ１００からｐ５２へのプロセシング、およびノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達の構成的活性化をもたらす［１１３］。重要なことに、ＢＩＲＣ３変異は化学療法に対する感受性の喪失および予後不良に関連している［１１４］。

【０１８６】

ＣＬＬにおけるＮＦ－κＢ調節不全の遺伝的原因に加えて、リンパ節微小環境が、この疾患の自然病理の調節において重要な役割を果たすことが現在理解されている。Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）、ｔｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）およびＣＤ４０を介したシグナル伝達、ならびにＢＡＦＦおよび増殖誘導リガンド（ＡＰＲＩＬ）受容体ＴＡＣＩ、ＢＡＦＦ－ＲおよびＢＣＭＡの関与は、ＮＦ－κＢ活性化によって媒介される生存促進性、増殖促進性ニ

ッチを生成する［１１６、１１７］。この微小環境の重要性は、おそらくブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤イブルチニブの顕著な臨床効果によって最もよく例示される。この薬物による処置は、顕著な組織再分布効果をもたらし、白血病細胞がリンパ組織から排除される［１１８］。ＮＦ－κＢシグナル伝達が増加した部位から離れた腫瘍の分画は、休薬で逆転する効果である持続的な寛解をもたらす。

【０１８７】

びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）は、非ホジキンリンパ腫の最も一般的なタイプである。これらは、ＡＢＣ（活性化Ｂ細胞）、ＧＣＢ（胚中心Ｂ細胞）およびＰＭＢＬ（縦隔原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫）の３つの分子サブタイプに分けられる。ＤＬＢＣＬにおけるカノニカルＮＦ－κＢ経路の役割に関する初期の証拠は、ＡＢＣサブタイプにおけるＮＦ－κＢ標的遺伝子の濃縮を示した遺伝子発現プロファイリング研究から得られた。このグループは最悪の予後を有し、ＮＦ－κＢをＤＬＢＣＬの臨床転帰のモジュレーターとして示唆する［１２３］。ＡＢＣサブタイプにおける構成的ＮＦ－κＢ活性化は、慢性ＢＣＲ活性化をもたらす、ＢＣＲシグナル伝達カスケードの成分の変異に起因し得る。これらの変異は、免疫受容体チロシンベースモチーフ（ＩＴＡＭ）だけでなく、ＣＡＲＤ１１／ＣＡＲＭＡ１遺伝子のコイルドコイルドメインにも生じることが多い［１２４］。最後に、ＭＹＤ８８遺伝子変異は、下流ＩＲＡＫ複合体の自発的活性化およびＮＦ－κＢ活性化をもたらすＡＢＣサブタイプのおよそ３０％に見られる［１２５］。ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路はまた、ＴＲＡＦ２およびＴＲＡＦ３変異に起因するＤＬＢＣＬ症例の１０～１５％において異常に調節不全であり［１２６］、結果として、ＩＫＫαを介して標的化され得る腫瘍の亜集団を特定する。

【０１８８】

多発性骨髄腫（ＭＭ）は、全血液がんのおよそ１３％を占める不治の形質細胞悪性腫瘍である。疾患の進行は、骨髄中の形質転換した形質細胞のクローン増殖を伴う。全体として、構成的ＮＦ－κＢ活性をもたらす遺伝子異常が、ＭＭ患者のおよそ２０％およびＭＭ細胞株の４０％で見られる［１２７～１２９］。ＭＭにおけるＮＦ－κＢ調節不全に関連する遺伝子異常のほとんどは、ＮＩＫ、ＣＤ４０、ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３、膜貫通活性化因子とＣＡＭＬインタラクター（ＴＡＣＩ）およびｃＩＡＰ１／２の異常発現を含むノンカノニカルＮＦ－κＢ経路を伴う［１２７、１２８］。これらの研究において、ＭＭ症例の大部分は、正のＮＦ－κＢ調節因子ＮＩＫ、ＴＡＣＩおよびＣＤ４０の過剰発現、または負のＮＦ－κＢ調節因子ＴＲＡＦ２、ＴＲＡＦ３およびｃＩＡＰ１／２の活性の低下もしくはサイレンシングを有していた。これらの表現型の全てが、ノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達に対する選好により、ＮＦ－κＢシグナル伝達の増加に寄与する［１２８、１２９］。さらに、ＭＭにおいて同様に構成的ＮＦ－κＢシグナル伝達をもたらす他のあまり一般的でない遺伝子異常が特定されている。これらには、それぞれ、カノニカルおよびノンカノニカルＮＦ－κＢシグナル伝達の増加をもたらす、ＮＦＫＢ１遺伝子（ｐ１０５）の高発現およびＮＦＫＢ２遺伝子（ｐ１００）内の異常が含まれていた［１２７～１２９］。

【０１８９】

遺伝子異常は、ＭＭにおける高いＮＦ－κＢ活性の一部を説明することができるが、この疾患におけるＮＦ－κＢシグナル伝達の大きな割合は、骨髄微小環境内の相互作用の結果として生じる可能性が高い［１２９］。ＮＦ－κＢ活性化のための１つのこのような機序は、ＣＤ４０－ＣＤ４０Ｌ相互作用を介するものである［１３０、１３１］。ＣＤ４０は、通常、正常な形質細胞上で発現されない細胞表面マーカーであるが、ＭＭの初期段階で増加することが示されている［１３２］。さらに、ＣＤ４０とＣＤ４０Ｌとの相互作用を遮断することにより、ＮＦ－κＢ活性化が減少する［１２７］。これは、ＩＬ－６および血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）分泌の阻害をもたらし、これにより、ＭＭ細胞の成長停止および細胞死がもたらされる［１３３］。さらに、ＭＭ腫瘍微小環境に見られる骨髄間質細胞（ＢＭＳＣ）が、骨髄ニッチ内の悪性形質細胞の増殖、生存および薬剤耐性を支持するのに役立つ高レベルのＮＦ－κＢ活性化を発現することも見出されている［１３４］

。ＭＭ細胞のＢＭＳＣへの接着が、ＮＦ－κＢ依存性サイトカイン転写ならびにＴＮＦα、ＩＬ－６、ＶＥＧＦ、ＲＡＮＫＬおよびＢＡＦＦの分泌を誘導して、ＭＭ細胞のＮＦ－κＢ活性化を通して、ＭＭ細胞の生存および成長を促進する［１３５、１３６］。

【０１９０】

参考文献

[57] Duran CL, Lee DW, Jung JU, Ravi S, Pogue CB, Toussaint LG, Bayless KJ, Sitcheran R. NIK regulates MT1-MMP activity and promotes glioma cell invasion independently of the canonical NF-κB pathway. Oncogenesis. 2016 Jun 6;5(6):e231.

[58] Cherry E, Lee D, Jung J, Sitcheran R. Non-canonical nf-kb signaling drives the aggressive invasiveness of glioblastoma Neuro-oncology 2014 16 (Suppl 5), v2.

[59] Lessard L, Begin LR, Gleave ME, Mes-Masson AM, Saad F. Nuclear localisation of nuclear factor-kappaB transcription factors in prostatecancer: an immunohistochemical study. Br J Cancer. 2005 Oct 31;93(9):1019-23.

[60] Lessard L, Saad F, Le Page C, Diallo JS, Peant B, Delvoye N, Mes-Masson AM. NF-kappaB2 processing and p52 nuclear accumulation after androgenic stimulation of LNCaP prostate cancer cells. Cell Signal. 2007 May;19(5):1093-100.

[61] Doppler H, Liou GY, Storz P.Downregulation of TRAF2 mediates NIK-induced pancreatic cancer cell proliferation and tumorigenicity. PLoS One. 2013;8(1):e53676.

[61] Thu YM, Richmond A. NF-κB inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2010Aug;21(4):213-26.

[62] Nishina T, Yamaguchi N, Gohda J, Semba K, Inoue J. NIK is involved in constitutive activation of the alternative NF-kappaB pathway and proliferation of pancreatic cancer cells. Biochem Biophys Res Commun. 2009 Oct 9;388(1):96-101.

[63] Chandler NM, Canete JJ, Callery MP. Increased expression of NF-kappa B subunits in human pancreatic cancer cells. J Surg Res. 2004 May 1;118(1):9-14

[64] Ishikawa H, Akedo I, Suzuki T, Narahara H, Otani T. Adverse effects of sulindacused for prevention of colorectal cancer. J Natl Cancer Inst. 1997 Sep 17;89(18):1381.

[65] Lua J, Qayyum, T., Edwards, J. and Roseweir, A. K. The prognostic role of the non-canonical NF-kappa B pathway in renal cell carcinoma patients. Urologia Internationalis. 2018: accepted.

[66] Jamieson S, Fuller PJ. Characterization of the inhibitor of kappaB kinase (IKK) complex in granulosa cell tumors of the ovary and granulosa cell tumor-derived cell lines. Horm Cancer. 2013 Oct: 4:277-92.

[67] Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-kappa B Signaling in Health and Disease. Trends Mol Med. 2016 May: 22:414-29.

[68] Qin H, Zhou J, Zhou P, Xu J, Tang Z, Ma H, Guo F. Prognosticsignificance of RelB overexpression in non-small cell lung cancer patients. Thorac Cancer. 2016Jul;7(4):415-21

[69] Shen M, Duan X, Zhou P, Zhou W, Wu X, Xu S, Chen Y, Tao Z. Lymphotoxinβ receptor activation promotes bladder cancer in a nuclear factor-κB-dependent manner. Mol Med Rep. 2015Feb;11(2):783-90.

[70] Sovak MA, Bellas RE, Kim DW, Zanieski GJ, Rogers AE, Traish AM, Sonenshein GE. Aberrant nuclear factor-kappaB/Rel expression and the pathogenesis of breast cancer. J Clin Invest. 1997 Dec 15;100(12):2952-60.
[71] Bennett L, Quinn J, McCall P, Mallon EA, Horgan PG, McMillan DC, Paul A, Edwards J. High IKKα expression is associated with reduced time to recurrence and cancer specific survival in oestrogen receptor (ER)-positive breastcancer. Int J Cancer. 2017 Apr 1;140(7):1633-1644.
[72] Cao Y, Bonizzi G, Seagroves TN, Greten FR, Johnson R, Schmidt EV, Karin M. IKKalpha provides an essential link between RANK signaling and cyclin D1 expression during mammary gland development. Cell. 2001 Dec 14;107(6):763-75.
[73] Yang Z, Wang XL, Bai R, Liu WY, Li X, Liu M, Tang H. miR-23a promotes IKKα expression but suppresses ST7L expression to contribute to the malignancy of epithelial ovarian cancer cells. Br J Cancer. 2016 Sep 6;115(6):731-40.
[74] Connelly L, Robinson-Benion C, Chont M, Saint-Jean L, Li H, Polosukhin VV, Blackwell TS, Yull FE. A transgenic model reveals important roles for the NF-kappa B alternative pathway (p100/p52) in mammary development and links to tumorigenesis. J Biol Chem. 2007Mar 30;282(13):10028-35.
[75] Karin M, Bonnizi G, Cao Y. NF-kB: a factor that provides a link between stress, inflammation and cancer. European Journal of Cancer. 2002 Nov: 38:S116.
[76] Karin M, Cao YX, Greten FR, Li ZW. NF-kappa B in cancer: From innocent bystander to major culprit. Nature Reviews Cancer. 2002 Apr: 2: 301-10.
[77] Karin M, Lin A. NF-kappa B at the crossroads of life and death. Nat Immunol. 2002 Mar: 3:221-7.
[78] Cogswell PC, Guttridge DC, Funkhouser WK, Baldwin AS, Jr. Selective activation of NF-kappa B subunits in human breast cancer: potential roles for NF-kappa B2/p52 and for Bcl-3. Oncogene. 2000 Feb 24: 19:1123-31.
[79] Dan HC, Antonia RJ, Baldwin AS. PI3K/Akt promotes feedforward mTORC2 activation through IKK alpha. Oncotarget. 2016 Apr 19: 7:21064-75.
[80] Espinosa L, Margalef P, Bigas A. Non-conventional functions for NF-kappa B members: the dark side of NF-kappa B. Oncogene. 2015 Apr 30: 34:2279-87.
[81] Rizzo P, Miao H, D'Souza G, Osipo C, Song LL, Yun J, Zhao H, Mascarenhas J, Wyatt D, Antico G, Hao L, Yao K, Rajan P, Hicks C, Siziopikou K, Selvaggi S, Bashir A, Bhandari D, Marchese A, Lendahl U, Qin JZ, Tonetti DA, Albain K, Nickoloff BJ, Miele L.Cross-talk between notch and the estrogen receptor in breast cancer suggests novel therapeutic approaches. Cancer Res. 2008 Jul 1;68(13):5226-35.
[82] Hao L, Rizzo P, Osipo C, Pannuti A, Wyatt D, Cheung LW, Sonenshein G, Osborne BA, Miele L. Notch-1 activates estrogen receptor-alpha-dependent transcription via IKKalpha in breast cancer cells. Oncogene. 2010 Jan 14;29(2):201-13.
[83] Roseweir AK, Bennett L, Dickson A, Cheng K, Quintayo MA, Bayani J, McMillan DC, Horgan PG, van de Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Kieback DG, Markopoulos C, Dirix LY, Rea DW, Mallon EA, Bartlett JMS,

Edwards J.Predictive Biomarkers for Endocrine Therapy: Retrospective Study in Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) Trial. J Natl Cancer Inst. 2018 Jun 1;110(6):616-627.
[84] Merga YJ, O'Hara A, Burkitt MD, Duckworth CA, Probert CS, Campbell BJ, Pritchard DM.Importance of the alternative NF-κB activation pathway in inflammation-associated gastrointestinal carcinogenesis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2016Jun 1;310(11):G1081-90.
[85] STRAP Promotes Stemness of Human Colorectal Cancer via Epigenetic Regulation of the NOTCH Pathway. Jin L, Vu T, Yuan G, Datta PK. Cancer Res. 2017 Oct 15;77(20):5464-5478.
[86] Leopizzi M, Cocchiola R, Milanetti E, Raimondo D, Politi L, Giordano C, Scandurra R, Scotto d'Abusco A.IKKα inibition by a glucosamine derivative enhances Maspin expression in osteosarcoma cell line. Chem Biol Interact. 2017 Jan 25;262:19-28.
[87] Cheng KKW, Bennett L, Edwards J. Identification of a novel biomarker of IKK alpha-dependent NF-kappa B signalling in oestrogen receptor (ER)-positive breast cancer. Scot Med J. 2016 Nov: 61:Np55.
[88] Luo JL, Tan W, Ricono JM, Korchynskyi O, Zhang M, Gonias SL, Cheresh DA, Karin M.Nuclear cytokine-activated IKKalpha controls prostate cancer metastasis by repressing Maspin. Nature. 2007 Apr 5;446(7136):690-4.
[89] Ammirante M, De Laurenzi V, Graziano V, Turco MC, Rosati A. BAG3 is required for IKKα nuclear translocation and emergence of castration resistant prostate cancer. Cell Death Dis. 2011 Mar 31;2:e139.
[90] Rizel L, Safieh C, Shalev SA, Mezer E, Jabaly-Habib H, Ben-Neriah Z, Chervinsky E, Briscoe D, Ben-Yosef T.Novel mutations of MYO7A and USH1G in Israeli Arab families with Usher syndrome type 1. Mol Vis. 2011;17:3548-55.
[91] Ben-Neriah Y, Karin M. Inflammation meets cancer, with NF-kappa B as the matchmaker. Nat Immunol. 2011 Aug: 12:715-23.
[92] Karin M, Greten FR. NF kappa B: Linking inflammation and immunity to cancer development and progression. Nature Reviews Immunology. 2005 Oct: 5:749-59
[93] Sepulveda A, Soriano H, Espino A.Gastrointestinal tractinvolvement in Klippel-Trenaunay syndrome. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018 Jul;3(7):518.
[94] Jia J, Shi Y, Yan B, Xiao D, Lai W, Pan Y, Jiang Y, Chen L, Mao C, Zhou J, Xi S, Cao Y, Liu S, Tao Y. LGR5 expression is controled by IKKα in basal cell carcinoma through activating STAT3 signaling pathway. Oncotarget. 2016 May 10;7(19):27280-94.
[95] Manna S, Singha B, Phyo SA, Gatla HR, Chang TP, Sanacora S, Ramaswami S, Vancurova I.Proteasome inhibition by bortezomib increases IL-8 expression in androgen-independent prostate cancer cells: the role of IKKα. J Immunol. 2013 Sep 1;191(5):2837-46.
[96] Kong S, Dong H, Song J, Thiruppathi M, Prabhakar BS, Qiu Q, Lin Z, Chini E, Zhang B, Fang D.Deleted in Breast Cancer 1 Suppresses B Cell Activation through RelB and Is Regulated by IKKα Phosphorylation. J Immunol. 2015 Oct 15;195(8):3685-93.
[97] Qu LL, He L, Zhao X, Xu W. Downregulation of miR-518a-3p activates the NIK-dependent NF-kappa B pathway in colorectal cancer. Int J M

ol Med. 2015 May: 35:1266-72.
[98] Frelin C, Imbert V, Griessinger E, Peyron AC, Rochet N, Philip P, D ageville C, Sirvent A, Hummelsberger M, Berard E, Dreano M, Sirvent N, Peyron JF. Targeting NF-kappaB activation via pharmacologic inhibition of IKK2-induced apoptosis of human acute myeloid leukemia cells. Bloo d. 2005 Jan 15;105(2):804-11
[99] Hehner SP, Hofmann TG, Droge W, Schmitz ML. The antiinflammato ry sesquiterpene lactone parthenolide inhibits NF-kappa B by targeting the I kappa B kinase complex. J Immunol. 1999Nov 15;163(10):5617-23
[100] Hideshima T, Chauhan D, Kiziltepe T, Ikeda H, Okawa Y, Podar K, Raje N, Protopopov A, Munshi NC, Richardson PG, Carrasco RD, Anderso n KC. Biologic sequelae of I{kappa}B kinase (IKK) inhibition in multiple myeloma: therapeutic implications. Blood. 2009 May 21;113(21):5228-36.
[101] Coope HJ, Atkinson PG, Huhse B, Belich M, Janzen J, Holman MJ, Klaus GG, Johnston LH, Ley SC. CD40 regulates the processing of NF-ka ppaB2 p100to p52. EMBO J. 2002 Oct 15;21(20):5375-85.
[102] Kayagaki N, Yan M, Seshasayee D, Wang H, Lee W, French DM, Gre wal IS, Cochran AG, Gordon NC, Yin J, Starovasnik MA, Dixit VM. BAFF/ BLyS receptor 3 binds the B cell survival factor BAFFligand through a d iscrete surface loop and promotes processing of NF-kappaB2. Immunity. 2002 Oct;17(4):515-24
[103] Novack DV, Yin L, Hagen-Stapleton A, Schreiber RD, Goeddel DV, Ross FP, Teitelbaum SL.The IkappaB function of NF-kappaB2 p100contr ols stimulated osteoclastogenesis. J Exp Med. 2003Sep 1;198(5):771-81
[104] Sun S.C. The non-canonical NF-κB pathway. Immunol. Rev. 2012; 246:125-140.
[105] Scarfo L, Ferreri AJ, Ghia P. Chronic lymphocytic leukaemia. Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 104:169-82.
[106] Cuni S., Perez-Aciego P., Perez-Chacon G., Vargas J.A., Sanchez A. , Martin-Saavedra F.M., Ballester S., Garcia-Marco J., Jorda J., Durantez A. A sustained activation of PI3K/NF-κB pathway is critical for the sur vival of chronic lymphocytic leukemia B cells. Leukemia. 2004; 18:139 1-1400.
[107] Hewamana S, Alghazal S, Lin TT, Clement M, Jenkins C, Guzman M L, Jordan CT, Neelakantan S, Crooks PA, Burnett AK, Pratt G, Fegan C, R owntree C, Brennan P, Pepper C. The NF-kappaB subunit Rel A is associ ated with in vitro survival and clinical disease progression in chronic l ymphocytic leukemia and represents a promising therapeutic target. Bl ood. 2008 May 1;111(9):4681-9.
[108] Mansouri L, Sutton LA, Ljungstrom V, Bondza S, Arngarden L, Bho i S, Larsson J, Cortese D, Kalushkova A, Plevova K, Young E, Gunnarsson R, Falk-Sorqvist E, Lonn P, Muggen AF, Yan XJ, Sander B, Enblad G, Sme dby KE, Juliusson G, Belessi C, Rung J, Chiorazzi N, Strefford JC, Lange rak AW, Pospisilova S, Davi F, Hellstrom M, Jernberg-Wiklund H, Ghia P , Soderberg O, Stamatopoulos K, Nilsson M, Rosenquist R.Functional los s of IκBε leads to NF-κB deregulation in aggressive chronic lymphocy tic leukemia. J Exp Med. 2015 Jun 1;212(6):833-43
[109] Fabbri G, Rasi S, Rossi D, Trifonov V, Khiabanian H, Ma J, Grunn A, Fangazio M, Capello D, Monti S, Cresta S, Gargiulo E, Forconi F, Guar ini A, Arcaini L, Paulli M, Laurenti L, Larocca LM, Marasca R, Gattei V,

Oscier D, Bertoni F, Mullighan CG, Foa R, Pasqualucci L, Rabadan R, Dalla-Favera R, Gaidano G. Analysis of the chronic lymphocytic leukemia coding genome: role of NOTCH1 mutational activation. J Exp Med. 2011 Jul 4;208(7):1389-401.
[110] Rosati E, Sabatini R, Rampino G, Tabilio A, Di Ianni M, Fettucciari K, Bartoli A, Coaccioli S, Screpanti I, Marconi P. Constitutively activated Notchsignaling is involved in survival and apoptosis resistance of B-CLL cells. Blood. 2009 Jan 22;113(4):856-65
[111] Baliakas P, Hadzidimitriou A, Sutton LA, Rossi D, Minga E, Villamor N, Larrayoz M, Kminkova J, Agathangelidis A, Davis Z, Tausch E, Stalika E, Kantorova B, Mansouri L, Scarfo L, Cortese D, Navrkalova V, Rose-Zerilli MJ, Smedby KE, Juliusson G, Anagnostopoulos A, Makris AM, Navarro A, Delgado J, Oscier D, Belessi C, Stilgenbauer S, Ghia P, Pospisilova S, Gaidano G, Campo E, Strefford JC, Stamatopoulos K, Rosenquist R. Recurrent mutations refine prognosis in chronic lymphocytic leukemia. European Research Initiative on CLL (ERIC). Leukemia. 2015 Feb;29(2):329-36
[112] Chiaretti S, Marinelli M, Del Giudice I, Bonina S, Piciocchi A, Messina M, Vignetti M, Rossi D, Di Maio V, Mauro FR, Guarini A, Gaidano G, Foa R. NOTCH1, SF3B1, BIRC3 and TP53 mutations in patients with chronic lymphocytic leukemia undergoing first-line treatment: correlation with biological parameters and response to treatment. Leuk Lymphoma. 2014 Dec;55(12):2785-92
[113] Dejardin E. Biochem Pharmacol. The alternative NF-kappaB pathway from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. 2006;72(9):1161-79.
[114] Rossi D1, Rasi S, Fabbri G, Spina V, Fangazio M, Forconi F, Marasca R, Laurenti L, Bruscaggin A, Cerri M, Monti S, Cresta S, Fama R, De Paoli L, Bulian P, Gattei V, Guarini A, Deaglio S, Capello D, Rabadan R, Pasqualucci L, Dalla-Favera R, Foa R, Gaidano G. Mutations of NOTCH1 are an independent predictor of survival in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2012 Jan 12;119(2):521-9.
[115] Puente XS, Pinyol M, Quesada V, Conde L, Ordonez GR, Villamor N, Escaramis G, Jares P, Bea S, Gonzalez-Diaz M, Bassaganyas L, Baumann T, Juan M, Lopez-Guerra M, Colomer D, Tubio JM, Lopez C, Navarro A, Tornador C, Aymerich M, Rozman M, Hernandez JM, Puente DA, Freije JM, Velasco G, Gutierrez-Fernandez A, Costa D, Carrio A, Guijarro S, Enjuanes A, Hernandez L, Yague J, Nicolas P, Romeo-Casabona CM, Himmelbauer H, Castillo E, Dohm JC, de Sanjose S, Piris MA, de Alava E, San Miguel J, Royo R, Gelpi JL, Torrents D, Orozco M, Pisano DG, Valencia A, Guigo R, Bayes M, Heath S, Gut M, Klatt P, Marshall J, Raine K, Stebbings LA, Futreal PA, Stratton MR, Campbell PJ, Gut I, Lopez-Guillermo A, Estivill X, Montserrat E, Lopez-Otin C, Campo E. Whole-genome sequencing identifies recurrent mutations in chronic lymphocytic leukaemia. Nature. 2011 Jun 5;475(7354):101-5.
[116] Herishanu Y, Perez-Galan P, Liu D, Biancotto A, Pittaluga S, Vire B, Gibellini F, Njuguna N, Lee E, Stennett L, Raghavachari N, Liu P, McCoy JP, Raffeld M, Stetler-Stevenson M, Yuan C, Sherry R, Arthur DC, Maric I, White T, Marti GE, Munson P, Wilson WH, Wiestner A.The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF-kappaB ac

tivation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2011Jan 13;117(2):563-74.
[117] Rosen A., Murray F., Evaldsson C., Rosenquist R. Antigens in chronic lymphocytic leukemia-Implications for cell origin and leukemogenesis. Semin. Cancer Biol. 2010; 20:400-409.
[118] Wodarz D, Garg N, Komarova NL, Benjamini O, Keating MJ, Wierda WG, Kantarjian H, James D, O'Brien S, Burger JA. Kinetics of CLL cells in tissues and blood during therapy with the BTK inhibitor ibrutinib. Blood. 2014 Jun 26;123(26):4132-5.
[119] Lucas PC, Kuffa P, Gu S, Kohrt D, Kim DS, Siu K, Jin X, Swenson J, McAllister-Lucas LM.A dual role for the API2 moiety in API2-MALT1-dependent NF-kappaB activation: heterotypic oligomerization and TRAF2 recruitment. Oncogene. 2007Aug 16;26(38):5643-54.
[120] Rosebeck S, Madden L, Jin X, Gu S, Apel IJ, Appert A, Hamoudi RA, Noels H, Sagaert X, Van Loo P, Baens M, Du MQ, Lucas PC, McAllister-Lucas LM. Cleavage of NIK by the API2-MALT1 fusion oncoprotein leads to noncanonical NF-kappaB activation. Science. 2011 Jan 28;331(6016):468-72.
[121] Spina V, Rossi D. NF-κB deregulation in splenic marginal zone lymphoma. Semin. Cancer Biol. 2016; 39:61-67.
[122] Thu YM, Richmond A. NF-κB inducing kinase: a key regulator in the immune system and in cancer. Cytokine Growth Factor Rev. 2010; 21(4):213-26.
[123] Davis RE, Brown KD, Siebenlist U, Staudt LM. Constitutive nuclear factor κB activity is required for survival of activated B cell-like diffuse large B cell lymphoma cells. J. Exp. Med. 2001; 194:1861-1874.
[124] Lenz G, Davis RE, Ngo VN, Lam L, George TC, Wright GW, Dave SS, Zhao H, Xu W, Rosenwald A, Ott G, Muller-Hermelink HK, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Chan WC, Staudt LM. Oncogenic CARD11 mutations in human diffuse large B cell lymphoma. Science. 2008 Mar 21;319(5870):1676-9.
[125] Ngo VN, Young RM, Schmitz R, Jhavar S, Xiao W, Lim KH, Kohlhammer H, Xu W, Yang Y, Zhao H, Shaffer AL, Romesser P, Wright G, Powell J, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Ott G, Gascoyne RD, Connors JM, Rimsza LM, Campo E, Jaffe ES, Delabie J, Smeland EB, Fisher RI, Braziel RM, Tubbs RR, Cook JR, Weisenburger DD, Chan WC, Staudt LM. Oncogenically active MYD88 mutations in human lymphoma. Nature. 2011 Feb 3;470(7332):115-9.
[126] Zhang B, Calado DP, Wang Z, Frohler S, Kochert K, Qian Y, Koralov SB, Schmidt-Supprian M, Sasaki Y, Unitt C, Rodig S, Chen W, Dalla-Favera R, Alt FW, Pasqualucci L, Rajewsky K. An oncogenic role for alternative NF-κB signaling in DLBCL revealed upon deregulated BCL6 expression. Cell Rep. 2015May 5;11(5):715-26.
[127] Annunziata CM, Davis RE, Demchenko Y, Bellamy W, Gabrea A, Zhan F, Lenz G, Hanamura I, Wright G, Xiao W, Dave S, Hurt EM, Tan B, Zhao H, Stephens O, Santra M, Williams DR, Dang L, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr, Kuehl WM, Staudt LM. Frequent engagement of the classical and alternative NF-kappaB pathways by diverse genetic abnormalities in multiple myeloma. Cancer Cell. 2007;12(2):115-30.
[128] Keats JJ, Fonseca R, Chesi M, Schop R, Baker A, Chng WJ, Van Wi

er S, Tiedemann R, Shi CX, Sebag M, Braggio E, Henry T, Zhu YX, Fogle H, Price-Troska T, Ahmann G, Mancini C, Brents LA, Kumar S, Greipp P, Dispenzieri A, Bryant B, Mulligan G, Bruhn L, Barrett M, Valdez R, Trent J, Stewart AK, Carpten J, Bergsagel PL. Promiscuous mutations activate the noncanonical NF-kappaB pathway in multiple myeloma. Cancer Cell. 2007;12(2):131-44.
[129] Demchenko YN, Glebov OK, Zingone A, Keats JJ, Bergsagel PL, Kuehl WM. Classical and/or alternative NF-kappaB pathway activation in multiple myeloma. Blood. 2010;115(17):3541-52.
[130] Coope HJ1, Atkinson PG, Huhse B, Belich M, Janzen J, Holman MJ, Klaus GG, Johnston LH, Ley SC. CD40 regulates the processing of NF-kappaB2 p100 to p52. EMBO J. 2002; 21(20):5375-85.
[131] Hauer J, Puschner S, Ramakrishnan P, Simon U, Bongers M, Federle C, Engelmann H. TNF receptor (TNFR)-associated factor (TRAF) 3 serves as an inhibitor of TRAF2/5-mediated activation of the noncanonical NF-kappaB pathway by TRAF-binding TNFRs. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(8):2874-9.
[132] Perez-Andres M1, Almeida J, Martin-Ayuso M, De Las Heras N, Moro MJ, Martin-Nunez G, Galende J, Cuello R, Abuin I, Moreno I, Dominguez M, Hernandez J, Mateo G, San Miguel JF, Orfao A. Soluble and membrane levels of molecules involved in the interaction between clonal plasma cells and the immunological microenvironment in multiple myeloma and their association with the characteristics of the disease. Int J Cancer. 2009; 124(2):367-75.
[133] Richardson P, Schlossman R, Jagannath S, Alsina M, Desikan R, Blood E, Weller E, Mitsiades C, Hideshima T, Davies F, Doss D, Freeman A, Bosch J, Patin J, Knight R, Zeldis J, Dalton W, Anderson K. Thalidomide for patients with relapsed multiple myeloma after high-dose chemotherapy and stem cell transplantation: results of an open-label multicenter phase 2 study of efficacy, toxicity, and biological activity. Mayo Clin Proc. 2004; 79(7):875-82.
[134] McMillin DW, Negri JM, Mitsiades CS. The role of tumour-stromal interactions in modifying drug response: challenges and opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2013; 12(3):217-28.
[135] Chauhan D, Uchiyama H, Akbarali Y, Urashima M, Yamamoto K, Libermann TA, Anderson KC. Multiple myeloma cell adhesion-induced interleukin-6 expression in bone marrow stromal cells involves activation of NF-kappa B. Blood. 1996; 87(3):1104-12.
[136] Bommert K, Bargou RC, Stuhmer T. Signalling and survival pathways in multiple myeloma. Eur J Cancer. 2006; 42(11):1574-80.

【０１９１】

よって、本発明のさらなる態様によると、インビトロまたはインビボでＩＫＫα活性を阻害する方法であって、細胞を有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物と接触させるステップを含む方法が提供される。

【０１９２】

本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置を必要とする患者において、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。

【０１９３】
本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置を必要とする患者において増殖性障害を処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。
【０１９４】
本発明のさらなる態様によると、がんの処置を必要とする患者においてがんを処置する方法であって、治療有効量の本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物を前記患者に投与するステップを含む方法が提供される。
【０１９５】
本発明のさらなる態様によると、治療に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。
【０１９６】
本発明のさらなる態様によると、医薬として使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。
【０１９７】
本発明のさらなる態様によると、増殖性障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または本明細書に定義される医薬組成物が提供される。
【０１９８】
本発明のさらなる態様によると、がんの処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物、または医薬組成物が提供される。特定の実施形態では、がんがヒトのがんである。
【０１９９】
本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性の阻害に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。
【０２００】
本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害の処置に使用するための、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。
【０２０１】
本発明のさらなる態様によると、増殖性障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。
【０２０２】
本発明のさらなる態様によると、がんを処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。
【０２０３】
本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性を阻害するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。
【０２０４】
本発明のさらなる態様によると、ＩＫＫα活性が関与する疾患または障害を処置するための医薬の製造における、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【０２０５】
本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物を調製する方法が提供される。
【０２０６】
本発明のさらなる態様によると、本明細書に定義される化合物を調製する方法によって得ることができるか、または得られたか、または直接得られた化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物が提供される。
【０２０７】
本発明のさらなる態様によると、本明細書に示される合成方法のいずれか１つに使用するのに適した本明細書に定義される新規な中間体が提供される。
【０２０８】
「増殖性障害」、「増殖性状態」および「増殖性疾患」という用語は、本明細書において互換的に使用され、インビトロまたはインビボにかかわらず、新生物または過形成成長などの望ましくない過剰または異常細胞の不必要なまたは制御されていない細胞増殖に関する。
【０２０９】
本発明の上記に概説された態様では、増殖性障害は、適切にはがんであり、がんは、適切にはヒトのがんである。特に、本発明の化合物は、ミスマッチ修復阻害が有益である任意のがんの処置に有用であろう。任意の適切ながん（例えば腺様嚢胞癌、副腎腫瘍、アミロイドーシス、肛門がん、虫垂がん、星細胞腫、毛細血管拡張性運動失調症、ベックウィズ・ヴィーデマン症候群、胆管がん（胆管癌）、バート・ホッグ・デュベ症候群、膀胱がん、骨がん、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳がん、カーニー複合、中枢神経系腫瘍、子宮頸がん、結腸直腸がん、カウデン症候群、頭蓋咽頭腫、線維形成性乳児神経節膠腫、上衣腫、食道がん、ユーイング肉腫、眼がん、眼瞼がん、家族性大腸腺腫症、家族性ＧＩＳＴ、家族性悪性黒色腫、家族性非ＶＨＬ淡明細胞型腎細胞癌、家族性膵がん、胆嚢がん、消化管間質腫瘍－ＧＩＳＴ、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患、頭頸部がん、遺伝性乳がん卵巣がん、遺伝性びまん性胃がん、遺伝性平滑筋腫症および腎細胞がん、遺伝性混合ポリポーシス症候群、遺伝性膵炎、遺伝性乳頭状腎細胞癌、若年性ポリポーシス症候群、腎がん、涙腺腫瘍、喉頭および下咽頭がん、白血病（急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、有毛細胞白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性Ｔ細胞リンパ性白血病、好酸球性白血病）、リー・フラウメニ症候群、肝臓がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん）、リンパ腫（ホジキン、非ホジキン）、リンチ症候群、肥満細胞症、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性内分泌腫瘍症１型および２型、多発性骨髄腫、ＭＵＴＹＨ（またはＭＹＨ）関連ポリポーシス、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、鼻副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍（例えば、消化管、肺または膵臓の）、神経線維腫症１型および２型、母斑基底細胞癌症候群、口腔・中咽頭がん、骨肉腫、卵巣／卵管／腹膜がん、膵がん、副甲状腺がん、陰茎がん、ポイツ・ジェガース症候群、褐色細胞腫、傍神経節腫、下垂体腫瘍、胸膜肺芽腫、前立腺がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺がん、肉腫（例えば、カポジまたは軟部組織）、皮膚がん、小腸がん、胃がん、精巣がん、胸腺腫および胸腺癌、甲状腺がん、結節性硬化症、子宮がん、膣がん、フォンヒッペル・リンドウ症候群、外陰がん、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、ウェルナー症候群、ウィルムス腫瘍ならびに色素性乾皮症）が標的化され得る。特に興味深いがんとしては、リンパ腫（びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）および血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）を含む）、白血病（急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）および慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を含む）などの血液がん、多発性骨髄腫、乳がん、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸がん、子宮内膜がん、胃食道がん、神経内分泌がん、骨肉腫、前立腺がん、膵がん、小腸がん、膀胱がん、直腸がん、胆管癌、ＣＮＳがん、甲状腺がん、頭頸部がん、食道がん、および卵巣がんが挙げられる。

【０２１０】
ＩＫＫα阻害が有益であると予想される特定のがんとしては、進行前立腺がん、多発性骨髄腫、膵がん、結腸直腸がん（特に転移性結腸直腸がん）および乳がん（特にトリプルネガティブ乳がん）が挙げられる。
【０２１１】
前立腺がんは、ＩＫＫα阻害剤の潜在的な治療標的として特に興味深い。いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、前立腺がんにおいて、ＩＫＫαの有効な標的化は、アンドロゲン駆動性ＡＲ（アンドロゲン受容体）活性とアンドロゲン非依存性ＡＲ活性を同時に阻害することによって、アンドロゲン遮断療法（ＡＤＴ）の化学療法応答を増強し得る。ＩＫＫα阻害はまた、炎症性微小環境シグナル伝達を抑制し、隣接する間質および浸潤単球からの腫瘍促進刺激を排除し得る。したがって、ＩＫＫα阻害剤は、疾患経過を変化させ、ＡＲ標的療法に対する感受性を回復／延長し、生存率を改善する可能性を有する。さらに、ホルモン感受性デノボ転移性疾患におけるそれらの使用は、従来の治療の利益期間を有意に延長し、去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）の全発生率を低下させ得る。結果として、ＩＫＫα阻害剤は、
・標準治療の処置に失敗したＣＲＰＣ患者の最終治療
・ＣＲＰＣの出現を予防する／ＡＤＴに対する感受性を延長するためのＡＤＴとの併用療法
・ＡＤＴに対する感受性を回復する／化学療法に対する耐性発達を低減するためのＣＲＰＣ患者における併用療法
・ＣＲＰＣの出現を予防するための単剤療法
などの臨床シナリオにおいて用途を見出し得る。
【０２１２】
投与経路
本発明の化合物またはこれらの化合物を含む医薬組成物は、全身的、末梢的、または局所的（すなわち、所望の作用部位）にかかわらず、任意の都合の良い投与経路によって対象に投与され得る。
【０２１３】
投与経路としては、それだけに限らないが、経口（例えば、摂取によるもの）；頬側；舌下；経皮（例えば、パッチ、ギプス等によるものを含む）；経粘膜（例えば、パッチ、ギプス等によるものを含む）；鼻腔内（例えば、鼻スプレーによるもの）；眼内（例えば、点眼剤によるもの）；肺（例えば、例えば、エアロゾルを介した、例えば、口または鼻を通した吸入または吹送療法によるもの）；直腸（例えば、坐剤または浣腸によるもの）；膣（例えば、ペッサリーによるもの）；非経口（例えば、腫瘍内、皮下、皮内、筋肉内、静脈内、動脈内、心臓内、鞘内、髄腔内、嚢内、被膜下、眼窩内、腹腔内、気管内、表皮下、関節内、くも膜下、および胸骨内を含む注射によるもの；デポーまたはリザーバーの植込みによるもの、例えば、皮下または筋肉内）が挙げられる。
【０２１４】
併用療法
本発明の化合物は、単独療法として投与されてもよく、または本発明の化合物に加えて、従来の手術もしくは放射線療法もしくは化学療法もしくは標的剤を伴ってもよい。このような化学療法剤または標的剤は、
（ｉ）それだけに限らないが、アルキル化剤（例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、テモゾロミドおよびニトロソウレア）；代謝拮抗薬（例えば、ゲムシタビンならびに葉酸代謝拮抗薬、例えば５－フルオロウラシルおよびテガフールなどのフルオロピリミジン、ラルチトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ならびにヒドロキシ尿素）；抗腫瘍抗生物質（例えば、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン－Ｃ、ダクチノマイシンおよびミトラマイシンなどのアントラサイクリン）；抗有糸

分裂薬（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビノレルビンなどのビンカアルカロイドならびにタキソールおよびタキソテールなどのタキソイド、ならびにポロキナーゼ阻害剤）；およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシドおよびテニポシドなどのエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカンならびにカンプトテシン）などの腫瘍内科で使用される、抗増殖／抗新生物薬およびその組合せ；

（ｉｉ）それだけに限らないが、抗エストロゲン薬（例えば、タモキシフェン、フルベストラント、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェン（ｉｏｄｏｘｙｆｅｎｅ））、抗アンドロゲン薬（例えば、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミドおよび酢酸シプロテロン）、ＬＨＲＨアンタゴニストまたはＬＨＲＨアゴニスト（例えば、ゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン）、プロゲストーゲン（例えば、酢酸メゲストロール）およびコルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾンおよびプレドニゾロン）を含むステロイドホルモン、アロマターゼ阻害薬（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタンとして）ならびにフィナステリドなどの５α－還元酵素の阻害薬などの細胞増殖抑制薬；

（ｉｉｉ）それだけに限らないが、ｃ－Ｓｒｃキナーゼファミリー阻害剤４－（６－クロロ－２，３－メチレンジオキシアニリノ）－７－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］－テトラヒドロピラン－４－イルオキシキナゾリン（ＡＺＤ０５３０；国際公開第０１／９４３４１号）、Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－｛６－［４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル］－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ｝チアゾール－５－カルボキサミド（ダサチニブ、ＢＭＳ－３５４８２５；Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２００４、４７、６６５８～６６６１）、ボスチニブ（ＳＫＩ－６０６）、およびマリマスタットなどのメタロプロテイナーゼ阻害剤、ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤またはヘパラナーゼに対する抗体などの抗浸潤薬；

（ｉｖ）それだけに限らないが、成長因子抗体および成長因子受容体抗体（例えば、抗ｅｒｂＢ２抗体トラスツズマブ［Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（商標）］、抗ＥＧＦＲ抗体パニツムマブ、抗ｅｒｂＢ１抗体セツキシマブ［Ｅｒｂｉｔｕｘ、Ｃ２２５］およびＳｔｅｒｎら（Ｃｒｉｔｉｃａｌ ｒｅｖｉｅｗｓ ｉｎ ｏｎｃｏｌｏｇｙ／ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ、２００５、第５４巻、１１～２９頁）によって開示される任意の成長因子または成長因子受容体抗体などの成長因子機能の阻害剤；このような阻害剤には、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば上皮成長因子ファミリーの阻害剤（例えば、Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン－４－アミン（ゲフィチニブ、ＺＤ１８３９）、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（エルロチニブ、ＯＳＩ－７７４）および６－アクリルアミド－Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－（３－モルホリノプロポキシ）－キナゾリン－４－アミン（ＣＩ１０３３）などのＥＧＦＲファミリーチロシンキナーゼ阻害剤、ラパチニブなどのｅｒｂＢ２チロシンキナーゼ阻害剤）；肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤；インスリン成長因子ファミリーの阻害剤；イマチニブおよび／またはニロチニブ（ＡＭＮ１０７）などの血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤；セリン／トレオニンキナーゼの阻害剤（例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、例えばソラフェニブ（ＢＡＹ４３－９００６）、チピファルニブ（Ｒ１１５７７７）およびロナファルニブ（ＳＣＨ６６３３６）などのＲａｓ／Ｒａｆシグナル伝達阻害剤）、ＭＥＫおよび／またはＡＫＴキナーゼを通した細胞シグナル伝達の阻害剤、ｃ－ｋｉｔ阻害剤、ａｂｌキナーゼ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、Ｐｌｔ３キナーゼ阻害剤、ＣＳＦ－１Ｒキナーゼ阻害剤、ＩＧＦ受容体（インスリン様成長因子）キナーゼ阻害剤；オーロラキナーゼ阻害剤ならびにＣＤＫ２および／またはＣＤＫ４阻害剤などのサイクリン依存性キナーゼ阻害剤も含まれる；

（ｖ）それだけに限らないが、血管内皮増殖因子の効果を阻害するもの、例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））ならびに例えば、バンデタニブ（ＺＤ６４７４）、バタラニブ（ＰＴＫ７８７）、スニチニブ（ＳＵ１１２４８）

、アキシチニブ（ＡＧ－０１３７３６）およびパゾパニブ（ＧＷ７８６０３４）などのＶＥＧＦ受容体チロシンキナーゼ阻害剤などの抗血管新生剤；
（ｖｉ）それだけに限らないが、コンブレタスタチンＡ４ならびに国際公開第９９／０２１６６号、国際公開第００／４０５２９号、国際公開第００／４１６６９号、国際公開第０１／９２２２４号、国際公開第０２／０４４３４号および国際公開第０２／０８２１３号に開示される化合物などの血管損傷剤；
（ｖｉｉ）エンドセリン受容体アンタゴニスト、例えばジボテンタン（ＺＤ４０５４）またはアトラセンタン；
（ｖｉｉｉ）それだけに限らないが、ＩＳＩＳ２５０３、抗ｒａｓアンチセンスなどの、上に列挙される標的に向けられたものなどのアンチセンス療法；
（ｉｘ）患者の腫瘍細胞の免疫原性を増加させるおよび／または細胞媒介性抗腫瘍応答を促進するための、例えば、がんワクチン、抗体、ウイルス（腫瘍溶解性ウイルス）および小分子または細胞療法アプローチを含む、免疫療法アプローチ。このような療法としては、それだけに限らないが、ＯＸ４０アゴニスト、ｃＧＡＳ－ＳＴＩＮＧアゴニスト、Ａ２ａ受容体アンタゴニスト、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、ＴＬＲ７／８アゴニスト、ＩＤＯ阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、ＢＴＫ阻害剤およびブロモドメイン阻害剤；がん抗原の微生物ベクターによる形質導入、抗原提示細胞へのがん抗原の直接導入、がん抗原に特異的な免疫細胞（例えば、ＣＡＲ－Ｔ）による処置、免疫系が腫瘍細胞を認識することを可能にする抗体、抗体断片および抗体薬物コンジュゲートによる処置が挙げられ得る
のカテゴリーのうちの１つまたは複数を含み得る。

【０２１５】
本発明の化合物は、前立腺がん、特に去勢抵抗性前立腺がん（ＣＲＰＣ）を処置するために使用されるアンドロゲン遮断療法（ＡＤＴ）および標準化学療法と組み合わせて特に有用であると予想される。

【０２１６】
このようなコンジョイント処置は、処置の個別の成分を同時、順次、または別々に投与することによって達成され得る。このような組合せ製品は、本明細書に前記の投与量範囲内の本発明の化合物と、その承認された投与量範囲内の他の薬学的に活性な薬剤とを使用する。

【０２１７】
本発明のこの態様によると、本明細書に定義される本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、抗腫瘍剤とを含む、がん（例えば、固形腫瘍を伴うがん）の処置に使用するための組合せが提供される。

【０２１８】
本発明のこの態様によると、本明細書に定義される本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、本明細書の上記に列挙される抗腫瘍剤のいずれか１つとを含む、がん（例えば、固形腫瘍を伴うがん）などの増殖性状態の処置に使用するための組合せが提供される。

【０２１９】
本発明のさらなる態様では、任意選択的に本明細書の上記に列挙されるものから選択される別の抗腫瘍剤と組み合わせてがんの処置に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【０２２０】
本発明のさらなる態様では、任意選択的に本明細書の上記に列挙されるものから選択されるチロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせてがんの処置に使用するための、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物が提供される。

【０２２１】
本明細書において、「組合せ」という用語が使用される場合、これは、同時、別個、または逐次投与を指すことを理解すべきである。本発明の一態様では、「組合せ」は同時投与を指す。本発明の別の態様では、「組合せ」は別個投与を指す。本発明のさらなる態様

では、「組合せ」は逐次投与を指す。投与が逐次または別個である場合、第２の成分の投与における遅延は、組合せの有益な効果を失うようなものであるべきでない。

【０２２２】

本発明のさらなる態様によると、本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を、抗腫瘍剤（任意選択的に本明細書の上記に列挙されるものから選択される）と組み合わせて、薬学的に許容される希釈剤または担体と合わせて含む医薬組成物が提供される。

【実施例】

【０２２３】

実験セクション

一般的方法。特に明記しない限り、市販の材料をさらに精製することなく使用した。空気または水分感受性反応は、窒素雰囲気下で行った。無水溶媒はＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから入手した。フラッシュクロマトグラフィーは、標準的な技術[1]（Ａｃｒｏｓ、６０Å、３５～７０μｍ）下でシリカゲルを使用して、またはＢｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４自動クロマトグラフィーシステム（ＳＮＡＰ　ＫＰ－Ｓｉｌ、６０Å、４０～６３μｍカートリッジ；検出波長：２５４ｎｍ；モニタリング：２８０ｎｍ）を使用して実施した。ＮＭＲスペクトル（^{1}Ｈおよび^{13}Ｃ）は、ＪＥＯＬ　ＥＣＸ－４００（４００ＭＨｚ）；Ｂｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ３／ＤＰＸ４００（４００ＭＨｚ）またはＢｒｕｋｅｒ　Ａｖａｎｃｅ／ＤＰＸ５００（５００ＭＨｚ）機器のいずれかで記録した。化学シフト（δ）は、内部溶媒標準と比較した百万分率（ｐｐｍ）で引用される。カップリング定数（Ｊ）はヘルツで記録される。低分解能質量分析は、直接注入によってＴｈｅｒｍｏＦｉｎｎｉｇａｎ　ＬＣＱ　Ｄｕｏで行い、高分解能質量分析は、Ｅｘａｃｔｉｖｅ（ｔｈｅｒｍｏ　ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）ＬＣＭＳ質量分析計で行った。逆相ＨＰＬＣ精製は、セミ分取（５０×２１．２ｍｍ）Ｌｕｎａ　５μ　Ｃ１８カラム（以下の勾配を使用した各溶媒中０．１％ＴＦＡを含むアセトニトリル／水勾配で溶出する）を使用して、Ｗａｔｅｒｓ　１５２５バイナリーＨＰＬＣポンプ、Ｗａｔｅｒｓ　７１７オートサンプラー、Ｗａｔｅｒｓ　２４８７デュアルλ吸光度検出器（２５４ｎｍ）を含むＷａｔｅｒｓ　ＨＰＬＣシステムで行った。

【０２２４】

【表１】

時間(分)	流量(ml/分)	%水 0.1% TFA	%アセトニトリル 0.1% TFA
0	6	90	10
25	6	50	50
30	6	30	70
35	6	90	10
40	0	90	10

マイクロ波反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｎｉｔｉａｔｏｒ－８　Ｍｉｃｒｏｗａｖｅ合成装置（２．４５ＧＨｚで運転）を使用して行った。薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）は、アルミニウム裏打ちSiO_2プレート（Ｍｅｒｃｋ、シリカゲル６０、F_{254}）で行って、スポットは、紫外線（２５４ｎｍ）を使用して、または過マンガン酸カリウムによる染色によって可視化した。特に明記しない限り、全ての試験した化合物は、ＬＣ－ＭＳおよび分析ＨＰＬＣによって純度９５％以上であると決定された。

【０２２５】

一般的手順

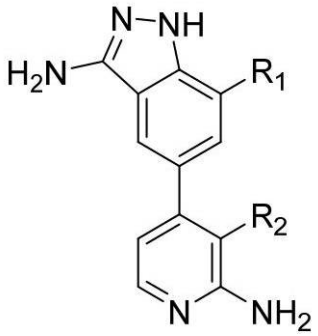
使用した全ての市販の試薬および溶媒は、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｆｌｕｏｒｏ

ｃｈｅｍ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ａｃｒｏｓ、Ａｌｆａ Ａｅｓａｒ、Ａｐｏｌｌｏ ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃおよびＡｄｖａｎｄ ＣｈｅｍＢｌｏｃｋｓから入手し、さらに精製することなく使用した。空気または水分感受性反応は、アルゴンまたは窒素雰囲気下で行った。
マイクロ波反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ Ｉｎｉｔｉａｔｏｒシステムを使用して行った。
フラッシュクロマトグラフィーは、シリカ固定相（Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、６０Å、３５～７０ミクロン；検出波長：２５４ｎｍ；モニタリング：２８０ｎｍ）を使用して、Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ４自動クロマトグラフィーシステムを使用して実施し、使用した移動相はテキストに詳述される。
逆相ＨＰＬＣ精製は、０．１％ＴＦＡを含むアセトニトリル／水勾配で溶出して、セミ分取（５０×２１．２ｍｍ）Ｌｕｎａ ５μｍ Ｃ１８カラムを使用して、４０℃；流量：６ｍｌ／分；検出波長：２５４ｎｍで、Ｓｈｉｍａｄｚｕ Ｐｒｏｍｉｎａｎｃｅ ＨＰＬＣで行った。
ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ３／ＤＰＸ４００（４００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ ＤＲＸ５００（５００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ４００（４００ＭＨｚ）、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶ５００ＨＤ（５００ＭＨｚ）またはＢｒｕｋｅｒ ＡＶ６００（６００ＭＨｚ）機器のいずれかで記録し、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ Ｌａｂｓ（ＡＣＤ／ｌａｂｓ）ＮＭＲプロセッサー１２．００またはＭｅｓｔＲｅＮｏｖａ １０．０ソフトウェアを使用して分析した。化学シフト（δ）は、内部溶媒標準（テトラメチルシラン）と比較した百万分率（ｐｐｍ）およびヘルツ（Ｈｚ）のカップリング定数（Ｊ）で記録する。分裂パターンは、一重項（ｓ）、ブロードな一重項（ｂｒ．ｓ）、二重項（ｄ）、二重項の二重項（ｄｄ）、三重項（ｔ）、四重項（ｑ）および多重項（ｍ）として示した。
ＬＣＭＳは、ＥＳＩ／ＡＰＣＩモードで、Ａｇｉｌｅｎｔ ６１００シリーズの四重極型質量分析計を備えたＡｇｉｌｅｎｔ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ １２２０シリーズＬＣシステムで行った。分離は、Ａｇｉｌｅｎｔ Ｅｃｌｉｐｓｅ Ｃ１８ ４．６×５０ｍｍカラム；流量：１ｍｌ／分；検出：２５４ｎｍ；試料体積：１０μｌ；移動相：アセトニトリル／５ｍＭ酢酸アンモニウム：水／５ｍＭ酢酸アンモニウム；５％、１．４８分；５～１００％、８分；１００％、１３．５分；１００～５％、１６．５分；１８分で達成した。ＨＲＭＳは、Ｅｘａｃｔｉｖｅ（Ｔｈｅｒｍｏ ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）またはＬＴＱ ｏｒｂｉｔｒａｐ（Ｔｈｅｒｏｍｏ ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で行った。

【０２２６】

セクション１ － 式：

【化１４】



の化合物

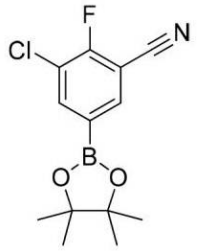
【０２２７】

［実施例１］

３－クロロ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリル

【０２２８】

【化１５】

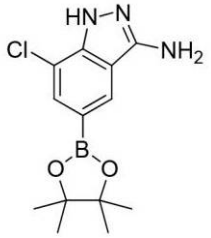


予め調製したｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルに溶解した［Ｉｒ（ＯＭｅ）ｃｏｄ］$_2$（１０４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ［Ｉｒ］）、ビスピナコラトジボラン（２６４４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）および４，４’－ジｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（８４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）の触媒溶液２５ｍＬから７．２ｍＬを採取し、これを１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに加えた。これに３－クロロ－２－フルオロベンゾニトリル（９３４ｍｇ、６ｍｍｏｌ）を加え、溶液をマイクロ波条件下９０℃に９０分間加熱した。溶液をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：メタノール１０：１を使用してセライトに通して濾過し、更には精製せずに使用した。

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）－７－クロロ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール

【０２２９】

【化１６】



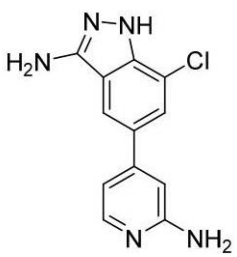
３－クロロ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリルの粗製混合物をエタノール（２０ｍＬ）に希釈し、これにヒドラジン水和物（５０～６０％、１．４６ｍＬ、３０ｍｍｏｌ）を加え、溶液を９０℃で２８時間撹拌した。水（７５ｍＬ）を加え、得られた沈殿物を濾過した。固体を水（２０×１０ｍＬ）および石油エーテル６０～８０℃（１０×１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で乾燥して、茶褐色固体を得た（６７８ｍｇ、２ステップで３９％）。

^{1}Ｈ（ＤＭＳＯ-ｄ$_6$，４００ ＭＨｚ）δ １.３０（ｓ，１２ Ｈ），５.６９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７.４６（ｓ，１Ｈ），８.１７（ｓ，１Ｈ），１２.０２（ｂｒ ｓ，１Ｈ）；^{13}Ｃ（ＤＭＳＯ-ｄ$_6$，１００ ＭＨｚ）δ ２５.１５（４Ｃ），８４.０３（２Ｃ），１１４.２７，１１６.７０，１１８.５１，１２８.１０，１３０.６１，１４０.３８，１５１.１２；ＬＲ-ＭＳ ＥＳＩ ２９４.１３（１００％），２９６.０７（３２.６％）.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２３０】

【化１７】



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）－

７－クロロ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（１７６．１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモピリジン（８６．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。エタノール（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら９０℃にした後、K_3PO_4（O_2－フリー、１Ｍ、０．７５ｍＬ）を加えた。撹拌を２４時間続けた。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％、６ＣＶ；０～２％、１ＣＶ；２％、３ＣＶ；２～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色固体として得た（４２ｍｇ、３２％）。

^1H (DMSO-d_6, 400 MHz) δ 5.65 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.4 & 1.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H),12.01 (br s, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 104.62, 109.89, 114.66, 116.36, 117.67, 123.89, 129.11, 138.48, 147.67, 148.35, 150.63, 160.39; LR-MS ESI 260.13 (100%), 262.13 (33.7%). HRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{11}N_5Cl$ requires 260.0697 found 260.0696 (100%) & 262.0665 (32%).

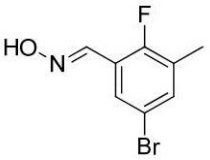
【０２３１】

［実施例２］

（Ｅ）－５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒドオキシム

【０２３２】

【化１８】



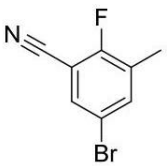
５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒド（２．００ｇ、９．３０ｍｍｏｌ）を、ヒドロキシルアミン塩酸塩（１．２６ｇ、１８．１２ｍｍｏｌ）および５０重量／重量％水酸化ナトリウム溶液６ｍＬと共にエタノール：水（１：２）（１８０ｍＬ）に溶解した。次いで溶液を室温で１時間撹拌した。次いで溶液を濃ＨＣｌでｐＨ７に中和した。次いで溶液をジクロロメタン（１５０ｍＬ）で抽出し、次いで有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムを使用して乾燥した。次いで溶媒を除去して、表題化合物を微細な白色針状物として得た（１．９２ｇ、８．３５ｍｍｏｌ、収率９０％）。

^1H NMR (500 MHz DMSO-d_6): δ 2.23 (s, 3H), 7.52 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.74 (s, 1H). LRMS: For C_8H_7BrFNO requires 231.96 found 231.98 (M+H).

５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンゾニトリル

【０２３３】

【化１９】



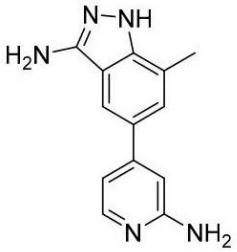
（Ｅ）－５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒドオキシム（１．９０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）を無水酢酸（１０ｍＬ）に溶解し、溶液を１４０℃に３時間加熱した。次いで溶液を冷却し、溶媒を高真空下で除去して、所望の生成物を淡茶褐色針状物として得た（１．５５ｇ、７．３１ｍｍｏｌ、８６％）。

^{1}H NMR (500 MHz DMSO-d_6): δ 2.28 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 7.93 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), LRMS: For C_8H_5BrFN requires 212.96 found 213.97 (M+H).

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２３４】

【化２０】



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．３５２ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－２－フルオロ－３－メチルベンゾニトリル（０．０８５ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（０．０６６ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬのマイクロ波バイアル中ＩＰＡ：水（２：１）（５ｍＬ）に溶解し、溶液をN_2で１５分間脱気した。次いで［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）触媒（０．０４０ｇ）を加え、バイアルを密封した後、マイクロ波中１６０℃に４０分間加熱した。次いでヒドラジン水和物（１ｍＬ）を加え、溶液を１００℃に更に１時間加熱した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た（０．００５４ｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz DMSO-d_6): δ 2.47 (s, 3H), 7.21 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.99 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 12.10 (s, 1H) LRMS: For $C_{13}H_{13}N_5$ requires 239.12 found 240.13 (M+H).

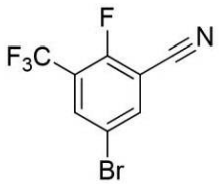
【０２３５】

［実施例３］

５－ブロモ－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル

【０２３６】

【化２１】



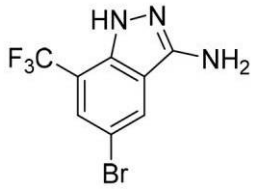
５－ブロモ－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドオキシム（１．５ｇ、５．２５ｍｍｏｌ）を無水酢酸（１０ｍＬ）に溶解し、２つの２～５ｍＬのマイクロ波バイアル間に等量に分け、これを密封し、窒素でパージした。バイアルをマイクロ波照射に１８０℃で２時間供した。得られた溶液を合わせ、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に希釈し、飽和炭酸ナトリウム（１００ｍＬ）で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、均一組成、５％、８ＣＶ）を行って、表題生成物を白色蝋状固体として得た（９２０ｍｇ、６５％）。

(^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 8.40 (dd, J = 6.3 & 2.2 Hz, 1H), 8.64 (dd, J = 5.3 & 2.5 Hz, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 105.00 (d, J = 15.6 Hz), 112.16, 117.70 (d, J = 3.7 Hz), 119.67 (dd, J = 34.1 & 11.1 Hz), 121.43 (d, J = 273.9 Hz), 135.80 (d, J = 3.7 Hz), 141.23, 159.51 (d, J = 265.6 Hz).

５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール

【０２３７】

【化２２】



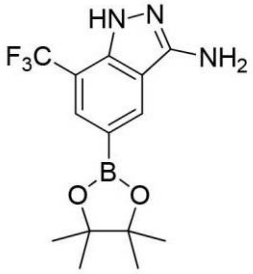
５－ブロモ－２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル（９００ｍｇ、３．３６ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（３７８ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）およびエタノール（４ｍＬ）を、１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、密封し、窒素でパージした。溶液を撹拌しながら９０℃に加熱し、この時点でヒドラジン水和物（０．７３ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を１８時間撹拌し、次いで室温に冷却した。水（１５ｍＬ）を加え、沈殿物を濾過し、水（１０×１０ｍＬ）および石油エーテル（５×１０ｍＬ）で洗浄して、表題生成物を結晶性白色固体として得た（８４０ｍｇ、８９％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.72 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 12.17 (s, 1H); ^{13}C (DMSO-d_6, 125 MHz) δ 107.97, 112.40 (d, J = 34.8 Hz), 118.28, 126.61 (d, J = 4.6 Hz), 128.26 134.98, 149.73.

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）－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール

【０２３８】

【化２３】



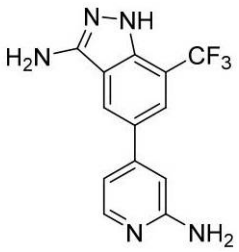
５－ブロモ－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（２８０ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボラン（２８０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、[１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（３６．６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および１，４－ジオキサン（５ｍＬ）を、１０～２０ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。水（０．５ｍＬ）中の酢酸カリウム（２６４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を加え、溶液を１００℃で２４時間撹拌した。得られた溶液をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）に懸濁し、水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：石油エーテル／ＥｔＯＡｃ、３０％、５ＣＶ；３０～７０％、１ＣＶ；７０％、３ＣＶ）を行って、表題生成物を茶褐色固体として得た（１９０ｍｇ、５８％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 1.31 (s, 12H), 5.80 (s, 2H), 7.72 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 12.10 (s, 1H);

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２３９】

【化２４】



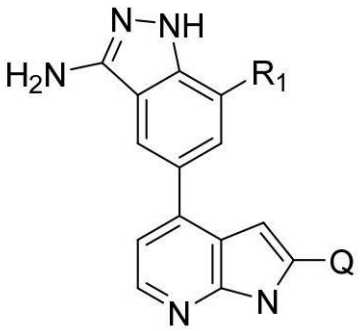
エタノール（O_2－フリー、０．６６ｍＬ）に溶解した２－アミノ－４－クロロピリジン（１２８ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）および５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－７－（トリフルオロメチル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（１２０ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）を、２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。更にエタノール（O_2－フリー、０．８４ｍＬ）を加え、溶液を１００℃に加熱し、この時点でK_3PO_4（１Ｍ、０．７４ｍＬ）を加え、溶液を２４時間撹拌した。溶液を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に懸濁し、水（２×５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％、４ＣＶ；０～２％、３ＣＶ；２％、２ＣＶ；２～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色がかった固体として得た（４７ｍｇ、４４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.77 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.75 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 5.3 & 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.09 (s, 1H); ^{19}F (DMSO-d_6, 376 MHz) δ -60.34; ^{13}C (DMSO-d_6, 100 MHz) δ 105.09, 110.26, 117.43, 119.28 (d, J = 245.8 Hz), 122.72 (d, J = 4.4 Hz), 123.21, 123.88, 125.90, 127.84, 147.87, 149.00, 150.88, 160.97; HRMS (ESI +ve): For $C_{13}H_{11}F_3N_5$requires 294.0961 found 294.0961.

【０２４０】

セクション２　－　式：

【化２５】



の化合物

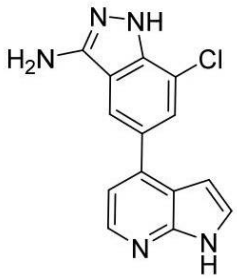
【０２４１】

［実施例４］

７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２４２】

【化２６】



４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．２９１ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（０．５０２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（８ｍｌ）およびリン酸カリウム（１Ｍ溶液４ｍｌ）と共に、２０ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１１８）（０．１１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。
(321 mg, 0.98 mmol, 65 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.57 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.70 (q, J = 1.72 1H), 7.21 (d, J = 5.00, 1H) 7.56 (t, J = 2.76, 1H), 7.84 (d, J = 1.24, 1H), 8.22 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: found: 283.2 (M+1), calculated $C_{14}H_{10}ClN_5$: 284.2.

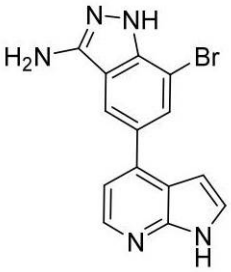
【０２４３】

［実施例５］

７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２４４】

【化２７】



４－ブロモ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（０．２９１ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）を７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．５０２ｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ジオキサン（８ｍｌ）およびリン酸カリウム（１Ｍ溶液４ｍｌ）と共に、２０ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．１１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。
(321 mg, 0.98 mmol, 65 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.57 (s, 1H), 5.69 (s, 2H), 6.70 (q, J = 1.72 1H), 7.21 (d, J = 5.00, 1H) 7.56 (t, J = 2.76, 1H), 7.84 (d, J = 1.24, 1H), 8.22 (d, J = 1.28 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.00 Hz, 1H),

11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: found: 328.17 (M+1), calculated $C_{14}H_{10}BrN_5$: 327.01.

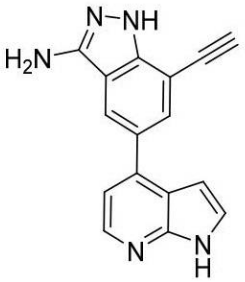
【０２４５】

［実施例６］

７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２４６】

【化２８】



７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２００ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）およびエチニルトリメチルシラン（０．１６９ｍｌ、１．２ｍｍｏｌ）を、トリエチルアミン（２ｍｌ）およびＤＭＦ（２ｍｌ）を含む密封可能なバイアルに加え、溶液をN_2で１０分間脱気した。［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）触媒（０．０６４ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．０１７ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密封し、６０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

(64 mg, 0.23 mmol, 38 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.69 (q, J = 1.48 1H), 7.20 (d, J = 4.76, 1H) 7.55 (t, J = 3.28, 1H), 7.75 (d, J = 1.48, 1H), 8.25 (m, 2H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: found: 274.2 (M+1), calculated $C_{14}H_{10}BrN_5$: 273.1.

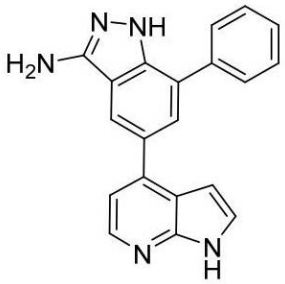
【０２４７】

［実施例７］

７－フェニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２４８】

【化２９】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例４）（５７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）、フェニルボロン酸（４９ｍｇ、１．２当量、２当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（６．５ｍｇ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（１．２ｍＬ）中混合物を入れ、アルゴン下で

撹拌した後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（０．６ｍＬ、３当量）を加えた。反応物を穏やかなアルゴン流下５０℃に１０分間、次いで１１０℃に１７時間加熱し、この間最初のオレンジ色溶液は懸濁液になった。次いで撹拌した反応混合物を室温に冷却し、水（１５ｍＬ）でゆっくり希釈し、濾過した。濾過した固体を水（３×５ｍＬ）およびヘキサン（３×５ｍＬ）で洗浄して、粗生成物を得た（６３ｍｇ）。フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中８０～１００％ＡｃＯＥｔ）により精製して、表題化合物をベージュ色固体として得た（１９ｍｇ）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.60 (s, 2H), 6.76 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.47 (m, 1H), 7.49 - 7.58 (m, 3H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.81 (m, 2H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 11.71 (s, 1H), 11.74 (s, 1H).

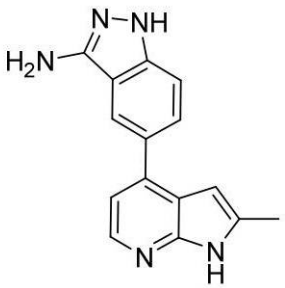
【０２４９】

［実施例８］

５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２５０】

【化３０】



４－クロロ－２－メチル－７－アザインドール（０．０５８ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．８７ｍｌ、０．８７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１１ｇ、０．０１７５ｍｍｏｌ）のエタノール／水（１：１）１．５ｍｌ中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０～９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（３５ｍｇ、３８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.63 (s, 3 H) 5.53 (s, 2 H) 6.37 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.62 (dd, J=8.79,1.76 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{15}H_{14}N_5$($M+H^+$) 264.1249 found= 264.1253 ($M+H^+$)

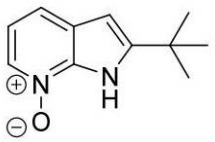
【０２５１】

［実施例９］

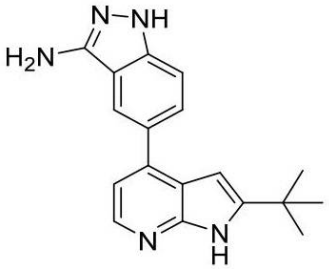
２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－７－オキシド－７－アザインドール

【０２５２】

【化３１】

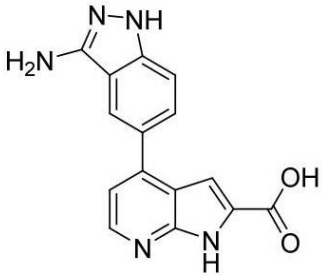


２－ｔｅｒｔ－ブチルアザインドール（０．１ｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．１６ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。次いで、反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（６８．４ｍｇ、６３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.36 (s, 9 H) 6.26 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.01 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.25 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.93, 32.67, 97.14, 116.54, 119.27, 124.58, 130.97, 139.38, 151.47. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 191.1.
２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－７－アザインドール
【０２５３】
【化３２】

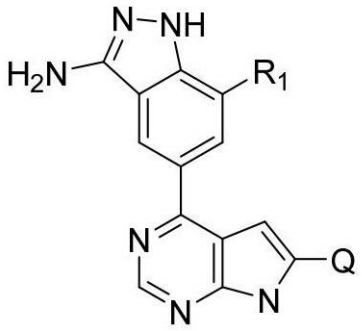


２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－７－アザインドール（０．０５２ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０９６ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４９ｍｌ、０．４９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１２４ｍｍｏｌ）のエタノール１．４ｍｌ中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０～９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（３３．５ｍｇ、４４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 5.52 (s, 2 H) 6.35 (d, J=2.20 Hz, 1 H) 7.10 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.79,1.76 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 30.21, 32.51, 94.00, 110.37, 114.49, 115.12, 118.15, 120.67, 127.23, 128.74, 140.07, 140.93, 141.62, 142.34, 150.40, 150.62. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{18}H_{20}N_5$= 306.1713 found= 306.1710.
【０２５４】
［実施例１０］
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸

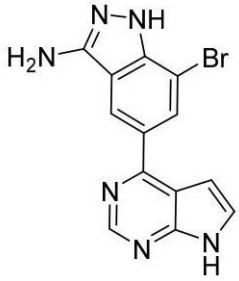
【０２５５】
【化３３】



４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド（実施例２３７）を合成するために反応物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物も黄色固体として得た（０．００９１ｇ、０．０１７５ｍｍｏｌ、２２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 12.45 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{15}H_{12}O_2N_5$(M+H$^+$) = 294.0986; Found: 294.0987
【０２５６】
セクション３　－　式：
【化３４】



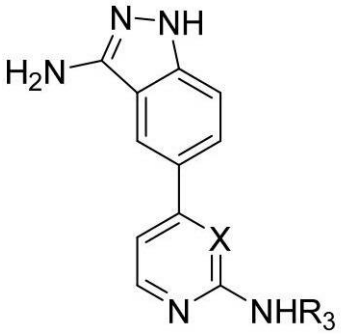
の化合物
【０２５７】
［実施例１１］
７－ブロモ－５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２５８】
【化３５】



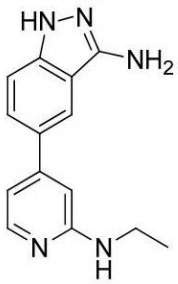
４－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン（０．２００ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４０１ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）

、ジオキサン（６ｍｌ）およびリン酸カリウム（１Ｍ溶液３ｍｌ）と共に、２０ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．１１８ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。
(180 mg, 0.55 mmol, 53 %), δ_H (d_6- DMSO): 5.85 (s, 2H), 7.14 (d, J = 3.5, 1H) 7.67 (d, J = 2.90, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 12.07 (s, 1H), 12.22 (s, 1H). LRMS: found: 329.15 (M+1), calculated $C_{13}H_9BrN_6$: 328.01.

【０２５９】
セクション４　－　式：
【化３６】



の化合物
【０２６０】
［実施例１２］
５－［２－（エチルアミノ）ピリジン－４－イル］－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０２６１】
【化３７】



４－クロロ－Ｎ－エチルピリジン－２－アミン（０．１７９ｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．４４６ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６２ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．６０ｍＬ、５．７１ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に入れ、１６０℃で４０分間照射した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液にヒドラジン水和物（０．３０ｍＬ、５．７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中に入れ、１６５℃で３０分間照射した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃから２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して得られた固体の精製を行った。得られた固体をEt_2Oおよびヘキサンで摩砕し、次いで減圧下で濾過して、表題化合物を淡黄色

固体として得た（０．０７５ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (t, 3H, J = 7.2, 14.4 Hz), 3.29 (q, 2H, J = 10.1 Hz), 5.48 (br s, 2H), 6.45 (t, 1H, J = 5.6, 10.8 Hz), 6.68 (s, 1H), 6.76 (dd, 1H, J = 1.2, 5.2 Hz), 7.30 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.52 (dd, 1H, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.00 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.07 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H). HRMS: For $C_{14}H_{16}N_5$ requires 254.1400 found 254.1407.

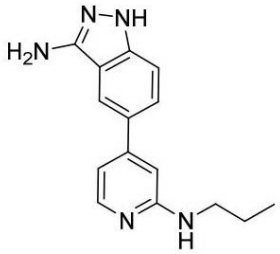
【０２６２】

［実施例１３］

５－（２－（プロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６３】

【化３８】



４－ブロモ－Ｎ－プロピルピリジン－２－アミン（０．０９４ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１２２ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ｔ－ブチルアミン（１３８μＬ、１．３１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２４ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、イソ－プロパノール（２ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の懸濁液を、窒素で脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでＥｔＯＨ（２ｍＬ）に懸濁した。この懸濁液にヒドラジン水和物（５７μＬ、１．１７ｍｍｏｌ）および$NaHCO_3$（０．０３０ｇ）を加えた。得られた懸濁液を８０℃に２日間加熱し、この時点で追加のヒドラジン水和物（２８．５μＬ、２．５当量）およびＥｔＯＨ（１ｍＬ）を加えた。加熱を１．５日間続けた。次いで反応混合物を４０℃に冷却し、水（６ｍＬ）で希釈し、室温で３０分間撹拌し、冷蔵庫中終夜静置した。得られた沈殿物を濾取し、冷H_2O（２×２０ｍＬ）およびＥｔＯＨ／H_2O １：１（２×２０ｍＬ）で洗浄した。水性濾液を合わせ、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を最初の沈殿物と合わせ、シリカゲル上に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＰ４、５０ｇ SiO_4、ＥｔＯＡｃを不純物を除去するため、続いてＥｔＯＡｃ中７％ＭｅＯＨ－１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を薄黄色固体として得た（０．０２８ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ、４５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 1.50 - 1.61 (m, 1H), 3.18 - 3.28 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 6.49 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.75 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H).

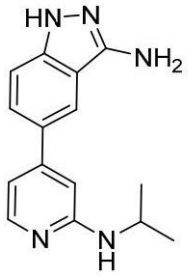
【０２６４】

［実施例１４］

５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６５】

【化３９】



４－ブロモ－Ｎ－イソプロピルピリジン－２－アミン（０．０５０ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１１５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（２：１ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．３４ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中ＥｔＯＡｃ（５０～１００％）を用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.16 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.46 (br s, 2H), 6.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.74 (dd, J = 5.4, 1.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: $C_{15}H_{18}N_5$requires 268.1557, found 268.1553 $(M+H)^+$.

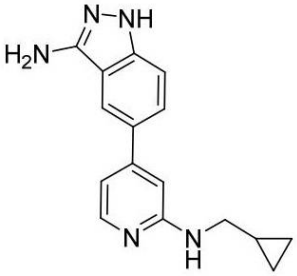
【０２６６】

［実施例１５］

５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６７】

【化４０】



４－ブロモ－Ｎ－（シクロプロピルメチル）ピリジン－２－アミン（０．０２０ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．０４、０．１６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１０ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２０ｍＬ、５．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（０．００４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.22 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 0.44 (d, J =

8.0 Hz, 2H), 1.07 (br s, 1H), 3.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.57 (br s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H).

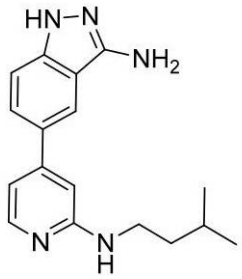
【０２６８】

［実施例１６］

５－（２－（イソペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２６９】

【化４１】



４－ブロモ－Ｎ－イソペンチルピリジン－２－アミン（０．０５ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１１５ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．３４ｍＬ、７．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中ＥｔＯＡｃ（５０～１００％）を用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、０．０４ｍｍｏｌ、１６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 0.91 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 1.64-1.72 (m, 1H), 3.24-3.30 (m, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.3, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: $C_{17}H_{22}N_5$requires 296.1870, found 296.1867 $(M+H)^+$.

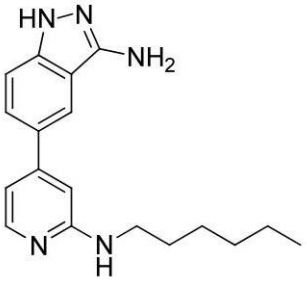
【０２７０】

［実施例１７］

５－（２－（ヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２７１】

【化４２】



４－ブロモ－Ｎ－ヘキシルピリジン－２－アミン（０．０９０ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１４８ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、［

１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２８ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～１００％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をジエチルエーテルで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０６１ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、５６．２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.88 (br s, 3H), 1.30-1.35 (m, 6H), 1.54 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.46 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: For $C_{18}H_{24}N_5$requires 310.2026 found 310.2023.

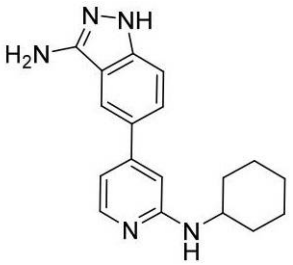
【０２７２】

［実施例１８］

５－（２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２７３】

【化４３】



４－ブロモ－Ｎ－シクロヘキシルピリジン－２－アミン（０．１０８ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１６８ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２９ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２５ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をジエチルエーテルから摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０５９ｇ、０．１９ｍｍｏｌ、４５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16-1.24 (m, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 1H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H), 3.70-3.77 (m, 1H), 5.47 (br s, 1H), 6.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.71 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H).

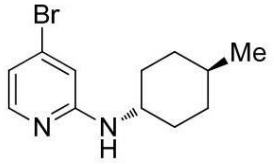
【０２７４】

［実施例１９］

４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン

【０２７５】

【化４４】



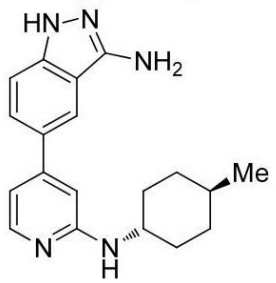
１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．１ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５０ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ）、ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキサンアミン（０．４ｍＬ、２．９８ｍｍｏｌ）を、マイクロ波中１６０℃で３０分間加熱した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～７５／２５ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．２２ｇ、０．８２ｍｍｏｌ、８３．８％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.01 (2H, m), 1.13 (2H, m), 1.34 (1H, m), 1.68 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.91 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 3.58 (1H, m), 6.61 (3H, m), 7.82 (d, J = 5.6 Hz, 1H). HRMS: For $C_{12}H_{18}N_2Br$ requires 269.0648, found 269.0648.

５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２７６】

【化４５】

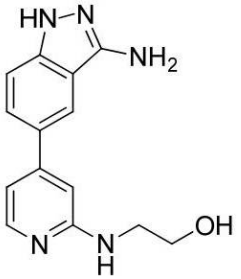


４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン（０．１１８ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．１６９ｇ、０．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２６ｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．２５ｍＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素下５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁し、これにヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加えた後、マイクロ波中１６５℃で３０分間反応させた。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてEt_2Oで摩砕し、濾過して、所望の化合物を灰白色固体として得た（０．１１ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、７８％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (2H, m), 1.18 (2H, m), 1.36 (1H, m), 5.46 (2H, br s), 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.67 (1H, s), 6.71 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04 (1H, s), 11.50 (1H, br s). HRMS: For $C_{19}H_{24}N_5$ requires 322.2024, found 322.2026.

【０２７７】

［実施例２０］
２－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール
【０２７８】
【化４６】



２－（（４－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）エタノール（０．１１７ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．２１８ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３２ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．３０ｍＬ、２．８５ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、６．００ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をEt_2Oで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．１２８ｇ、０．４８ｍｍｏｌ、８８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.41 (q, J = 10.0 Hz, 2H), 3.59 (t, J = 5.6, Hz, 2H), 5.60 (br s, 2H), 6.94 (t, J = 3.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (dd, 1H, J = 1.6, 8.8 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 11.59 (br s, 1H). HRMS: For $C_{14}H_{16}ON_5$ requires 270.1349 found 270.1346.
【０２７９】
［実施例２１］
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール
【０２８０】
【化４７】



３－（（－４－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール（０．１１６ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．２４６ｇ、１．００ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３７ｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．

３８ｍＬ、３．６２ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２５ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をEt_2Oで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０６７６ｇ、０．２３９ｍｍｏｌ、４７．３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79 (qt, 2H, J = 6.4 Hz), 3.45 (q, 2H, J = 6.4 Hz), 3.55 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 7.24 (s, 1H), 7.39 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.67 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.98 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 8.33 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H). HRMS: For $C_{15}H_{18}ON_5$ requires 284.1506 found 284.1504.

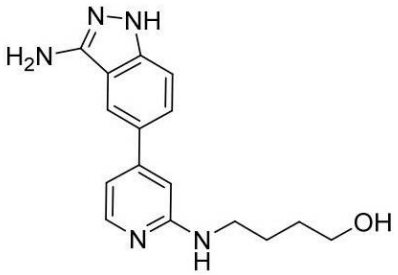
【０２８１】

［実施例２２］

４－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イルアミノ）ブタン－１－オール

【０２８２】

【化４８】



４－（（３－ブロモピリジン－２－イル）アミノ）ブタン－１－オール（０．０９３ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１８７ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４０ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．４ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４５分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．５５ｍＬ、１１．３８ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を淡色固体として得た（０．０７０ｇ、０．２４ｍｍｏｌ、６２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.57 (m, 4H), 3.28 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 4.39 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.45 (br s, 2H), 6.45 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.76 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H).

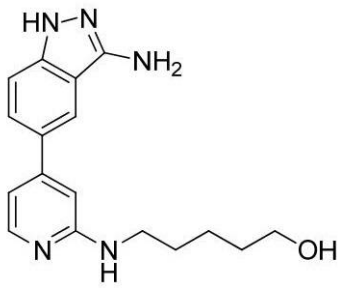
【０２８３】

［実施例２３］

５－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタン－１－オール

【０２８４】

【化４９】



５－［（４－ブロモピリジン－２－イル）アミノ］ペンタン－１－オール（０．１５０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２４０ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４７ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．３ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素下５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁し、これにヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、５．９９ｍｍｏｌ）を加えた後、マイクロ波中１６５℃で３０分間反応させた。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～１５％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびヘキサン（１５０ｍＬ）から再結晶化し、濾過して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．０９９ｇ、０．３２ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.37-1.40 (2H, m), 1.41-1.5 (2H, m), 1.52-1.59 (2H, m), 3.26 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.40 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 5.48 (2H, br s), 6.55 (1H, br s), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H,), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (1H, s), 11.52 (1H, br s). HRMS: For $C_{17}H_{22}ON_5$ requires 312.1813, found 312.1819.

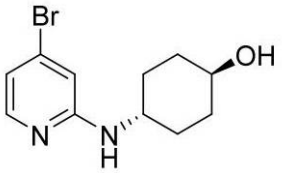
【０２８５】

［実施例２４］

４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン

【０２８６】

【化５０】



４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．５ｍｌ、４．５２ｍｍｏｌ）、（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキサノール（１．２００ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．７ｍｌ、５．０２ｍｍｏｌ）を、ｎ－ブタノール（１５ｍｌ）を含む丸底フラスコに入れ、次いで溶液を１６時間加熱した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）に溶解し、水（２×５０ｍｌ）で抽出した。次いで有機層を乾燥（Mg_2SO_4）し、溶媒を減圧下で除去する。次いで残渣をヘキサン～ヘキサン：酢酸エチル（２：１）を使用するフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た。

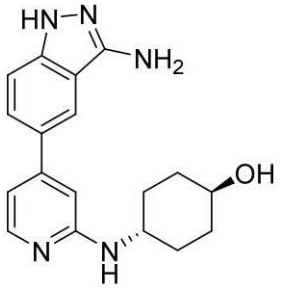
(0.879 g, 3.2 mmol, 72.3 %), δ_H (d_6- DMSO): 1.19 (4H, m), 1.82 (4H, m

), 3.40 (1H, m), 3.57 (1H, m), 4.51 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.58 (2H, m), 6.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.32 (t, J = 5.1 Hz, 1H). δ_C (d_6- DMSO): 30.8, 34.4, 49.0, 68.8, 110.7, 114.2, 131.9, 149.5, 159.7, LRMS: found: 273.00, 275.00 (M+1), calculated $C_{11}H_{15}BrN_2O$: 270.03.

５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２８７】

【化５１】



４－ブロモ－Ｎ－（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）ピリジン－２－アミン（０．１４３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.029 g, 0.09 mmol, 16.9 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.32 (4H, m), 1.88 (4H, m), 3.47 (1H, m), 3.64 (1H, m), 7.15 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.65 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.30 (1H, s), 8.55 (1H, s). HRMS: $C_{18}H_{21}N_5O$ requires 323.1746, found 324.1819 (M+H).

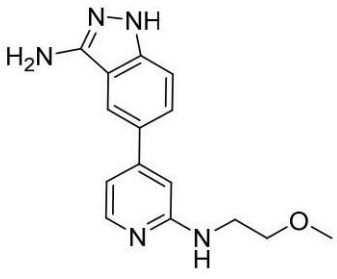
【０２８８】

［実施例２５］

５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２８９】

【化５２】



４－ブロモ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン（０．０４０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．０７５ｇ、０．３０

ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．１５ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を、続いてヒドラジン水和物（０．２ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％メタノール／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をメタノールおよびヘキサンから再結晶化し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０３７ｇ、０．１３ｍｍｏｌ、４９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.28 (s, 3H), 3.48 (br s, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.55 (br s, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.78 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H).

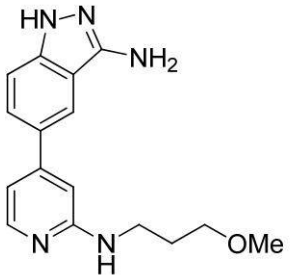
【０２９０】

［実施例２６］

５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２９１】

【化５３】



４－ブロモ－Ｎ－（３－メトキシプロピル）ピリジン－２－アミン（０．０３０ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．０５６ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．１５ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２０ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％メタノール／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をメタノールおよびＥｔＯＡｃから再結晶化し、濾過し、減圧下で乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０２２ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.79 (qt, J =6.6 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 5.45 (br s, 2H), 6.48 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 1.4, 5.4 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 1.6, 8.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H). HRMS: For $C_{16}H_{19}ON_5$ requires 298.1662 found 298.1661.

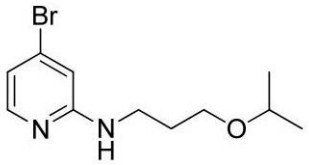
【０２９２】

［実施例２７］

４－ブロモ－Ｎ－［３－（プロパン－２－イルオキシ）プロピル］ピリジン－２－アミン

【０２９３】

【化５４】



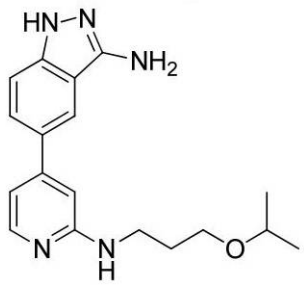
１，４－ジオキサン（２．５ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロピリジン（０．１ｍＬ、０．９８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５５ｍＬ、３．９５ｍｍｏｌ）、３－（プロパン－２－イルオキシ）プロパン－１－アミン（０．６８ｍＬ、４．９０ｍｍｏｌ）を、マイクロ波中１６０℃で３０分間加熱した。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～７５／２５ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．２１ｇ、０．７７ｍｍｏｌ、７９％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.69 (2H, m), 3.24 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.41(t, J = 2.8 Hz, 2H), 3.49 (2H, m), 6.63 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.73 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 5.6 Hz, 1H). LRMS: found: 273.00, 274.93 (M+1), calculated $C_{11}H_{17}BrN_2O$: 272.05.

５－（２－（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０２９４】

【化５５】



４－ブロモ－Ｎ－［３－（プロパン－２－イルオキシ）プロピル］ピリジン－２－アミン（０．１９６ｇ、０．７２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２８０ｇ、１．１４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．３８ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を窒素下５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１６０℃で４０分間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。反応混合物をＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）に懸濁し、これにヒドラジン水和物（０．３８ｍＬ、７．６０ｍｍｏｌ）を加えた後、マイクロ波中１６５℃で３０分間反応させた。室温に冷却した時点で、反応混合物を減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～５０／５０ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＭｅＯＨ（１５ｍＬ）およびヘキサン（１５０ｍＬ）から再結晶化し、濾過して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．１１４ｇ、０．３５ｍｍｏｌ、４８．７％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 1.77 (qt, J = 6.5 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.53 (qt, J = 6.1 Hz, 1H), 5.50 (1H, br s), 6.81 (1H, s), 6.89 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12 (1H, s). 11.56 (1H, br s).

HRMS: For $C_{18}H_{24}ON_5$requires 326.1977, found 326.1975.

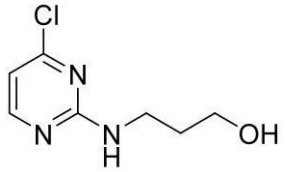
【０２９５】

［実施例２８］

３－（（４－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２９６】

【化５６】



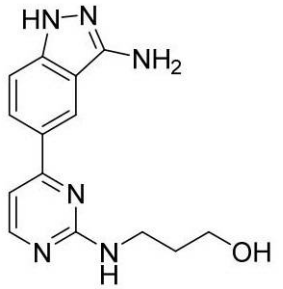
２，４－ジクロロピリミジン（２ｇ、１３．４２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（１．５ｍｌ、２１．２１ｍｍｏｌ）を、ジクロロメタン（３０ｍｌ）と共に丸底フラスコに入れた。次いで３－アミノプロパン－１－オール（２．５ｍｌ、３３．５０ｍｍｏｌ）を滴下添加し、溶液を室温で終夜撹拌した。次いで水（２０ｍｌ）を加え、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをフラッシュクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～５０／５０ヘキサン／ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（Ｉ）および（ＩＩ）を得た。

(0.562 g, 3.00 mmol, 22 %), δ_H (d_6- DMSO): 1.65 (q, J = 6.5 Hz, 2H), 3.28 (2H, m), 3.44 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.43 (1H, s), 6.61 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (1H, s). LRMS: found: 188.00 (M+1), calculated $C_7H_{10}ClN_3O$: 187.05

３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２９７】

【化５７】



３－（（４－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール（０．１０３ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(32 mg, 0.1 mmol, 20.8 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.77 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.53 (4H, m), 4.48 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.39 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.06 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.35 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.73 (1H, s). HRMS: $C_{14}H$

$_{16}N_6O$ requires 284.1386, found 285.1458 $(M+H)^+$

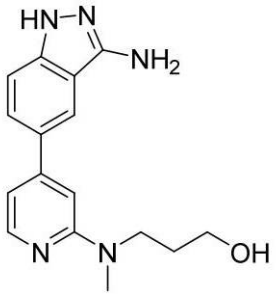
【０２９８】

［実施例２９］

３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール

【０２９９】

【化５８】



３－（（４－ブロモピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール（０．０２７ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．０５４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．１２ｍＬ、１．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４５分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．１６ｍＬ、３．３０ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．００８ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２４％）。

^{1}H NMR - (500 MHz, DMSO-d_6): 1.72 (m, 2H), 3.06 (m, 3H), 3.44 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 1.5, 5.5 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.5, 8.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H). HRMS: $C_{16}H_{19}ON_5$ requires 297.1590, found 298.1662 $(M+H)^+$

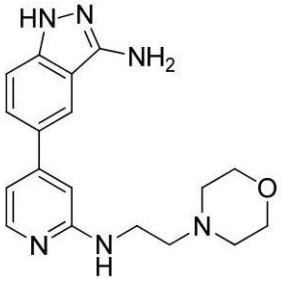
【０３００】

［実施例３０］

５－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３０１】

【化５９】



４－ブロモ－Ｎ－（２－モルホリノエチル）ピリジン－２－アミン（０．１００ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１５１ｇ、０．６

１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２１ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．２０ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４．５ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．３ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をEt_2Oで摩砕し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０３７９ｇ、０．１１ｍｍｏｌ、３２．１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.40-2.44 (m, 4H), 3.41 (q, J = 6.4, 12.4 Hz, 2H), 3.59 (m, 4H), 5.48 (br s, 2H), 6.35 (t, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 1.2, 5.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.52 (br s, 1H). HRMS: For $C_{18}H_{23}ON_6$requires 339.1928 found 339.1927

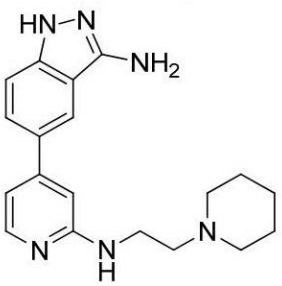
【０３０２】

［実施例３１］

５－（２－（（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３０３】

【化６０】

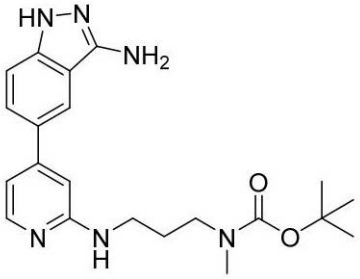


４－ブロモ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ピリジン－２－アミン（０．１１０ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．１５５ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．１５ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＨ（４ｍＬ）を続いてヒドラジン水和物（０．２ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１６５℃で３０分間照射した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ～２０％メタノール／ＥｔＯＡｃ）を使用して精製した。得られた固体をメタノールおよびヘキサンから再結晶化し、濾過し、乾燥して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、０．００３ｍｍｏｌ、８．７％）。

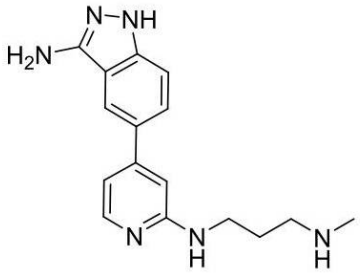
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.39-1.40 (m, 2H), 150-1.53 (m, 4H), 2.39-2.47 (m, 4H), 3.38 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 5.47 (br s, 2H), 6.29 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.2, 11.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.51 (br s, 1H). HRMS: For $C_{19}H_{24}N_6$requires 337.2135 found 337.2133.

【０３０４】

［実施例３２］
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）フェニルアミノ）プロピル（メチル）カルバメート
【０３０５】
【化６１】



ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ブロモフェニルアミノ）プロピル（メチル）カルバメート（０．１０５ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（０．１５０ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４０ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。ｔ－ブチルアミン（０．３２ｍＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６０℃で４５分間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＥｔＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、窒素で脱気した。ヒドラジン水和物（０．４４ｍＬ、９．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物をマイクロ波中１６５℃で３０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中５０％ＥｔＯＡｃ～ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨを用いるシリカゲル）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０３２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ、２６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.37 (br s, 9H), 1.75 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 3.26 (m, 4H), 5.45 (br s, 2H), 6.45 (br s, 1H), 6.69 (s, 1H), 6.78 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 11.50 (br s, 1H). HRMS: $C_{21}H_{28}O_2N_5$requires 396.2274, found 397.2347 (M+H)
N^1－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－N^3－メチルプロパン－１，３－ジアミン
【０３０６】
【化６２】



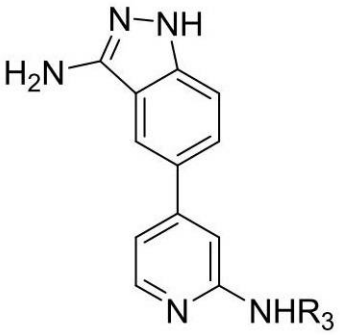
ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）フェニルアミノ）プロピル（メチル）カルバメート（０．０２ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（０．１ｍＬ）中混合物に、０℃でＴＦＡ（０．１ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で１時間次いで室温で１時間撹拌した。２Ｍ　ＮａＯＨ（０．７ｍＬ）を加え、更に１０分間撹拌を続けた。反応物を抽出し、ジクロロメタンで洗浄した。
(1 mL x 2^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 1.91 (tt, J = 7.2 Hz, 2H), 2.60 (

t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.01 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 7.19 (br s, 2H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz), 7.70 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H),8.48 br s, 1H), 11.80 (br s, 1H).

【０３０７】

セクション５　－　式：

【化６３】



の化合物

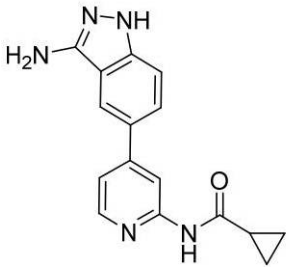
【０３０８】

［実施例３３］

Ｎ－［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］シクロプロパンカルボキサミド

【０３０９】

【化６４】



Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（０．１３３ｇ、０．６７８ｍｍｏｌ）、３－シアノ－４－フルオロフェニルボロン酸（０．２０５ｇ、０．７９１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４３ｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）のＩＰＡ／H_2O（３：１．５ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。次いでｔ－ブチルアミン（０．６０ｍＬ、５．７１ｍｍｏｌ）を加え、窒素を使用して脱気した。反応物をマイクロ波中に置き、１６０℃で４０分間照射した。反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、減圧下で濃縮し、この残渣にエタノール（５ｍＬ）およびヒドラジン水和物（０．２５ｍＬ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中に置き、１６５℃で３０分間照射した。一般的実験セクションに記載した通りにＨＰＬＣを使用して精製を行った。９分でピークを集めた（０．０１２２９ｇ、０．０４ｍｍｏｌ、６．２％）。

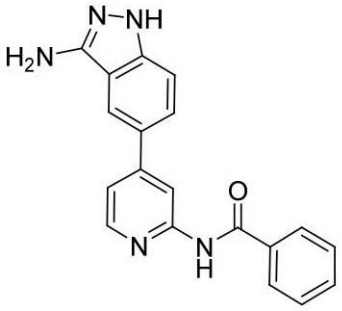
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.83-0.86 (m, 4H), 2.04-2.07 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H). LRMS: found: 294.13 (M+1), calculated $C_{16}H_{15}N_5O$: 293.13

【０３１０】

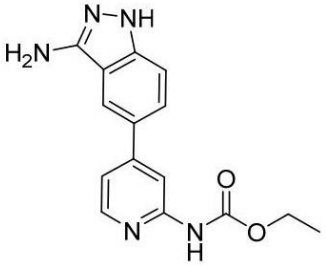
［実施例３４］

Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド

【０３１１】
【化６５】



Ｎ－（４－ブロモピリジン－２－イル）ベンズアミド（０．０９７ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３６ｇ、０．５２５ｍｍｏｌ）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０２ｇ、０．０１７５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ／水（１：１、１．５ｍＬ、窒素下で脱気した）中懸濁液に、K_3PO_4（１Ｍ、０．８８ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃に２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、得られた固体を水（１０ｍＬ）およびEt_2O（８ｍＬ）で洗浄し、次いで乾燥した。カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～２／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、ＭｅＯＨおよびヘキサンで摩砕して、表題化合物を灰色固体として得た（０．０５ｇ、４３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.60 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 2H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (s, 2H).
LRMS: found: 330.13 (M+1), calculated $C_{19}H_{16}N_5O$: 330.14 (M+1)
【０３１２】
［実施例３５］
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０３１３】
【化６６】



エチル（４－ブロモピリジン－２－イル）カルバメート（０．４３７ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を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－インダゾール－３－アミン（０．７２２ｇ、２．１６ｍｍｏｌ）およびリン酸カリウム（水（４ｍｌ）中９４５ｍｇ）と共に、エタノール（１０ｍｌ）を含む５ｍｌのマイクロ波バイアルに入れた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１１８）（０．０６０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、９０℃に１６時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(569 mg, 1.70 mmol, 94 %), δ_H (d_6- DMSO): 1.25 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 4

.02 (q, J =7.0 Hz, 2H), 5.52 (s, 2H) 7.32 (m, 2H), 7.59 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.27 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 10.08 (s, 1H), 11.56 (s, 1H). LRMS: found: 298.10 (M+1), calculated $C_{15}H_{15}N_5O_2$: 297.12.

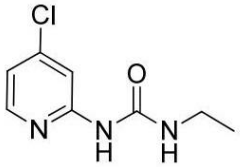
【０３１４】

［実施例３６］

１－（４－クロロピリジン－２－イル）－３－エチル尿素

【０３１５】

【化６７】



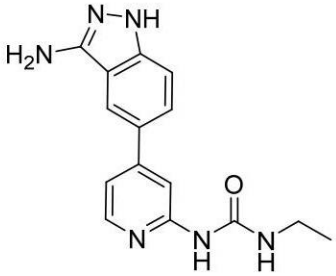
２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに、４－クロロピリジン－２－アミン（４３７ｍｇ、３．４０ｍｇ、１当量）およびクロロホルム（１．６ｍＬ）を入れ、得られた懸濁液にイソシアナトエタン（４８３ｍｇ、５３８μＬ、６．８０ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下１００℃に１時間加熱した。得られた薄黄色溶液を室温に冷却し、ヘキサン（８ｍＬ）を滴下添加することにより希釈し、終夜静置した。次いで白色沈殿物を濾過し、ヘキサン（８ｍＬ×３）で洗浄して、表題化合物（４８０ｍｇ、７１％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-D6) δ: 1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 8.16 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.30 (s, 1H)

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素

【０３１６】

【化６８】



２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに、１－（４－クロロピリジン－２－イル）－３－エチル尿素（２００ｍｇ、１ｍｏｌ、１当量）、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－インダゾール－３－アミン（２５９ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、１．２当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（３３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。エタノール（４ｍＬ）を加え、混合物を窒素下数分間撹拌した後、１Ｍ　K_3PO_4　水溶液（２．０ｍＬ、O_2－フリー）を加えた。混合物を約５０℃に加熱し、窒素で１０分間パージし、次いで６０℃で２４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、水（４０ｍｌ×３）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇ　SiO_4、ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物（５３ｍｇ、１８％）を灰白色固体として得た。

^{1}H NMR (DMSO-D6) δ: 1.11 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.25 - 3.17 (m, 2H), 5.5

3 (s, 2H), 7.20 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for C15H17ON6 ($M+H^+$): 297.1458; Found: 297.1450

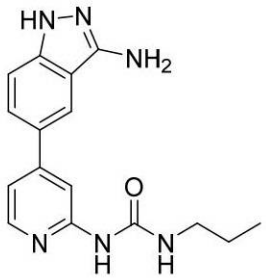
【０３１７】

［実施例３７］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素

【０３１８】

【化６９】



１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素（０．１３６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.052 g, 0.17 mmol, 32.8 %) δ_H (d_6- DMSO): 0.91 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.50 (h, J = 7.25 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.26 (m, 2H). HRMS: $C_{16}H_{18}N_6O$ requires 310.1542, found 311.1615 ($M+H)^+$.

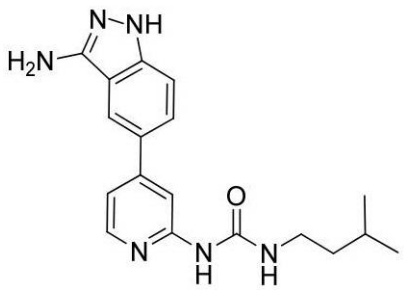
【０３１９】

［実施例３８］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－イソペンチル尿素

【０３２０】

【化７０】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾ

ール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、３－メチルブタン－１－アミン（０．２６４ｇ、３５２μＬ、３．０３ｍｍｏｌ、３０当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に３０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た（３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、９４％）。

^{1}H NMR (DMSO-D6) δ: 0.91 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.39 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 1.67 - 1.57 (m, 1H), 3.26 - 3.15 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.20 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 3H), 9.16 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), HRMS: Calculated for $C_{18}H_{23}ON_6$ ($M+H^+$): 339.1928; Found: 339.1925

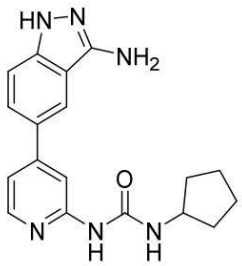
【０３２１】

［実施例３９］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素

【０３２２】

【化７１】



１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素（０．１４９ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.028 g, 0.08 mmol, 16 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.43 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 4.02 (h, J = 6.5 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.39 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (m, 2H). HRMS: $C_{18}H_{20}N_6O$ requires 336.1699, found 337.1771 $(M+H)^+$.

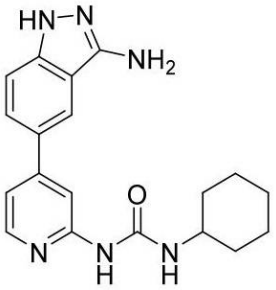
【０３２３】

［実施例４０］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロヘキシル尿素

【０３２４】

【化７２】



１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素（０．１５７ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.043 g, 0.12 mmol, 22 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.18 (m, 6H), 1.67 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.8 and 1.4 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 8.24 (m, 2H). HRMS: $C_{19}H_{22}N_6O$ requires 350.1855, found 351.1928 $(M+H)^+$.

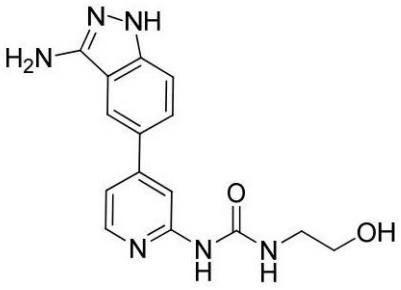
【０３２５】

［実施例４１］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－ヒドロキシエチル）尿素

【０３２６】

【化７３】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、２－アミノエタノール（０．０２５ｇ、２４．４μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１６０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で濃縮し、得られた粗製物を水（３ｍＬ）に溶解した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、次いで固体を濾過し、水（２×３ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た（２７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 3.25 (app q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.48 (m,

2H), 4.78 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.20 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{15}H_{17}O_2N_6$(M+H$^+$): 313.1408; Found: 313.1400

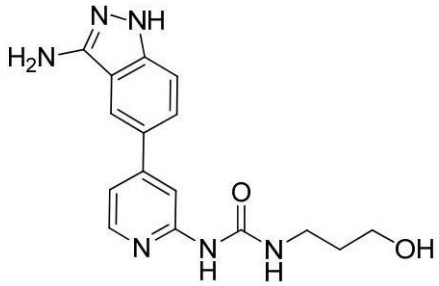
【０３２７】

［実施例４２］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－ヒドロキシプロピル）尿素

【０３２８】

【化７４】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、３－アミノプロパン－１－オール（０．０３０ｇ、３０．９μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。（１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、５２％）

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.72 - 1.55 (m, 2H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 4.51 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 7.21 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.28 - 8.15 (m, 2H), 9.20 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{16}H_{19}O_2N_6$(M+H$^+$): 327.1564; Found: 327.1558

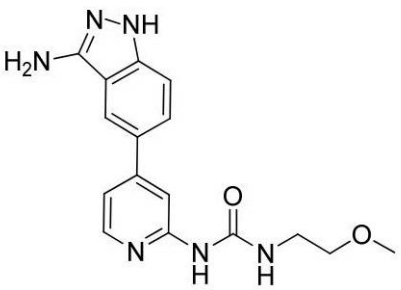
【０３２９】

［実施例４３］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－メトキシエチル）尿素

【０３３０】

【化７５】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、２－メトキシエタンアミン（０．２６４ｇ、３５２μＬ、３．０３ｍｍｏｌ、３０当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に３０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(0.029 g, 0.09 mmol, 88 %), ^{1}H NMR (DMSO-D_6) δ: 3.29 (s, 3H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 11.58 (s, 1H)

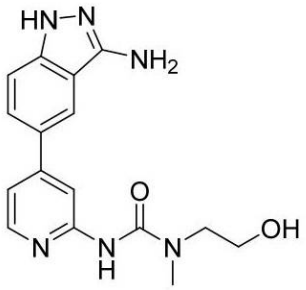
【０３３１】

［実施例４４］

３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１－メチル尿素

【０３３２】

【化７６】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ）および２－（メチルアミノ）エタノール（０．５ｍｌ）を０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、次いでこれを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(0.007 g, 0.02 mmol, 16 %) δ_H (d_6- DMSO): 3.04 (s, 3H), 3.48 (t, J =5.3 Hz, 2H), 3.62 (t, J =5.4 Hz, 2H) 7.42 (d, J =8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H) 8.02 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.85 (s, 1H). HRMS: $C_{16}H_{18}N_6O_2$ requires 326.1491, found 327.1564 $(M+H)^+$.

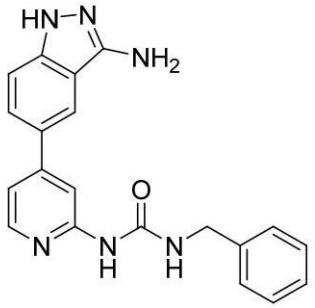
【０３３３】

［実施例４５］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－ベンジル尿素

【０３３４】

【化７７】



１－ベンジル－３－（４－ブロモピリジン－２－イル）尿素（０．１６１ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.034 g, 0.10 mmol, 18 %) δ_H (d_6- DMSO): 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.26 (m, 5H),7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8 and 1.4 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 9.70 (s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{18}N_6O$ requires 358.1542, found 359.1615 $(M+H)^+$.

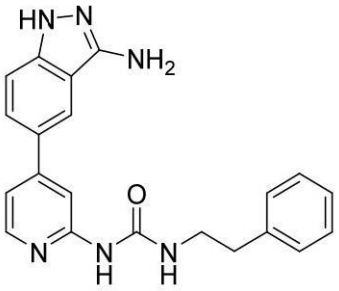
【０３３５】

［実施例４６］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素

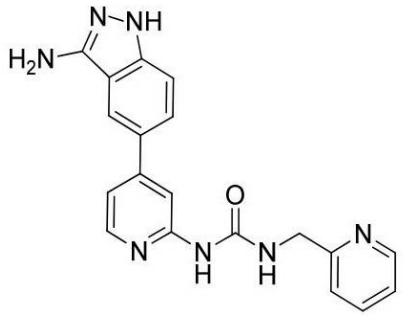
【０３３６】

【化７８】

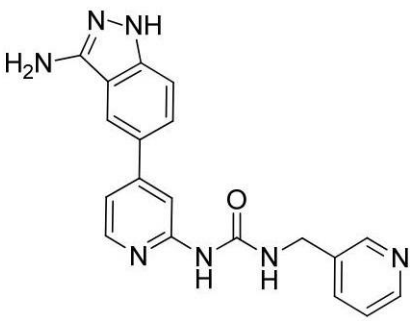


１－（４－ブロモピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素（０．１６９ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）を２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．１３２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）およびｔ－ブチルアミン（１５０μｌ）と共に５ｍｌのマイクロ波バイアル中に入れ、これにＩＰＡ：H_2O（２：１）（４ｍｌ）を加えた。次いで溶液をN_2で１０分間脱気した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２０ｇ、０．０３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、バイアルを密封し、１４０℃に４０分間加熱した。次いで溶液を冷却した後、ヒドラジン水和物（１ｍｌ）を加え、溶液をマイクロ波中１００℃に１時間加熱した。次いで溶液を冷却した後、溶媒を減圧下で除去して粗生成物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を

得た。
(0.023 g, 0.06 mmol, 12 %) δ_H (d_6- DMSO): 2.81 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.44 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), HRMS: $C_{21}H_{20}N_6O$ requires 372.1699, found 373.1771 $(M+H)^+$.
【０３３７】
［実施例４７］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）尿素
【０３３８】
【化７９】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－２－イルメタンアミン（０．０４４ｇ、４１．６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で濃縮し、得られた粗製物を水（３ｍＬ）に溶解した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、次いで固体を濾過し、水（２×３ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(30 mg, 0.08 mmol, 83 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.52 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.35 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.78 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 11.58 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{18}ON_7$ 360.1567 $(M+H^+)$:; Found: 360.1564
【０３３９】
［実施例４８］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イルメチル）尿素
【０３４０】
【化８０】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－３－イルメタンアミン（０．０４４ｇ、４１．６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(29 mg, 0.08 mmol, 81%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.42 - 7.30 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.47 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.69 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 11.59 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{18}ON_7$ ($M+H^+$): 360.1567; Found: 360.1564

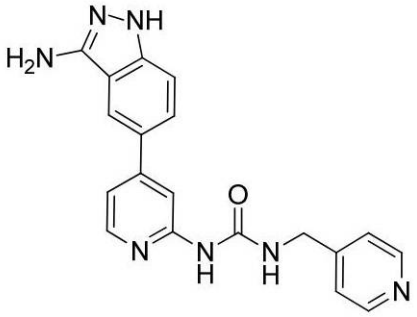
【０３４１】

［実施例４９］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イルメチル）尿素

【０３４２】

【化８１】



０．５～２ｍＬのマイクロ波バイアルに、エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０３０ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－４－イルメタンアミン（０．０４４ｇ、４１．６μＬ、０．４０ｍｍｏｌ、４当量）およびジオキサン（６５０μＬ）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃に４０分間加熱した。次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を得た。
(32 mg,0.09 mmol, 89%) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 7.24 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.28 (m, 3H), 7.54 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 8.77 (br s, 1H), 9.44 (s, 1H), 11.58 (s, 1H).

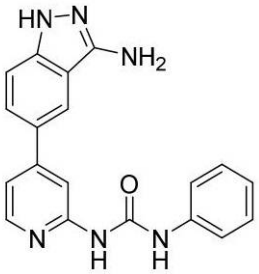
【０３４３】

［実施例５０］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素

【０３４４】

【化８２】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびアニリン（１６μｌ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(5 mg, 0.02 mmol, 9 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.01 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.38 (s, 1H). HRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 344.1386, found 345.1458 $(M+H)^+$.

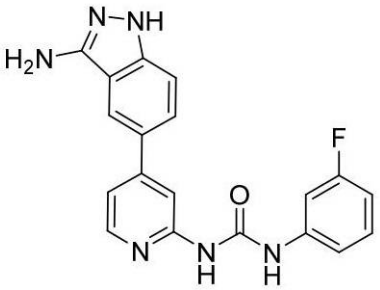
【０３４５】

［実施例５１］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素

【０３４６】

【化８３】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、３－フルオロアニリン（６０μＬ）のジオキサン（３ｍｌ）中懸濁液を、窒素で脱気した。トリフル酸ビスマス（０．００８ｇ）を加え、混合物をマイクロ波中１２０℃で８０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄灰白色固体として得た（０．００８ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5,55 (s, 2H), 6.85 (td, J = 8.0, and 2.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9, and 1.9 Hz, 1H),7.35 (m, 3H), 7.60 (td, J = 7.7, and 1.80 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 10.67 (s, 1H), 11.80 (s, 1H). LRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 362.13, found 363.07 $(M+H)^+$.

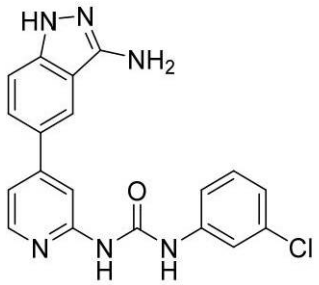
【０３４７】

［実施例５２］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－クロロフェニル）尿素

【０３４８】

【化８４】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および３－クロロアニリン（１７μｌ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.006 g, 0.01 mmol, 6 %) δ_H (d_6- DMSO): 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.34 (s, 1H). HRMS: $C_{19}H_{15}ClN_6O$ requires 378.0996, found 379.1069 $(M+H)^+$.

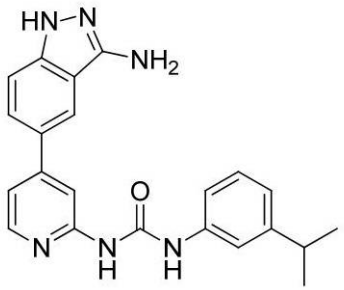
【０３４９】

［実施例５３］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－イソプロピル）フェニル）尿素

【０３５０】

【化８５】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０３０ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、３－イソプロポキシアニリン（０．０５０ｍＬ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２２分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００１８ｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．９％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.23 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 2.88 (m, 1H), 6.93 (d, J

= 7.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.65 (dd, J = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H). HRMS: For $C_{22}H_{23}N_6O$ requires 387.1928, found 387.1923.

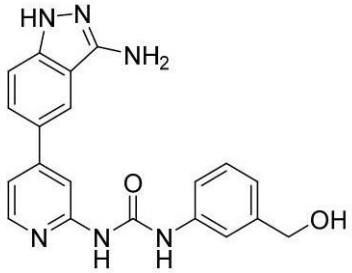
【０３５１】

［実施例５４］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素

【０３５２】

【化８６】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および（３－アミノフェニル）メタノール（０．０２５ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.023 g, 0.06 mmol, 35 %) δ_H (d_6- DMSO): 4.49 (2H, s), 6.97 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.23 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.40 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (1H, dd, J = 8.5 and 1.5 Hz), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.6 Hz), 9.50 (1H, s), 10.34 (1H, s). HRMS: $C_{20}H_{18}N_6O_2$requires 374.1491, found 375.1566 $(M+H)^+$.

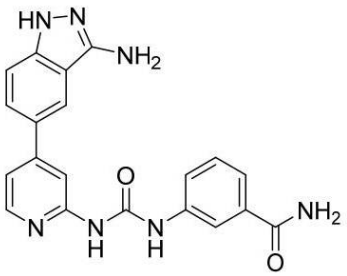
【０３５３】

［実施例５５］

３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）ベンズアミド

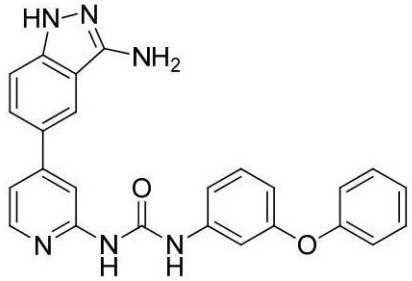
【０３５４】

【化８７】



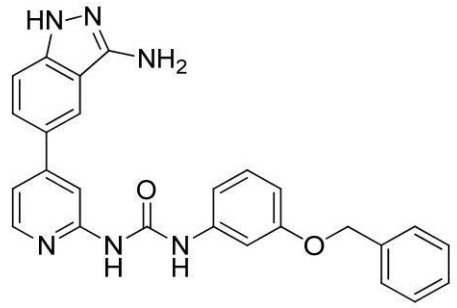
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および３－アミノベンズアミド（０．０２７ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次

いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。
(0.006 g, 0.02 mmol, 9 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.32 (m, 4H), 7.59 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.55 (s, 1H), 10.58 (s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{17}N_7O_2$requires 387.1444, found 388.1516 $(M+H)^+$.
【０３５５】
［実施例５６］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素
【０３５６】
【化８８】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５１ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０３７ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、３－フェノキシアニリン（０．０６８ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２３分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００２２ｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．９％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.85 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 5.90 (t, J = 0.6 Hz, 1H), 6.49 (br s, 3H), 6.66 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 2H), 7.15 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.58 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.40 (s, 1H), 10.52 (br s, 1H), 11.60 (br s, 1H). HRMS: For $C_{25}H_{21}O_2N_6$requires 437.1721 found 437.1717 and $C_{10}H_{11}O_2N_4$requires 219.0877 found 219.0895 (half mass).
【０３５７】
［実施例５７］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）尿素
【０３５８】

【化８９】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０３４ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、３－ベンジルオキシアニリン（０．０４８ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２３分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００２０ｇ、０．００４ｍｍｏｌ、２．４％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.10 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.46 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 11.84 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{23}N_6O_2$requires 451.1877, found 451.1872.

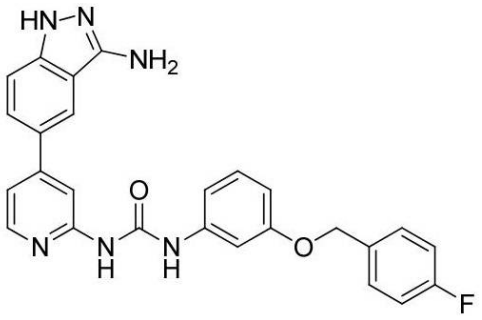
【０３５９】

［実施例５８］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン２－イル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素

【０３６０】

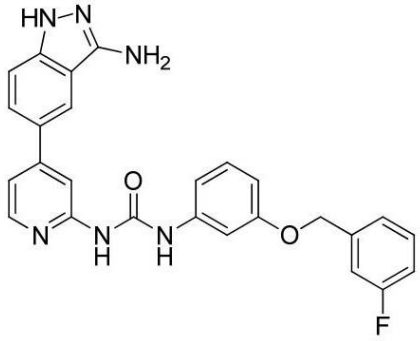
【化９０】



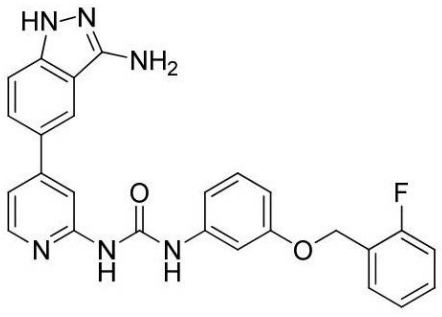
エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５６ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、３－（４－フルオロベンジルオキシ）フェニルアミン（０．２１ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２５分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００５７ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、６．５％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.08 (s, 2H), 6.70 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 7.23 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 9.52 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{22}O_2N_6F$ requires 4

69.1783 found 469.1780.
【０３６１】
［実施例５９］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（３－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素
【０３６２】
【化９１】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、３－（３－フルオロベンジルオキシ）フェニルアミン（０．２０ｇ、０．９１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２４分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００３２ｇ、０．００７ｍｍｏｌ、３．８％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.13 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.23 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.63 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.50 (br s, 1H), 10.47 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{22}O_2N_6F$ requires 469.1783 found 469.1781.
【０３６３】
［実施例６０］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（２－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素
【０３６４】
【化９２】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０６５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０６１ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、３－（２－フルオロベンジルオキシ）フェニルアミン（０．２２ｇ、１．０１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキ

サン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２５分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００６５６ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、６．４％）。^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 5.14 (s, 2H), 6.72 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.25 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.52 (br s, 1H), 10.44 (br s, 1H). HRMS: For $C_{26}H_{22}O_2N_6F$ requires 469.1783 found 469.1779.

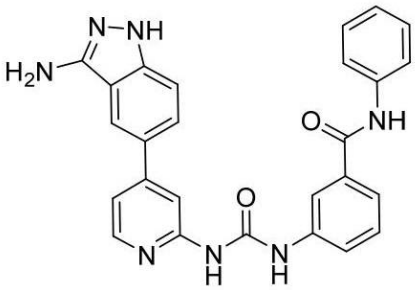
【０３６５】

［実施例６１］

３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド

【０３６６】

【化９３】



３－（３－（４－ブロモピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド（０．０６０ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５４ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１０ｇ）のＥｔＯＨ／H_2O（２：１ｍＬ）中懸濁液を、窒素で脱気した。リン酸カリウム一塩基性（０．０５０ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃に１６時間加熱した。反応混合物を濃縮して、粗生成物を得た。ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０１３ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、２２％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 4.50 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5,56 (s, 2H), 7.4 (m, 7H), 7.38 (m, 2H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (s,1H), 8.03 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 11.61 (s, 1H). LRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 463.18, found 464.2 (M+H).

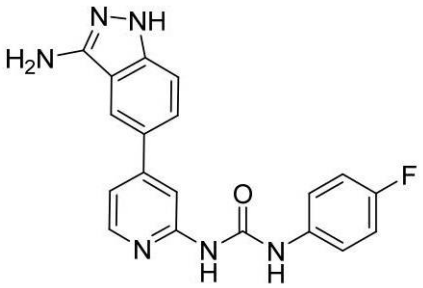
【０３６７】

［実施例６２］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－フルオロフェニル）尿素

【０３６８】

【化９４】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、４－フルオロアニリン（６０μＬ）のジオキサン（３ｍｌ）中懸濁液を、窒素で脱気した。トリフル酸ビスマス（０．００８ｇ）を加え、混合物をマイクロ波中１２０℃で８０分間加熱した。反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄灰白色固体として得た（０．００５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.16 (m, 2H), 7.32 (d, J = 5.52 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.44 Hz, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.83 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.49 (s, 1H), 10.51 (s, 1H). LRMS: $C_{19}H_{16}N_6O$ requires 362.13, found 363.13 $(M+H)^+$.

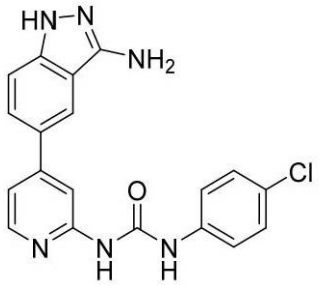
【０３６９】

［実施例６３］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－クロロフェニル）尿素

【０３７０】

【化９５】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－クロロアニリン（０．０２６ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.007 g, 0.02 mmol, 11 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.32 (m, 4H), 7.57 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.54 (s, 1H), 10.55 (s, 1H). HRMS: $C_{19}H_{15}ClN_6O$ requires 378.0996, found 379.1069 $(M+H)^+$.

【０３７１】

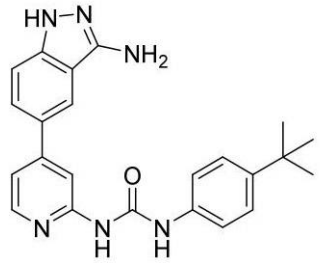
［実施例６４］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－

（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）尿素

【０３７２】

【化９６】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－ｔ－ブチルアニリン（３２μｌ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.018 g, 0.05 mmol, 27 %) δ_H (d_6- DMSO): 1.29 (s, 9H), 7.33 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.47 (s, 1H), 10.29 (s, 1H). HRMS: $C_{23}H_{24}N_6O$ requires 400.2012, found 401.2084 $(M+H)^+$.

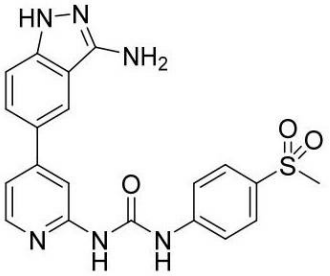
【０３７３】

［実施例６５］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）尿素

【０３７４】

【化９７】



エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および４－（メチルスルホニル）アニリン（０．０３４ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.011 g, 0.03 mmol, 15 %) δ_H (d_6- DMSO): 3.16 (s, 3H), 7.34 (dd, J = 5.5 and 1.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 9.0 and 1.5 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H,), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 11.80 (s, 1H). H

RMS: $C_{20}H_{18}N_6O_3S$ requires 422.1161, found 423.1234 $(M+H)^+$.

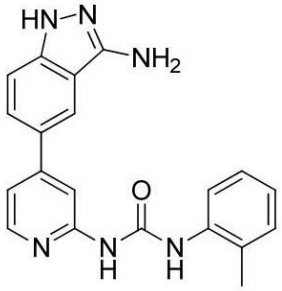
【０３７５】

［実施例６６］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ｏ－トリル）尿素

【０３７６】

【化９８】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０６０ｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０４３ｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、ｏ－トルイジン（０．１ｍＬ、０．９４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝１６分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００４２ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、７．３％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 2.35 (s, 3H), 6.98 (dt, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 8.04 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.85 (br s, 1H), 10.89 (br s, 1H). HRMS: $C_{20}H_{19}ON_6$requires 359.1615 found 359.1606.

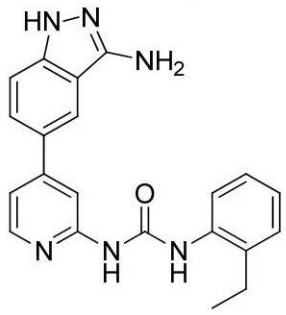
【０３７７】

［実施例６７］

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－エチルフェニル）尿素

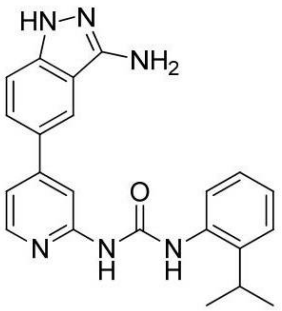
【０３７８】

【化９９】

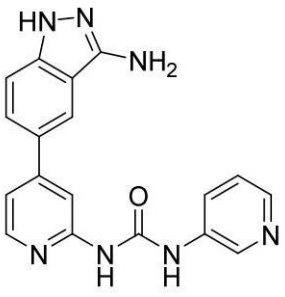


エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５０ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２－エチルアニリン（０．１１ｍＬ、０．８９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）

に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝１８分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００４３ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、６．４％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 7.02 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.18 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.6, 5.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.31 (5.2 Hz, 1H), 9.84 (br s, 1H), 11.04 (br s, 1H), 11.85 (br s, 1H). HRMS: For $C_{21}H_{21}ON_6$ requires 373.1771 found 373.1773.
【０３７９】
［実施例６８］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）尿素
【０３８０】
【化１００】



エチル［４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル］カルバメート（実施例３５）（０．０５３ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、ビスマス（ＩＩＩ）トリフルオロメタンスルホネート（０．０５５ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、２－イソプロピルアニリン（０．１３ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中懸濁液を、窒素の一定流を使用して５分間脱気した。反応混合物をマイクロ波中１２０℃で１時間反応させた後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗製の反応混合物をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解し、ＨＰＬＣ（t_R＝２０分）により精製して、表題化合物をＴＦＡ塩として得た（０．００２ｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２．９％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H), 3.24 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.82 (s, 1H), 11.01 (br s, 1H), 11.79 (br s, 1H). HRMS: For $C_{22}H_{23}ON_6$ requires 387.1928 found 387.1922.
【０３８１】
［実施例６９］
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）尿素
【０３８２】
【化１０１】



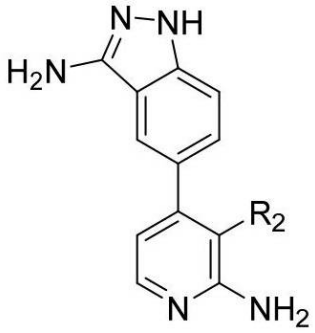
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３５）（０．０５０ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）および３－アミノピリジン（０．０１９ｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１．２当量）を、０．５～２ｍｌのマイクロ波バイアル中にジオキサン（２ｍｌ）と共に入れた。次いで溶液を窒素で５分間脱気した後、トリフル酸ビスマス（０．００６ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を加え、次いでバイアルを密封し、１２０℃に６０分間加熱した。溶液を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗製の残渣をＤＭＦ（０．５ｍｌ）に溶解し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を得た。

(0.004 g, 0.01 mmol, 7 %) δ_H (d_6- DMSO): 7.36 (dd, J = 5.6 and 1.6 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H), 10.89 (s, 1H). LRMS: found: 346.00 (M+1), calculated $C_{18}H_{15}N_7O$: 345.13. HRMS: $C_{18}H_{15}N_7O$ requires 345.1338, found 346.1352 $(M+H)^+$.

【０３８３】

セクション６　－　式：

【化１０２】



の化合物

一般的手順Ａ：

所望のクロロアリール（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）、塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

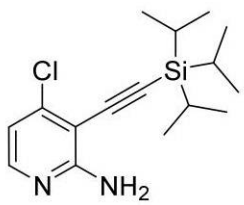
【０３８４】

［実施例７０］

４－クロロ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０３８５】

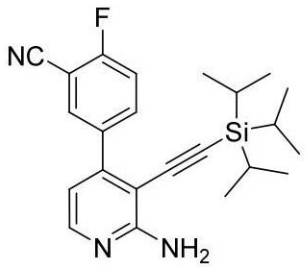
【化１０３】



４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド

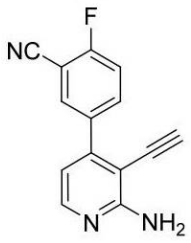
－トリエチルアミン（４：１）１６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルトリイソプロピルシラン（３．６ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に終夜加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン９：１）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（１．０１ｇ、８４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.83 - 0.89 (m, 3H), 1.15 - 1.19 (m, 18H), 5.88 (br s, 2H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{16}H_{25}ClN_2Si$ 308.2 found 309.2 (M+1).
５－（２－アミノ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０３８６】
【化１０４】



４－クロロ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－２－アミン（１．０５ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５．４０ｇ、２５．５ｍｍｏｌ）、Ｓｐｈｏｓ（０．１４ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、塩化パラジウム（ＩＩ）（０．７６ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（２．１０ｇ、８．５ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（５：１）２２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に４時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．６２ｇ、４１％）。
^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.05 - 1.09 (m, 21H), 5.84 (br s, 2H), 6.72 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (app t, $J_{H-H;\ H-F}$ = 8.8 Hz, 1H), 8.00 (ddd, $J_{H-H;\ H-F;\ H-H}$ = 8.8, 5.2, 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, $J_{H-F;\ H-H}$ = 6.2, 2.3 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{28}FN_3Si$ 393.2 found 394.1 (M+1).
５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０３８７】
【化１０５】

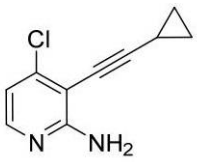


５－（２－アミノ－３－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．６ｇ、１．５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍｌ）中溶液に、ＴＢＡＦ（２．０ｇ、７．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）により精

製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．３２３ｇ、８９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): 4.08 (s, 1H), 5.97 (br s, 2H), 6.71 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.55 (app t, $J_{H-H; H-F}$ = 9.0 Hz, 1H), 7.99 - 8.11 (m, 3H). LRMS: Calculated for $C_{14}H_8FN_3$237.1 found 238.1 (M+1).
５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０３８８】
【化１０６】

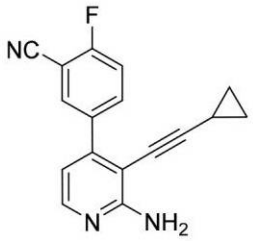


５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（９０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．５ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン（１．５ｍＬ、ＥｔＯＨ中１Ｍ溶液）を加えた。反応物を８０℃で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１１ｍｇ、１１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 3.88 (s, 1H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 5 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{14}H_{11}N_5$ 249.1 found 250.1 (M+1).
【０３８９】
［実施例７１］
４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン
【０３９０】
【化１０７】

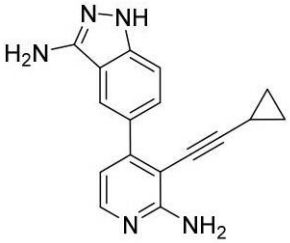


４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（１．３５ｍＬ、１６．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に５時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン９：１）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．６８ｇ、９１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.80 - 0.86 (m, 2H), 0.90 - 1.00 (m, 2H), 1.61 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 5.88 (br s, 2H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{10}H_9ClN_2$192.1 found 193.1 (M+1).
５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
【０３９１】

【化１０８】

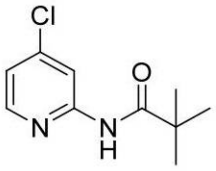


４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．７０ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（５．８０ｇ、２７．３ｍｍｏｌ）、Ｓｐｈｏｓ（０．１４ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（７６ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（２．１０ｇ、８．５ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（５：１）２２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に４時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）により精製して、生成物を暗黄色固体として得た（０．８２ｇ、８１％）。
1H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.68 - 0.73 (m, 2H), 0.85 - 0.90 (m, 2H), 1.49 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 5.83 (br s, 2H), 6.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (app t, $J_{H-H; H-F}$ = 9.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.01 (ddd, $J_{H-H; H-F; H-H}$ = 9.0, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J_{H-F; H-H}$ = 6.2, 2.4 Hz, 1H). LRMS: Calculated for $C_{17}H_{12}FN_3$ 277.1 found 278.1 (M+1).
５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０３９２】
【化１０９】



５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（７５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．３ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン（０．７５ｍＬ、ＥｔＯＨ中１Ｍ溶液）を加えた。反応物を８０℃で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（２１ｍｇ、３８％）
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.66 - 0.72 (m, 2H), 0.76 - 0.82 (m, 2H), 1.46 (tt, J = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 5.49 (br s, 2H), 6.06 (br s, 2H), 6.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 11.48 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{17}H_{15}N_5$ 289.1 found 290.2 (M+1).
【０３９３】
［実施例７２］
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピバルアミド
【０３９４】

【化１１０】



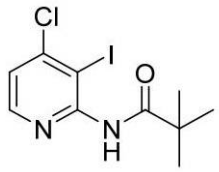
アルゴンでフラッシュした密封フラスコ中０℃に冷却した４－クロロピリジン－２－アミン（４．９６ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびトリエチルアミン（１３．４７ｍＬ、９６．５３ｍｍｏｌ））の混合物に、ピバロイルクロリド（５．５８ｇ、４６．３３ｍｍｏｌ）を加え、この温度で１時間激しく撹拌し、次いで室温にまで終夜加温した。次いで反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、H_2Oで分配した。有機層を集め、水性層を抽出（２×３０ｍＬ）した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、標的化合物６．４ｇ（７８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{10}H_{13}ClN_2O$ Molecular weight 212.6770 found 213.5.

Ｎ－（４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド

【０３９５】

【化１１１】



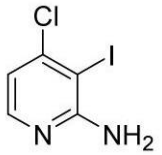
アルゴンでフラッシュし－７８℃に冷却したＮ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピバルアミド（８．０ｇ、３７．７２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ中溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（ヘキサン中２．５Ｍ溶液３８ｍＬ、９４．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を－２０℃にまで加温し、１時間撹拌した後、－７８℃に再度冷却し、ヨウ素（９４．４ｍｍｏｌ）およびＴｉＭＥＤＡ（１４．１４ｍＬ、９４．４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を室温にまで加温し、更に８時間撹拌した。反応物を－７８℃に冷却し、NH_4Cl（水溶液）の添加によりクエンチした。次いで反応物をＥｔＯＡｃと水との間で分配し、有機層を集めた。水性層を抽出（２×３０ＭＬ）し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、標的化合物５．７ｇ（４５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{10}H_{12}ClIN_2O$ Molecular weight 338.5735 found 339.5

４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン

【０３９６】

【化１１２】



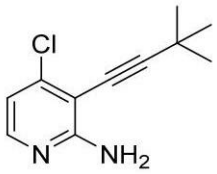
Ｎ－（４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド（０．３５ｇ、１．０３ｍｍｏｌ）のメタノール中溶液に、５Ｍ　ＨＣｌ（５ｍＬ）を加え、還流状態で終夜撹拌した。次いで反応物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、標的化合物を定量的収率で得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.41 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^{+}$.For $C_5H_4ClN_2$ Molecular weight 254.4555 found 255.3

４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０３９７】

【化１１３】



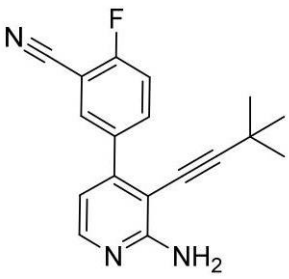
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８２９ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．１１６４ｇ、０．１７３ｍＬ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色として得た（０．２６７ｇ、定量的）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 1.33 (s, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^{+}$.For $C_{11}H_{13}ClN_2$ Molecular weight 208.689 found 209.3

５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０３９８】

【化１１４】



４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．２６７ｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロ－５－（４，４，５

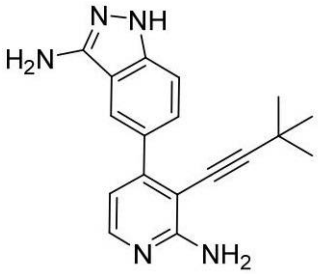
，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．３８０ｇ、１．５４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４２ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（１．３３ｇ、４．１０６ｍｍｏｌ）の混合物に、アルゴンでフラッシュした密封管中脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、３ｍＬ）を加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、所望の生成物（０．１０５ｇ、２８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.65 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.19 (s, 2H), 1.22 (s, 9H).

５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０３９９】

【化１１５】



次いで５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０９ｇ、０．３ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０２８ｇ（２６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.54 - 2.48 (m, 9H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{18}H_{19}N_5$ Molecular Weight: 305.3850 found 306.3

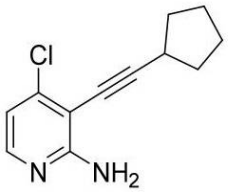
【０４００】

［実施例７３］

４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン

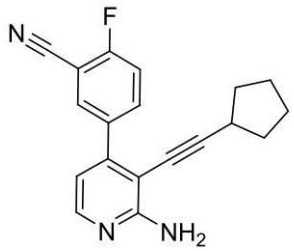
【０４０１】

【化１１６】

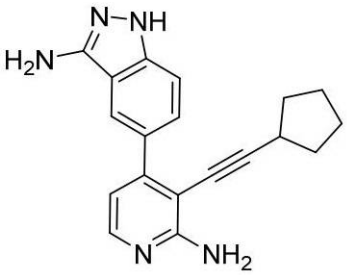


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１１３ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロペンタン（０．０６６７ｇ、０．０８２ｍＬ、０．０５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．０６１ｇ、４７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 2.97 (p, J = 7.4 Hz, 1H), 1.97 (dddd, J = 12.1, 7.1, 4.2, 1.4 Hz, 2H), 1.76 - 1.66 (m, 4H), 1.61 - 1.53 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{12}H_{13}ClN_2$Molecular weight 220.7000 found 221.1
５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル
【０４０２】
【化１１７】



４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．０６１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．０８２ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００９ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（０．２７ｇ、０．８３２ｍｍｏｌ）の混合物に、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、３ｍＬ）を加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１０５ｇ、３５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.17 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.64 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.21 (s, 2H), 2.87 (tt, J = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 1.87 (ddd, J = 10.4, 5.2, 3.1 Hz, 2H), 1.64 - 1.50 (m, 6H).
５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４０３】
【化１１８】



５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．０９ｇ、０．２９５ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０２８ｇ（２６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.91 (ddd, J = 14.3, 7.6, 6.3 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 9.8, 7.7, 3.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{19}H_{19}N_5$ Molecular weight 317.396 found 318.3

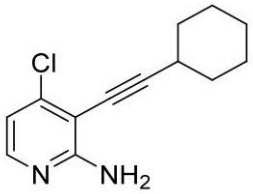
【０４０４】

［実施例７４］

４－クロロ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－２－アミン

【０４０５】

【化１１９】



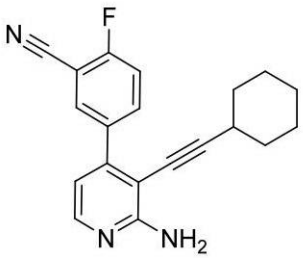
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２０ｇ／０．８５５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１０ｇ／０．０５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３６ｇ／０．０５１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロヘキサン（０．１３２ｇ／１．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．１８１ｇ、７５％）。

^{1}H NMR(500MHz, DMSO-d6) δ = 7.85 (d,J=5.8, 1H), 6.68 (d,J=5.3, 1H), 6.33 (s, 2H), 2.76 (tt, J=8.4, 3.9, 1H), 1.84 (ddd,J=13.0, 6.7, 3.2, 2H), 1.70 (ddp,J=10.7, 6.9, 3.8, 3.1, 2H), 1.61 - 1.43 (m, 3H), 1.43 - 1.30 (m, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{13}H_{15}ClN_2$Molecular weight 234.7270 found 235.5.

５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【０４０６】

【化１２０】



４－クロロ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．２０ｇ、０．８５４ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．０８２３ｇ、１．０２５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５５ｇ、０．０８４５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．９１８ｇ、２．８１８ｍｍｏｌ）の混合物に、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）を加え、１１０

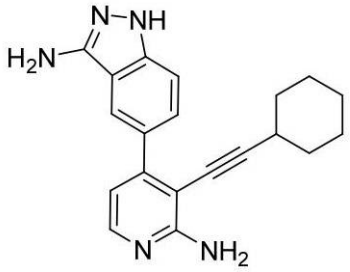
℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１９５ｇ、７２％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.18 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 2.67 (dt, J = 8.7, 4.7 Hz, 1H), 1.81 - 1.70 (m, 2H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.42 (dt, J = 8.0, 3.4 Hz, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 3H).

５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４０７】

【化１２１】



次いで５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０３２ｇ（１５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.68 (dt, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 2H), 1.44 (ddt, J = 15.4, 10.9, 5.3 Hz, 3H), 1.29 - 1.18 (m, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{20}H_{21}N_5$Molecular weight 331.423 found 332.3.

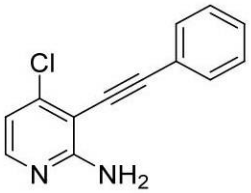
【０４０８】

［実施例７５］

４－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－２－アミン

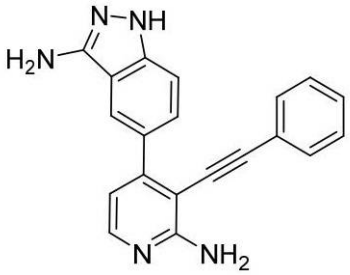
【０４０９】

【化１２２】

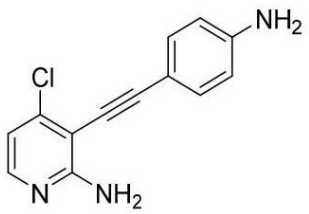


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２６５ｇ、１．０２３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１９５ｇ、０．１０２３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３６ｇ、０．０５１２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルベンゼン（０．１２５５ｇ、０．１３５ｍＬ、１．２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル

６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．２２ｇ、９３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.92 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.44 (dd, J = 5.0, 1.9 Hz, 3H), 6.75 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{13}H_9ClN_2$Molecular Weight: 228.6790 found 229.5
５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４１０】
【化１２３】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）３ｍＬ中の４－クロロ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．２２ｇ、０．９７３ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２８８ｇ、１．１６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．９５１ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３２ｇ、０．０４９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。
【０４１１】
次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０５５ｇ（１８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.72 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.44 - 7.38 (m, 4H), 7.00 (d, J = 6.4 Hz, 1H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{15}N_5$ Molecular Weight: 325.3750 found 326.2
【０４１２】
［実施例７６］
４－クロロ－３－（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン
【０４１３】
【化１２４】



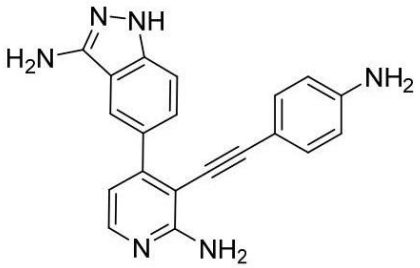
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ヨ

ウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍＬ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－エチニルアニリン（０．１６６ｇ、０．１４８ｍＬ、１．４１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．０７７ｇ、２７％）。

５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４１４】

【化１２５】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）３ｍＬ中の４－クロロ－３－（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．０７７ｇ、０．３１７ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．３５ｇ、１．４１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０７７ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.09 (ddd, J = 8.1, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.13 (m, 2H), 6.70 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 2H), 6.34 (s, 2H), 5.57 (s, 2H).

【０４１５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０１２ｇ（１１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 6.69 - 6.64 (m, 2H), 6.52 - 6.48 (m, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.45 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{16}N_6$Molecular Weight: 340.3900 found 341.3

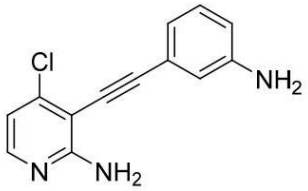
【０４１６】

［実施例７７］

４－クロロ－３－（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０４１７】

【化１２６】

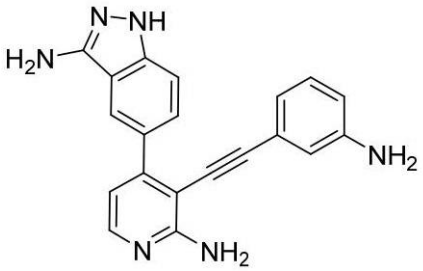


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍＬ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３－エチニルアニリン（０．１６６ｇ、０．１４８ｍＬ、１．４１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．１０３ｇ、３６％）。

５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４１８】

【化１２７】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）３ｍＬ中の４－クロロ－３－（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．１０３ｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．３５ｇ、１．４１８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０７７ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.28 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (ddd, J = 8.9, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.77 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.70 (dq, J = 4.0, 1.3 Hz, 2H), 6.65 (ddd, J = 8.0, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).

【０４１９】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た０．０１０ｇ（１０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 1H), 8.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.35 (m, 1H), 7.04 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.76 - 6.66 (m, 3H), 6.60 (ddd, J = 8.1, 2.4, 1.

1 Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 5.17 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{16}N_6$ Molecular Weight: 340.3900 found 341.3

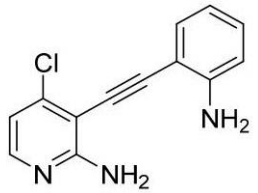
【０４２０】

［実施例７８］

４－クロロ－３－（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０４２１】

【化１２８】

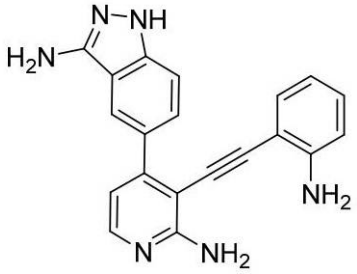


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－エチニルアニリン（０．１６６ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．０９３ｇ、３２％）。

５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４２２】

【化１２９】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の４－クロロ－３－（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．０９３ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１１３ｇ、０．４５９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．３７４ｇ、１．１４７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２５ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４２３】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．００８ｇ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.53 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H),

7.99 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 5.12 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{20}H_{16}N_6$Molecular Weight: 340.3900 found 341.3

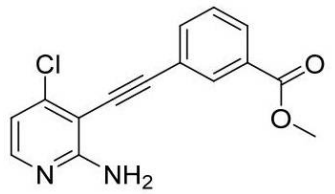
【０４２４】

［実施例７９］

メチル３－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４２５】

【化１３０】

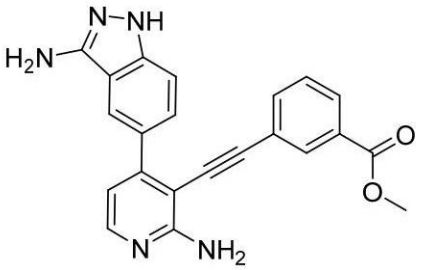


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてメチル３－エチニルベンゾエート（０．２２７ｇ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．０６２ｇ、１８％）

メチル３－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４２６】

【化１３１】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中のメチル３－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート（０．０６２ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．０６４ｇ、０．２５９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．２１１ｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１４ｇ、０．０２１６ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、メチル３－（（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエートを得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (dd, J = 6.3, 2.4 Hz, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 3H), 7.94 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 2H), 7.55 (t,

J = 7.8 Hz, 1H), 6.74 - 6.66 (m, 3H), 3.89 (s, 3H).

【０４２７】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０１７ｇ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.19 (s, 1H), 11.64 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 2H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H). (CH_3 Hidden under 3.3 H_2O signal). LRMS (ESI) m/z $[M]^+$. For $C_{22}H_{17}N_5O_2$ Molecular Weight: 383.4110 found 384.3

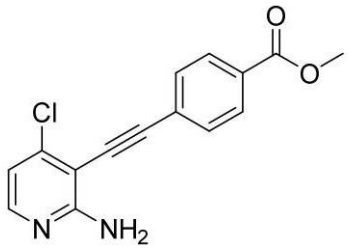
【０４２８】

［実施例８０］

メチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４２９】

【化１３２】

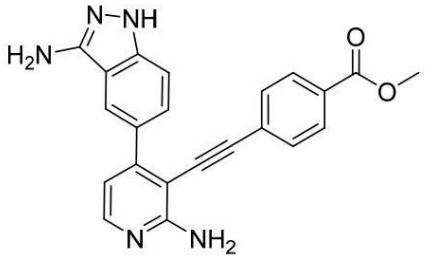


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてメチル４－エチニルベンゾエート（０．２２７ｇ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．１６９ｇ、５０％）。

メチル４－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート

【０４３０】

【化１３３】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中のメチル３－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート（０．１６９ｇ、０．５８９ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１７５ｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）

、炭酸セシウム（０．５７６ｇ、１．７６７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３８ｇ、０．０５８９ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、メチル４－（（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエートを得た。

【０４３１】

次いで得られたメチル４－（（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエートをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０１７ｇ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 20.2, 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.43 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.88 (s, 3H).. LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{22}H_{17}N_5O_2$ Molecular Weight: 383.411 found 384.3

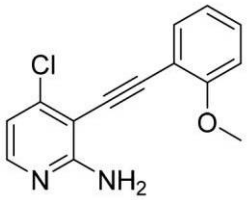
【０４３２】

［実施例８１］

４－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン

【０４３３】

【化１３４】

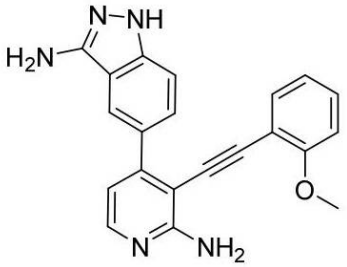


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニル－２－メトキシベンゼン（０．１８７ｇ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色固体として得た（０．２１５ｇ、７０％）。

５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４３４】

【化１３５】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の４－クロロ－３－（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－２－アミン（０．２１５ｇ、０．８３１ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２４７ｇ、０．９９７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．８１４ｇ、２．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５４３ｇ、０．０８３２７ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４３５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０４５ｇ、１５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.8, 1.7 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_{21}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 355.4010 found 356.3

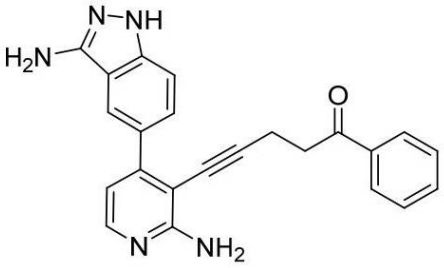
【０４３６】

［実施例８２］

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン

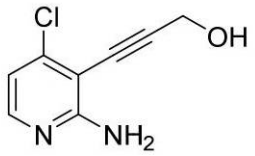
【０４３７】

【化１３６】

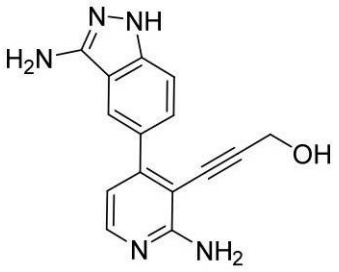


５－（２－アミノ－３－ブロモピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層を

ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄灰白色固体として得た（０．１３ｇ、７７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.75 (t, J=12.3 Hz, 2 H), 2.75 (t, J=12.3 Hz, 2 H), 5.41 (br. s., 2 H) 6.25 (br. s., 2 H), 6.63 (d, J=5.71 Hz, 1 H), 7.28 (m, , 2 H), 7.75 (s, 1H), 7.95 (m, 2H),11.55 (s, 1H), LRMS: $C_{23}H_{19}N_5O$ requires 381.2, found 382.1 (M+H).
【０４３８】
［実施例８３］
３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール
【０４３９】
【化１３７】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてプロパギルアルコール（０．０７９５ｇ、０．０８３ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色固体として得た（０．０８７ｇ、４０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 5.35 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2 H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_8H_7ClN_2O$ Molecular Weight: 182.6070 found 183.1
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール
【０４４０】
【化１３８】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール（０．０８７ｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１４１ｇ、０．５７２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．４６５ｇ、１．４２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３１ｇ、０．０４７６ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラ

フィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（３－ヒドロキシプロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

【０４４１】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物をクリーム色粉体として得た（０．０６０ｇ、４５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{15}H_{13}N_5O$ Molecular Weight: 279.3030 found 280.1

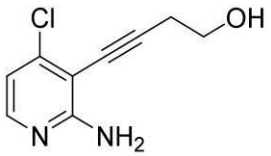
【０４４２】

［実施例８４］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール

【０４４３】

【化１３９】



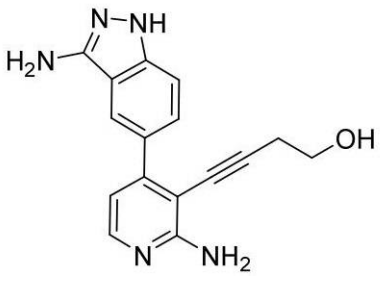
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３－ブチン－１－オール（０．０９９３ｇ、０．１０７ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．１８４ｇ、７９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (s, 1H), 6.73 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 5.05 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (td, J = 6.6, 5.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. For $C_9H_9ClN_2O$ Molecular Weight: 196.6340 found 197.1

４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール

【０４４４】

【化１４０】



脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、５ｍＬ）５ｍＬ中の３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール（０．１８４ｇ、０．９

３ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２７８ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．３０３ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６０６ｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）を、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（４－ヒドロキシブター１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 8.05 (ddd, J = 8.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 4.93 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.53 (td, J = 6.7, 5.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

【０４４５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物をクリーム色粉体として得た（０．０５９ｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.59 (t, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{16}H_{15}N_5O$ Molecular Weight: 293.3300 found 294.1

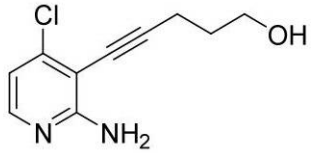
【０４４６】

［実施例８５］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ペンター４－イン－１－オール

【０４４７】

【化１４１】



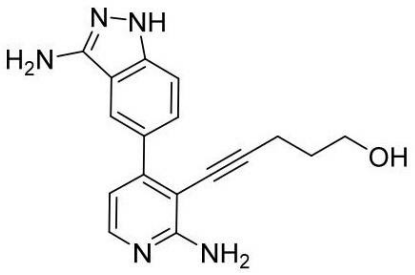
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ／１．１８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２２５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８２９ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－ペンチン－１－オール（０．１１９ｇ、０．１３２ｍＬ、１．４１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．１９２ｇ、７７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 6.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.59 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.54 (td, J = 6.1, 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{10}H_{11}ClN_2O$ Molecular weight 210.6610 found 211.5.

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンター４－イン－１－オール

【０４４８】

【化１４２】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール（０．１９２ｇ、０．９１４ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２７０９ｇ、１．０９６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２９７ｇ、０．０４５７ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（０．９５２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（５－ヒドロキシペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１１７ｇ、４３％）を得た。

【０４４９】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０９０ｇ、３２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 8.8, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.31 (s, 2H), 4.51 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.40 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{17}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 307.3570 found 308.1

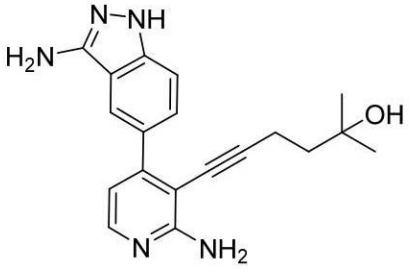
【０４５０】

［実施例８６］

６－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール

【０４５１】

【化１４３】



２～５ｍＬのＢｉｏｔａｇｅ　ＭＷ管に、６－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（１０３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（９．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）およびジオキサン（１．８ｍＬ）

を入れた。得られた懸濁液を窒素で５分間パージした後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却した後、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで合わせた有機フラクションを無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（２３ｍｇ）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.54 (s, 6H), 2.28 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4 and 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 11.48 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{21}N_5O$ 335.17; Found: 336.25

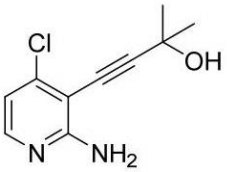
【０４５２】

［実施例８７］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０４５３】

【化１４４】



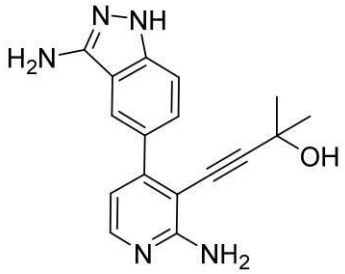
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２６ｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００９７ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３５８ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチル－３－ブチン－２－オール（０．１０３ｇ、０．１１９ｍＬ、１．２２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．１７７ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (d, J = 23.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 5.59 (s, 1H), 1.49 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{10}H_{11}ClN_2O$ Molecular Weight: 210.6610 found 221.5

４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０４５４】

【化１４５】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール（０．２４４ｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．３４

４ｇ、１．３９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３８ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．９５２ｇ、２．９２ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．２３１ｇ、６７％）を得た。

【０４５５】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０５４ｇ、１５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{17}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 307.3570 found 308.1

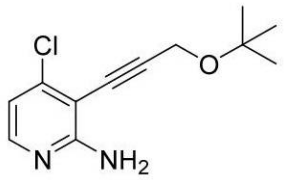
【０４５６】

［実施例８８］

３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン

【０４５７】

【化１４６】



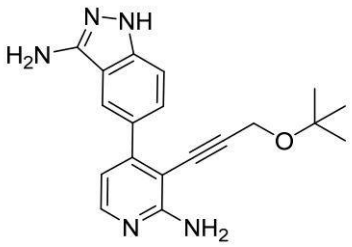
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．２５ｇ、０．９８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０３ｇ、０．０５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン（０．２ｍｌ、１．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１１６ｇ、４９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.22 (s, 9 H) 4.39 (s, 2 H) 6.51 (br. s., 2 H) 6.69 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=5.34 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.91, 40.28, 51.31, 64.79, 77.20, 99.49, 112.76, 115.07, 148.83, 161.65. m/z (ESI-MS) [M]$^+$ 239.0.

５－（２－アミノ－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４５８】

【化１４７】



エタノール０．７ｍｌ中の３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン（０．０２８ｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０４５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２３ｍｌ、０．２３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（１２．３ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11 (s, 9 H) 4.27 (s, 2 H) 5.41 (s, 2 H) 6.17 (br. s., 2 H) 6.62 (d, J= 5.19 Hz, 1 H) 7.25 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.70, 1.53 Hz, 1 H) 7.95 (m, 2 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.83, 40.27, 51.27, 80.18, 97.07, 99.45, 109.24, 113.28, 121.09, 127.43, 128.32, 134.19, 141.55, 144.83, 147.75, 150.25, 152.16. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{22}ON_5$ = 336.1819 found=336.1816.

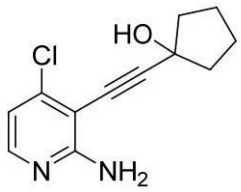
【０４５９】

［実施例８９］

１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール

【０４６０】

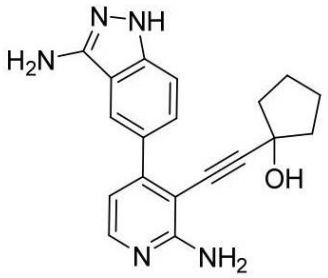
【化１４８】



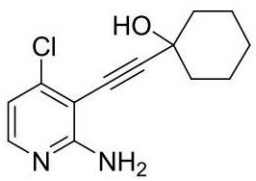
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１０５ｇ、０．４１６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００７９ｇ、０．０４１６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２９ｇ、０．０４１６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニルシクロペンタン－１－オール（０．０５５ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を茶褐色固体として得た（０．０８８ｇ、９０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.50 - 6.32 (m, 2H), 5.45 (s, 1H), 1.92 (q, J = 5.6, 4.6 Hz, 4H), 1.81 - 1.62 (m, 4H). LRMS (ESI) m/z [M]$^{+}$. $C_{12}H_{13}ClN_2O$ Molecular

Weight: 236.6990 found 237.1
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール
【０４６１】
【化１４９】



１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（０．０８８ｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１１０２ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１２１ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．３６３ｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリルを得た。
【０４６２】
次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０２２ｇ、１８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.12 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.83 (m, 4H), 1.75 - 1.70 (m, 2H), 1.61 (tq, J = 7.1, 3.8, 2.7 Hz, 2H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{19}H_{19}N_5O$ Molecular Weight: 333.3950 found 334.3
【０４６３】
［実施例９０］
１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール
【０４６４】
【化１５０】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．４ｇ、１．５７５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０１５ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０５５ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続

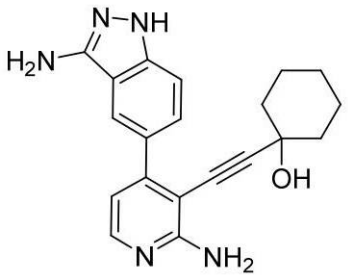
いて１－エチニルシクロヘキサン－１－オール（０．２３４ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．２８２ｇ、７１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 5.61 (s, 1H), 1.88 (dd, J = 9.2, 5.4 Hz, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 2H), 1.53 (d, J = 8.6 Hz, 5H), 1.30 - 1.13 (m, 1H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{13}H_{15}ClN_2O$ Molecular Weight: 250.7260 found 251.1

１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール

【０４６５】

【化１５１】



１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール（０．０８８ｇ、０．３７２ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１１０２ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１２１ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．３６３ｇ、１．１１５ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．３３２ｇ、８８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 8.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 1H), 1.77 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.44 (td, J = 11.9, 11.4, 3.6 Hz, 3H), 1.26 - 1.07 (m, 3H).

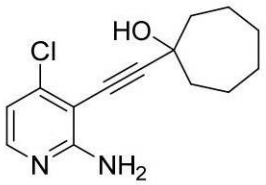
【０４６６】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０７６ｇ、５９％）。

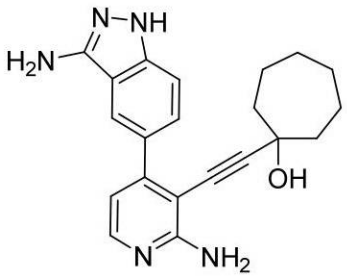
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.68 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 9.2, 5.0 Hz, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 4H), 1.36 - 1.28 (m, 1H), 1.26 - 1.05 (m, 3H).LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{20}H_{21}N_5O$ Molecular Weight: 347.4220 found 348.1

【０４６７】

［実施例９１］
１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール
【０４６８】
【化１５２】



４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３８３ｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２９ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（．０１０３ｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて１－エチニルシクロヘプタン－１－オール（０．２５０ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を薄茶褐色固体として得た（０．２５１ｇ、６３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 6.46 (s, 3H), 5.49 (s, 2H), 2.00 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 8H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{14}H_{17}ClN_2O$ Molecular Weight: 264.7530 found 265.1
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール
【０４６９】
【化１５３】



１－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール（０．２５１ｇ、０．９４６ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．３５０８ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３０８ｇ、０．０４７３ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（１．０７９ｇ、３．３１３ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．３３２ｇ、８８％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (dd, J = 6.2, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 8.7, 5.3, 2.4 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz,

1H), 6.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 2H), 5.42 (s, 1H), 1.87 (dd, J = 13.7, 8.2 Hz, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 6H), 1.26 (td, J = 9.3, 8.8, 4.6 Hz, 2H).

【０４７０】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０４９ｇ、１４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 51.1 Hz, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 2H), 1.96 - 1.89 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 6H), 1.27 (d, J = 15.3 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{21}H_{23}N_5O$ Molecular Weight: 361.4490 found 362.3

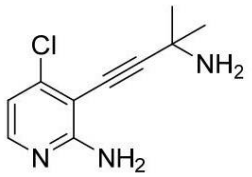
【０４７１】

［実施例９２］

３－（３－アミノ－３－メチルブター１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン

【０４７２】

【化１５４】



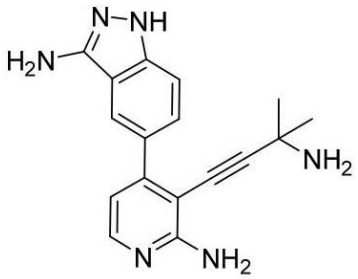
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０２３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０８３ｇ、０．１１８１ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチルブター３－イン－２－アミン（０．１１６ｇ、０．１４７ｍＬ、１．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物（０．１９４１ｇ、７８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.48 (s, 2H), 2.90 (s, 2H), 1.40 (s, 6H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{10}H_{12}ClN_3$ Molecular Weight: 209.6770 found 210.1

５－（２－アミノ－３－（３－アミノ－３－メチルブター１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４７３】

【化１５５】



３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン（０．１９４ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．２７５ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３２５ｇ、０．０４６４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．９０７ｇ、２．７８４ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、５－（２－アミノ－３－（（１－ヒドロキシシクロヘキシル）エチニル）ピリジン－４－イル）－２－フルオロベンゾニトリル（０．１９９ｇ、８８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (ddd, J = 8.8, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.35 (s, 2H), 1.29 (s, 6H).

【０４７４】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．１４９ｇ、５４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 (s, 4H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 1.55 (s, 6H).
LRMS (ESI) m/z [M]$^+$. $C_{17}H_{18}N_6$Molecular Weight: 306.3730 found 307.1

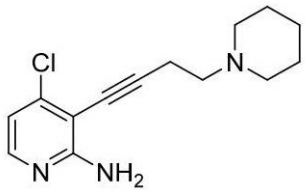
【０４７５】

［実施例９３］

４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４７６】

【化１５６】



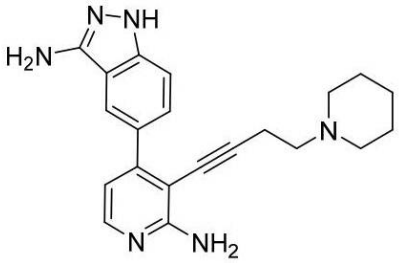
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）ピペリジン（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．０６３ｇ、４０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, J=5.19 Hz, 2 H) 1.52 (quin, J=5.57 Hz, 4 H) 2.39 (br. s., 4 H) 2.52-2.55 (m, 2 H) 2.64-2.72 (m, 2 H) 6.65 (d, J=5.34 Hz, 3 H) 6.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.07, 24.52, 25.83, 54.08, 57.34, 74.94, 101.20, 102.19, 112.47, 143.22, 148.05, 161.96. m/z (ESI-MS) [M]$^+$ 264.0.

５－（２－アミノ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４７７】

【化１５７】



エタノール１．７ｍｌ中の４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０７５ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．１１５ｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（６３．３ｍｇ、３５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.42 (m, 2 H) 1.42-1.55 (m, 4 H) 2.33 (br. s., 4 H) 2.45 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 2.52-2.59 (m, 2 H) 5.44 (s, 2 H) 6.42 (s, 2 H) 6.58 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.26 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.53 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 7.90 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.09, 25.85, 54.09, 57.40, 60.32, 77.85, 98.27, 100.45, 109.35, 112.97, 114.58, 121.15, 127.48, 128.63, 141.61, 147.12, 150.32, 151.02, 161.73. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found= 361.2132.

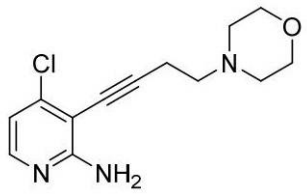
【０４７８】

［実施例９４］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４７９】

【化１５８】



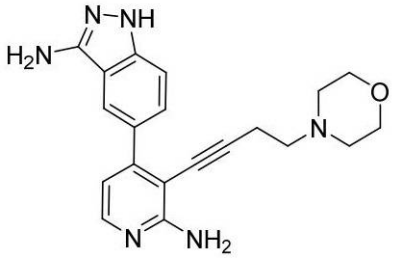
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）モルホリン（１２２）（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３９ｇ、８９％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H) 2.56 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.70 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.59 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.51-6.78 (m, 3 H) 6.84 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.85, 53.45, 57.05, 66.58, 75.05, 101.03, 102.25, 112.61, 143.38, 148.20, 162.01. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 266.0.

５－（２－アミノ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４８０】

【化１５９】



エタノール０．６ｍｌ中の４－クロロ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０２９ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．０４２ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２ｍｌ、０．２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２８ｍｇ、７８％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.36 (br. s., 4 H) 2.42-2.48 (m, 2 H) 2.53-2.60 (m, 2 H) 3.55 (t, J=4.39 Hz, 4 H) 5.45 (s, 2 H) 6.43 (s, 2 H) 6.58 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.26 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.49-7.56 (m, 1 H) 7.91 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.98, 53.40, 57.07, 66.53, 71.18, 98.07, 100.43, 109.36, 113.00, 121.15, 123.89, 127.47, 128.60, 141.60, 147.15, 150.33, 152.06, 161.69. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}ON_6$ = 363.1928 found= 363.1925.

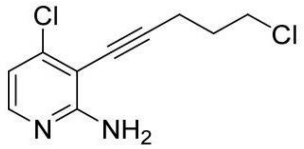
【０４８１】

［実施例９５］

４－クロロ－３－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

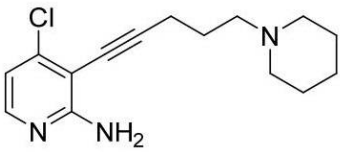
【０４８２】

【化１６０】

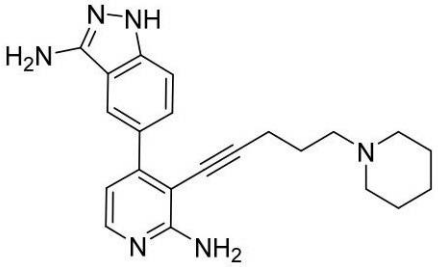


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて５－クロロ－１－ペンチン（０．１ｍｌ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネ

シウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１０２ｇ、７５％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (quin, J=6.70 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 6.48 (br.s., 2 H) 6.67 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=4.83 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.48, 31.37, 44.58, 74.36, 100.42, 102.02, 112.80, 144.48, 148.25, 161.55. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 229.0.
４－クロロ－３－（５－ピペリジノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【０４８３】
【化１６１】



密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（０．１ｇ、９０％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 1.48 (quin, J=5.49 Hz, 4 H) 2.03 (quin, J=7.05 Hz, 2 H) 2.31 (br. s., 4 H) 2.36 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=4.61 Hz, 2 H) 6.41 (br. s., 2 H) 6.66 (dd, J=5.49, 2.93 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.88, 25.58, 30.77, 44.24, 54.10, 57.43, 73.76, 101.61, 102.30, 112.19, 143.70, 147.65, 160.95. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 292.1.
５－（２－アミノ－３－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンター１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０４８４】
【化１６２】



エタノール１．８ｍｌ中の４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０８７ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．１２２ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（４８ｍｇ、４２％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.34 (br. s., 2 H) 1.39-1.49 (m, 4

H) 1.54-1.67 (m, 2 H) 2.18 (br. s., 6 H) 2.39 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 5.43 (br. s., 2 H) 6.10 (br. s., 2 H) 6.59 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.25 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.51 (dd, J=8.57, 1.10 Hz, 1 H) 7.91 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 11.49 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.43, 25.65, 45.57, 51.56, 52.49, 54.38, 59.87, 91.29, 100.62, 109.26, 113.36, 114.55, 121.19, 127.55, 128.62, 141.57, 147.05, 150.30, 151.91, 161.11. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{22}H_{27}N_6$ = 375.2292 found= 375.2292.

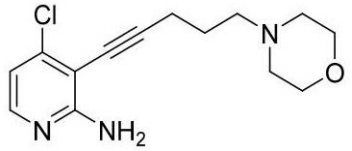
【０４８５】

［実施例９６］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０４８６】

【化１６３】



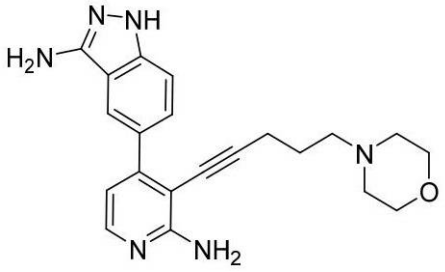
密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（１１５ｍｇ、９０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (quin, J=7.14 Hz, 2 H) 2.35 (br. s., 4 H) 3.41 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.52-2.56 (m, 2 H) 3.57 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.42 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.77, 25.57, 53.95, 57.69, 66.77, 79.36, 100.30, 102.30, 112.82, 144.29, 148.05, 161.50. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 280.1.

５－（２－アミノ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４８７】

【化１６４】



エタノール２．４ｍｌ中の４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（９７）（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．８ｍｌ、０．８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００５ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を緑色結晶として得た（１０２ｍｇ、６８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58 (quin, J=7.03 Hz, 2 H) 2.11-2.20 (m, 6 H) 2.40 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.49 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 5.43 (s, 2 H) 6.10 (s, 2 H) 6.59 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.20-7.29 (m, 1 H) 7.50 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 1 H) 7.90 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 11.48 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.71, 25.43, 53.79, 57.61, 66.72, 76.73, 99.22, 100.67, 109.27, 113.36, 114.54, 121.19, 127.54, 128.62, 141.57, 147.03, 150.31, 151.96, 161.09. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}ON_7$ = 377.1959 found= 377.1959.

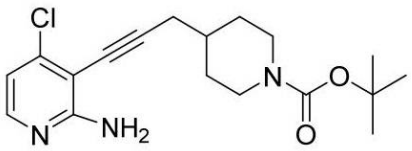
【０４８８】

［実施例９７］

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０４８９】

【化１６５】



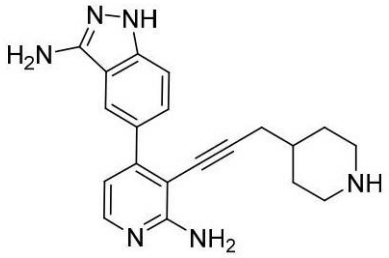
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてｔｅｒｔ－ブチル４－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３ｇ、７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.28 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H) 1.43-1.45 (m, 1 H) 1.74 (d, J=9.67 Hz, 4 H) 3.96 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 6.41 (br. s., 2 H) 6.67 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.62, 28.66, 31.33, 35.35, 36.34, 74.92, 79.02, 100.39, 102.25, 112.84, 144.39, 148.11, 154.42, 161.47. m/z (ESI-MS) $[M\text{-tert-butyl}]^+$ 294.0.

５－（２－アミノ－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４９０】

【化１６６】



エタノール０．３ｍｌ中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０１２ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０１８ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１ｍｌ、０．１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させた。粗生成物をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解し、ＴＢＡＦ（５ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を加え、８時間還流させ、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（３．７５ｍｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.29-1.41 (m, 2 H) 1.75-1.87 (m, 3 H) 2.51 (d, J=6.71 Hz, 2 H) 2.74-2.83 (m, 2 H) 3.23 (d, J= 12.36 Hz, 2 H) 7.00 (d, J= 6.41 Hz, 1 H) 7.42 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 7.63 (d, J= 1.53 Hz, 1 H) 2.92 (br.s., 1 H) 8.06 (d, J= 6.56 Hz, 1 H) 8.26 (s, 1H) 8.28-8.38 (m, 1 H) 8.57-8.72 (m, 1H) 11.88 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.29, 28.33, 23.80, 43.40, 77.64, 97.87, 107.50, 109.98, 113.70, 114.24, 122.56, 127.48, 127.53, 141.94, 147.97, 150.26, 151.36, 163.86. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}N_6$ = 347.1979 found=347.1977.

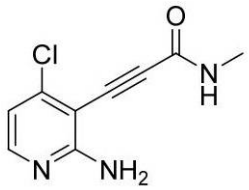
【０４９１】

［実施例９８］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド

【０４９２】

【化１６７】



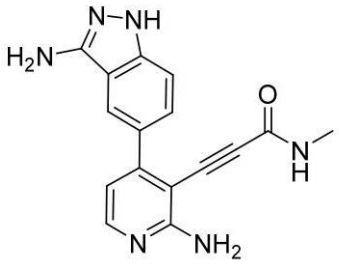
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００６ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．００４ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてＮ－メチルプロピオルアミド（０．０５９ｇ、０．７０８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。次いで反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を暗茶褐色油状物として得た（０．０７３ｇ、５９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.77 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.8 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^{+}$. For $C_9H_8ClN_3O$ Molecular Weight: 209.6330 found 210.5

３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド

【０４９３】

【化１６８】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド（０．０７３ｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）、２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．１０３５ｇ、０．４１９ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１１４ｇ、０．０１７４ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）、炭酸セシウム（０．３４１ｇ、１．０４７ｍｍｏｌ）を、アルゴンでフラッシュした密封管中、脱気したジオキサンと水との混合物（１８：２、７ｍＬ）に加え、１１０℃で１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、３－（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミドを得た。

【０４９４】

次いで得られたフルオロベンゾニトリルをエタノール（８ｍｌ）に溶解し、ヒドラジン（２ｍＬ、エタノール中１Ｍ溶液）を加えた。得られた混合物を還流状態で２時間撹拌し、冷却し、濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色粉体として得た（０．０１５ｇ、１４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.27 (s, 1H), 8.54 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 4.6 Hz, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^{+}$. $C_{16}H_{14}N_6O$ Molecular Weight: 306.3290 found 307.1

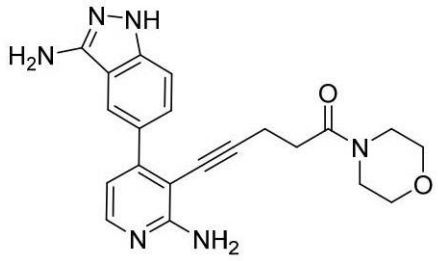
【０４９５】

［実施例９９］

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンター４－イン－１－オン

【０４９６】

【化１６９】



２～５ｍＬのＢｉｏｔａｇｅ　ＭＷ管に、５－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンター４－イン－１－オン（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（１０３ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（９．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）およびジオキサン（１．８ｍＬ

）を入れた。得られた懸濁液を窒素で５分間パージした後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却した後、水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで合わせた有機フラクションを無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（１４ｍｇ）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.12 (m, 4H), 1.64 (m, 4H), 2.38 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 2.66 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4 and 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{22}N_6O_2$390.18; Found: 391.20.

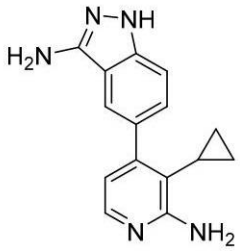
【０４９７】

［実施例１００］

５－（２－アミノ－３－シクロプロピルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０４９８】

【化１７０】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、４－クロロ－３－シクロプロピルピリジン－２－アミン（２９．５ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、１当量）および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－インダゾール－３－アミン（５９ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（５．７ｍｇ、０．００８７５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．７ｍＬ）中混合物を入れ、アルゴン下で撹拌した後、１Ｍ K_3PO_4水溶液（０．３５ｍＬ）を加えた。反応物を穏やかなアルゴン流下５０℃に１０分間、次いで１００℃で２４時間加熱した。次いで撹拌した反応混合物を室温に冷却し、水（７ｍＬ）でゆっくり希釈すると固体が沈殿し、これを濾過し、１Ｍ　Na_2CO_3水溶液（１０ｍＬ×３）、水（１０ｍＬ）およびヘキサン（２ｍＬ）で洗浄して、表題化合物をベージュ色固体として得た（２６ｍｇ）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ -0.18 - -0.10 (m, 2H), 0.66 - 0.75 (m, 2H), 1.63 - 1.75 (m, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.82 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 11.42 (s, 1H).

【０４９９】

［実施例１０１］

４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタン－１－オール

【０５００】

【化１７１】



４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール（実施例８４　ＳＵ１５０３）（４２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（１．２ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（２１ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、５２％）。^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.36 - 1.50 (m, 2H), 1.54 - 1.66 (m, 2H), 2.60 - 2.71 (m, 2H), 3.44 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 5 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{16}H_{19}N_5O$ 297.2 found 298.3 (M+1).

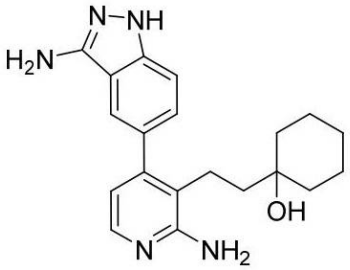
【０５０１】

［実施例１０２］

１－（２－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）シクロヘキサン－１－オール

【０５０２】

【化１７２】



１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール（実施例９０）（９０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（２．７ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（６７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、７１％）。1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.20 - 1.51 (m, 10H), 1.58 - 1.67 (m, 2H), 2.55 - 2.64 (m, 2H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (br s, 1H), 4 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{20}H_{25}N_5O$ 351.2 found 352.2 (M+1).

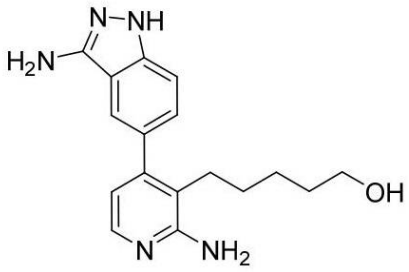
【０５０３】

［実施例１０３］

５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタン－１－オール

【０５０４】

【化１７３】

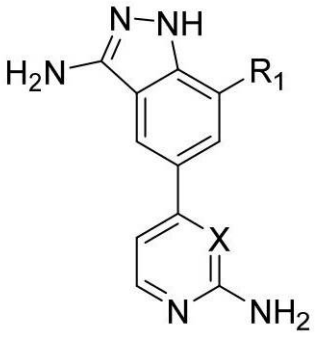


５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール（実施例８５）（６８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（１．７ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（３５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下、室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（４５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、６５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 1.19 - 1.29 (m, 2H), 1.31 - 1.41 (m, 2H), 1.45 - 1.56 (m, 2H), 2.54 - 2.61 (m, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{17}H_{21}N_5O$ 311.2 found 312.2 (M+1).

【０５０５】

セクション７　－　式：

【化１７４】

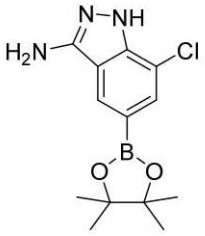


の化合物

７－クロロ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

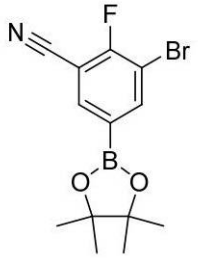
【０５０６】

【化１７５】

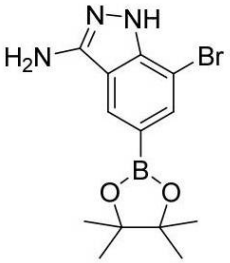


３－クロロ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（０．２２ｍｌ、２．４７ｇ、６．８ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を還流状態で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空下で濾過し、水

次いで石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、７５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H).
３－ブロモ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリルの調製のための一般的方法
【０５０７】
【化１７６】



ビス（ピナコラト）ジボロン（１．５ｇ、５．９９ｍｍｏｌ、１．２当量）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ジピリジル（６７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．０５当量）および（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）ダイマー（１３２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．０４当量）の無水ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（２０ｍＬ）中室温で１時間撹拌した。次いで３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（１ｇ、５ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＭＴＢＥ（２ｍＬ）中溶液を加え、得られた反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。
反応物を減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ジエチルエーテル：石油エーテル０％から１０％の濃度勾配で溶出）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（１．３ｇ、４．０ｍｍｏｌ、８０％）。
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.32 (s, 12H), 8.05 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H).^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -98.28. LRMS (ESI) m/z [M]$^+$ 325.03, 327.03.
７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法
【０５０８】
【化１７７】



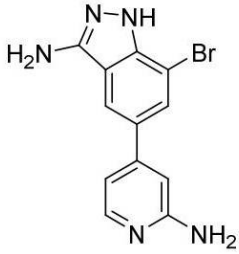
３－ブロモ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（１ｇ、３．１ｍｍｏｌ、１当量）を、ヒドラジン溶液（ＴＨＦ中１Ｍ、６．２ｍＬ、６．２ｍｍｏｌ、２当量）と共に還流状態下１８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、冷却し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗生成物を洗浄し、ＭｅＯＨから結晶化させて、表題生成物を淡茶褐色固体として得た（０．８ｇ、２．３７ｍｍｏｌ、７６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H). LRMS (ESI-MS) m/z [M]$^+$ 337.01 (100%),

339.01 (100%).

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾールの合成のための一般的方法

【０５０９】

【化１７８】



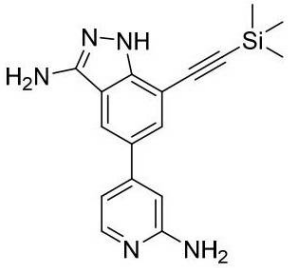
５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（１７６．１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、２－アミノ－４－ブロモピリジン（８６．５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。エタノール（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら５０℃にした後、K_3PO_4（O_2－フリー、１Ｍ、０．７５ｍＬ）を加えた。撹拌を２４時間続けた。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％、６ＣＶ；０～２％、１ＣＶ；２％、３ＣＶ；２～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を黄色固体として得た（４２ｍｇ、３２％）。

1H (DMSO-d6, 400 MHz) δ 5.64 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (dd, J = 5.4 & 1.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H),11.93 (br s, 1H); LR-MS ESI 304.02 (100%), 306.02 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{11}N_5Br$ requires 304.0198 found 304.0200.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（トリメチルシリル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（ＤＢ１４／７１）。

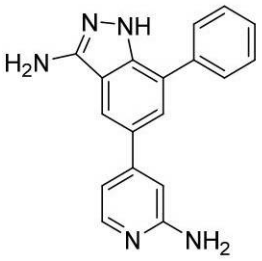
【０５１０】

【化１７９】

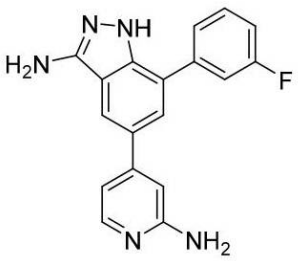


５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（０．０３０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ＴＭＳアセチレン（２８μＬ、０．２ｍｍｏｌ）ならびにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。ＤＭＦ（１．５ｍＬ）およびNEt_3（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら６０℃にし、１６時間維持した。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０％～１０％、１ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を

黄色固体として得た（４２ｍｇ、３２％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 0.28(s, 9H) 5.61 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 11.89 (br s, 1H); LR-MS ESI 322.27 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{20}N_5Si$ requires 322.1488 found 322.1490.
【０５１１】
［実施例１０４］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５１２】
【化１８０】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（実施例１）（０．０５０ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．０４６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。エタノール（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら９０℃にした後、K_3PO_4（O_2－フリー、１Ｍ、０．６０ｍＬ）を加えた。撹拌を２４時間続けた。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を淡黄色固体として得た（０．０２４ｇ、４２％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.53 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.53 (m, 3H),7.74 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 4.7 Hz, 1H) 8.08 (s, 1H),11.65 (br s, 1H); LR-MS ESI 302.24 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{15}N_5$ requires 302.1406 found 302.1402.
【０５１３】
［実施例１０５］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５１４】
【化１８１】



３－フルオロフェニルボロン酸（０．０６２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１

０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.58 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H); LR-MS ESI 320.20 (100%). LRMS: For $C_{18}H_{14}FN_5$ requires 319.12 found 320.13.

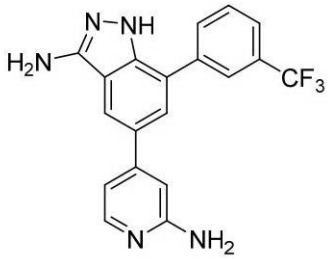
【０５１５】

［実施例１０６］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５１６】

【化１８２】



３－トリフルオロメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２３ｇ、３３％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.60 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (dd, J = 1.3 & 5.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H) 8.08 (m, 2H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 11.80 (br s, 1H); LR-MS ESI 370.18 (100%). LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{15}F_3N_5O$requires 369.12 found 370.13.

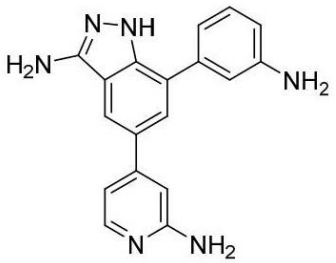
【０５１７】

［実施例１０７］

７－（３－アミノフェニル）－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

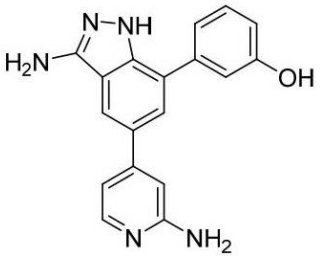
【０５１８】

【化１８３】

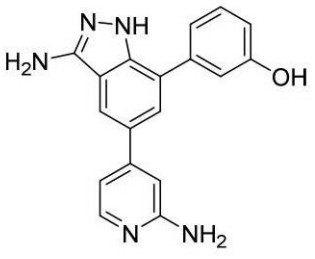


３－アミノフェニルボロン酸（０．０８２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．

０２１ｇ、３５％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.11 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.15 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 11.49 (br s, 1H); LR-MS ESI 317.23 (100%). LRMS : For $C_{18}H_{17}N_6$ requires 316.14 found 317.14
【０５１９】
［実施例１０８］
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール
【０５２０】
【化１８４】



３－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．０３２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１０ｇ、１７％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.51 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.80 (m, 3H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H) 7.49 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (m, 1H), 11.59 (br s, 1H); LR-MS ESI 318.15 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{16}N_5O$requires 317.13 found 318.13.
【０５２１】
［実施例１０９］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５２２】
【化１８５】



３－メトキシフェニルボロン酸（０．０５７ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３２ｇ、５１％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 3.85 (s, 3H), 5.53 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.2 & 7.8 Hz, 1H)

7.24 (s, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 5.7 Hz, 1H) 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.66 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.21 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 332.14 found 332.15.

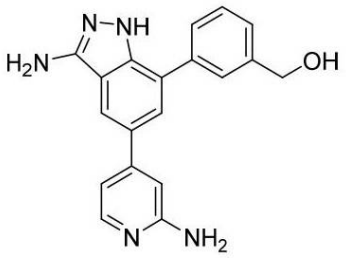
【０５２３】

［実施例１１０］

３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール

【０５２４】

【化１８６】



３－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１６ｇ、２５％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 4.61 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 5.17 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.86 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 11.61 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.22 (100%). LR MS: For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 331.14 found 332.14.

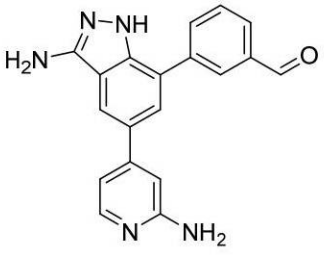
【０５２５】

［実施例１１１］

３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアルデヒド

【０５２６】

【化１８７】



３－ホルミルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２１ｇ、３２％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.51 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.9 Hz, 1H),

7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.52 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H); LRMS : For $C_{19}H_{15}N_5O$requires 329.14 found 330.13.

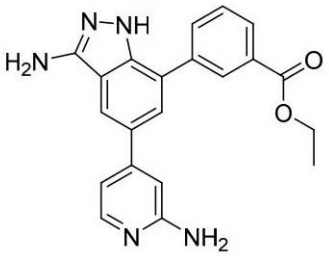
【０５２７】

［実施例１１２］

エチル３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゾエート

【０５２８】

【化１８８】



（３－（エトキシカルボニル）フェニル）ボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２４ｇ、３４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.36 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H) , 7.68 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (m, 3H), 8.13 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 11.74 (br s, 1H); LR-MS ESI 374.20 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{20}N_5O_2$ requires 373.15 found 374.16.

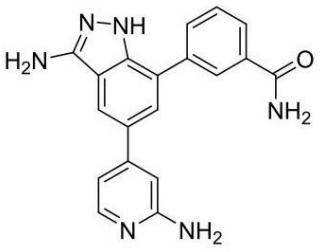
【０５２９】

［実施例１１３］

３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド

【０５３０】

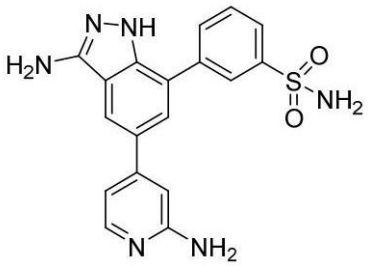
【化１８９】



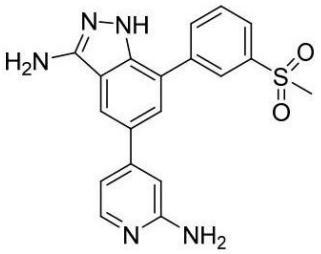
（３－カルバモイルフェニル）ボロン酸（０．０７５ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、１６％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.57 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.9 & 6.9 Hz, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.11 (m, 3H), 11.73 (br s, 1H); LRMS : For $C_{19}H_{16}N_6O$requires 344.14 found 345.14.

【０５３１】
［実施例１１４］
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド
【０５３２】
【化１９０】



（３－スルファモイルフェニル）ボロン酸（０．０７６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２３ｇ、２４％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.66 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.88 (d, J = 1.9 & 6.9 Hz, 1H), 7.38 (s, 2H), 7.61 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.16 (m, 2H), 11.70 (br s, 1H); LR-MS ESI 381.16 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{17}N_6O_2S$requires 381.1134 found 381.1145.
【０５３３】
［実施例１１５］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５３４】
【化１９１】

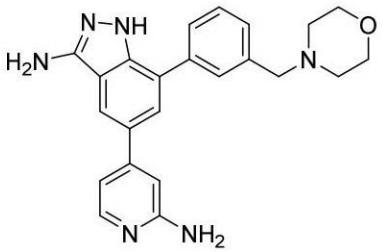


（３－（メチルスルホニル）フェニル）ボロン酸（０．０７４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３６ｇ、３２％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 3.33 (s, 3H), 5.62 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H) , 7.79 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 11.82 (br s, 1H); LR-MS ESI 380.13 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_6OS$requires 380.1181 found 380.1201.
【０５３５】
［実施例１１６］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５３６】

【化１９２】



（３－（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（０．０５１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、３４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 2.40 (m, 4H), 3.57 (m, 6H), 5.54 (s, 2H), 5.88 (s, 1H) 6.78 (s, 1H), 6.87 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H) , 7.95 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.63 (br s, 1H); LR-MS ESI 401.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{25}N_6O$requires 401.2090 found 401.2096.

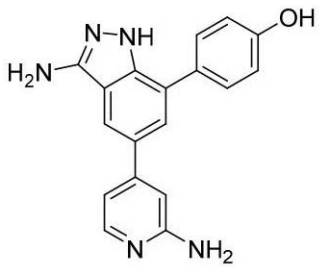
【０５３７】

［実施例１１７］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール

【０５３８】

【化１９３】



４－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．０３２ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２１ｇ、３９％）。

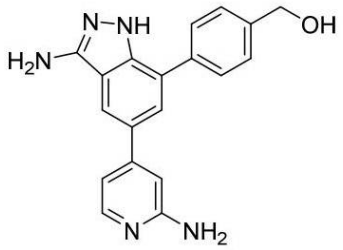
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.48 (s, 2H), 5.86 (s, 2H), 6.77 (s, 1H) 6.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H) , 7.94 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (m, 1H), 11.53 (br s, 1H); LR-MS ESI 318.15 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{16}N_5O$requires 317.1355 found 317.1358.

【０５３９】

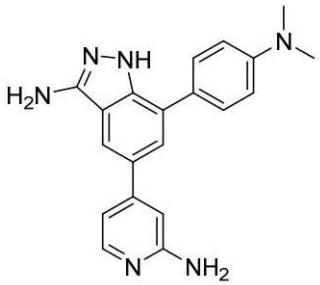
［実施例１１８］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－

イル）フェニル）メタノール
【０５４０】
【化１９４】

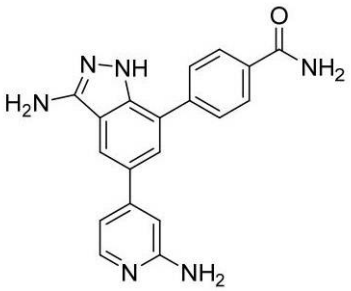


３－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１２ｇ、２２％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 4.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 5.29 (br s, 1H), 5.56 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 11.67 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 332.1511 found 332.1523.
【０５４１】
［実施例１１９］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５４２】
【化１９５】

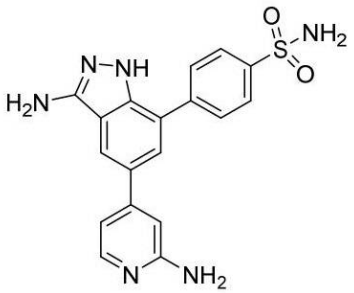


（４－（ジメチルアミノ）フェニル）ボロン酸（０．０６４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１６ｇ、２５％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 2.98 (s, 6H), 5.51 (s, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.89 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.60 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 11.56 (br s, 1H); LR-MS ESI 345.26 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{21}N_6$ requires 345.1828 found 345.1840.
【０５４３】
［実施例１２０］
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド

【０５４４】
【化１９６】

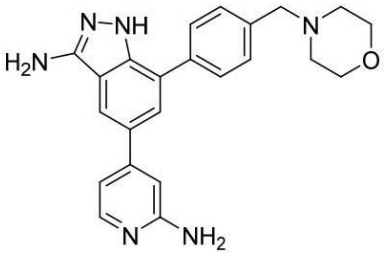


（４－カルバモイルフェニル）ボロン酸（０．０６２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１３ｇ、２１％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.58 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.62 (s, 1H) , 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 3H), 8.12 (s, 1H), 11.72 (br s, 1H); LR-MS ESI 345.17 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{17}N_6O$requires 345.1464 found 345.1466.
【０５４５】
［実施例１２１］
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド
【０５４６】
【化１９７】



（４－スルファモイルフェニル）ボロン酸（０．０７６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１１ｇ、１３％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.60 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.95 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 11.77 (br s, 1H); LR-MS ESI 381.30 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{17}N_6O_2S$requires 381.1134 found 381.1145.
【０５４７】
［実施例１２２］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５４８】

【化１９８】



（４－（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（０．０５１ｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２０ｇ、２１％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 2.41 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.60 (m, 4H), 5.53 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.80 (s, 1H) 6.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.9 Hz, 2H) , 7.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.63 (br s, 1H); LR-MS ESI 401.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{25}N_6O$requires 401.2090 found 401.2096.

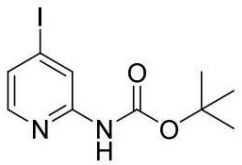
【０５４９】

［実施例１２３］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０５５０】

【化１９９】



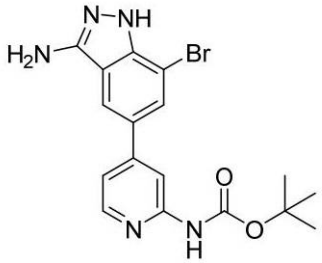
４－ヨードピリジン－２－アミン（２．７ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下ＤＭＡＰ（１．７９ｇ、１４．７２ｍｍｏｌ）続いてBoc_2O（２．８１２ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで反応物を冷却し、水２０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（２．９４ｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): $C_{10}H_{13}IN_2O_2$Molecular Weight: 320.1305 found 321.0

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０５５１】

【化２００】



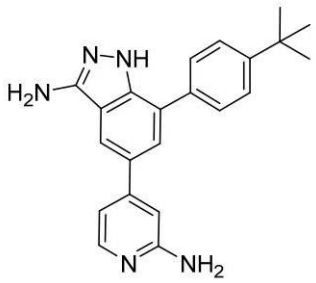
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（１．３ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（３．５５６ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１．２８ｇ、３．８１８ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．１４３ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を薄茶褐色固体として得た（１．０５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{18}BrN_5O_2$Molecular Weight: 404.2680 found 404.0, 405.0.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５５２】

【化２０１】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．０９５ｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）および４－ｔｅｒｔ－ブチルフェニルボロン酸（０．０５０ｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸ナトリウム（０．０７５ｇ、０．７０５ｍｍｏｌ）およびジクロロ［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８２ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＴＢＡＦで処理して脱保護化し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の化合物を黄色粉体として得た（０．０１２ｇ、１１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.11 - 8.06 (m, 1H), 8.01 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 7.78 - 7.75 (m, 2H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz,

1H), 7.66 - 7.60 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{23}N_5$ Molecular weight 357.4610 found 358.2.

【０５５３】

［実施例１２４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５５４】

【化２０２】



２－クロロフェニルボロン酸（０．０６０ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２８ｇ、２５％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.50 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.51 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 11.43 (br s, 1H); LR-MS ESI 336.22 (100%), 338.22 (35%). HRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{15}ClN_5$ requires 336.1016 found 336.1032.

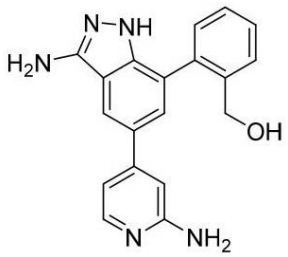
【０５５５】

［実施例１２５］

２－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール

【０５５６】

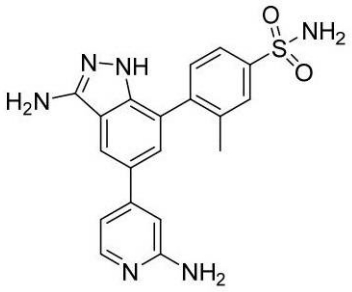
【化２０３】



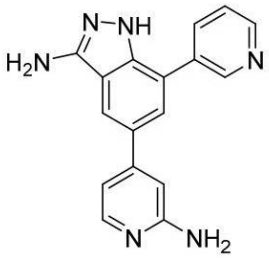
２－ヒドロキシメチルフェニルボロン酸（０．０７２ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、１４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 5.08 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.85 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.83 (dd, J = 1.6 & 5.4 Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 11.61 (br s, 1H); LR-MS ESI 332.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{18}N_5O$requires 332.1511 f

ound 332.1523.
【０５５７】
［実施例１２６］
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルベンゼンスルホンアミド
【０５５８】
【化２０４】

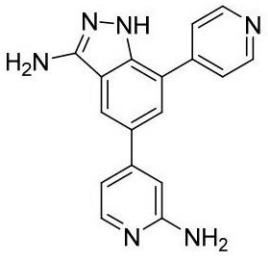


（２－メチル－４－スルファモイルフェニル）ボロン酸（０．０７４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２４ｇ、１６％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.52 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 5.85 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.40 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 8.13 (s, 1H), 11.44 (br s, 1H); LR-MS ESI 395.26 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{19}N_6O_2S$requires 395.1290 found 395.1290.
【０５５９】
［実施例１２７］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５６０】
【化２０５】

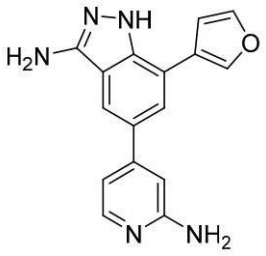


ピリジン－３－イルボロン酸（０．０４６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３１ｇ、２７％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.59 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.62 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 11.81 (br s, 1H); LR-MS ESI 303.10 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{15}N_6$ requires 303.1358 found 303.1346.

【０５６１】
［実施例１２８］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５６２】
【化２０６】

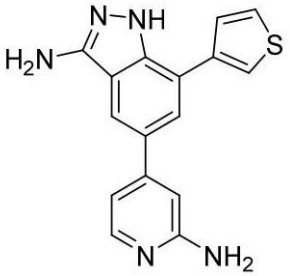


ピリジン－４－イルボロン酸（０．０７５ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１０ｇ、１１％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 5.63 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.88 (d, 4.5 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.68 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 11.82 (br s, 1H); LR-MS ESI 303.10 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{15}N_6$ requires 303.1358 found 303.1346.
【０５６３】
［実施例１２９］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フラン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５６４】
【化２０７】

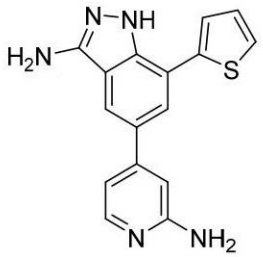


フラン－３－イルボロン酸（０．０５６ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０２２ｇ、２５％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.58 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.87 (dd, J = 1.6 & 5.4Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.48 (br s, 1H); LR-MS ESI 292.20 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{14}N_5O$requires 292.1198 found 292.1203.
【０５６５】
［実施例１３０］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－インダ

ゾール－３－アミン
【０５６６】
【化２０８】

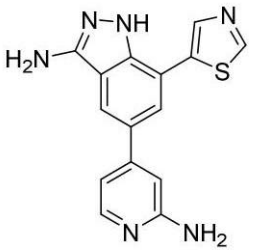


チオフェン－３－イルボロン酸（０．０５８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０４２ｇ、４８％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.57 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.89 (d, J = 5.4Hz, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.95 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.6 (br s, 1H); LR-MS ESI 308.22 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{14}N_5S$requires 308.0970 found 308.0972.
【０５６７】
［実施例１３１］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５６８】
【化２０９】



チオフェン－２－イルボロン酸（０．０５８ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。ＨＬＰＣ精製（一般的実験セクションを参照のこと）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３１ｇ、２７％）。
^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 7.25 (m, 3H), 7.70 (m, 3H), 7.89 (s, 2H), 8.02 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 11.95 (br s, 1H), 13.23 (br s, 1H); LR-MS ESI 308.27 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{14}N_5S$requires 308.0970 found 308.0972.
【０５６９】
［実施例１３２］
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チアゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５７０】

【化２１０】



チアゾール－５－イルボロン酸（０．０４９ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を使用し実施例１０４での手順と同様の手順を使用して、本化合物を調製した。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０３４ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.72 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.85 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 11.81 (br s, 1H); LR-MS ESI 309.21 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{13}N_6S$requires 309.0922 found 309.0972.

【０５７１】

［実施例１３３］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５７２】

【化２１１】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１）（５２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）、カリウムトリフルオロ（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ボレート（５２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（７．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．８ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで１Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．６ｍＬ、１ｍｍｏｌ、３当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１５時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（５０ｍＬ）および１Ｍ　K_2CO_3水溶液（１ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、水（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２７ｍｇ）。

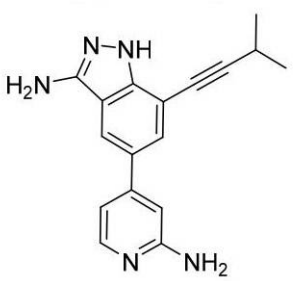
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.57 (s, 2H), 5.92 (s, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.88 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.91 - 8.00 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 13.09 (s, 1H).

【０５７３】

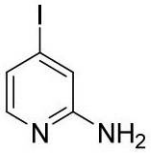
［実施例１３４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５７４】
【化２１２】

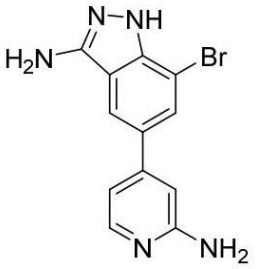


密封管中、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０００８ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン：トリエチルアミン（１：４）０．２７ｍｌ中溶液を脱気し、続いて３－メチルブター１－イン（０．０１３ｍｌ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（１５ｍｇ、５７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.30 (d, J=6.78 Hz, 6 H) 2.90 (spt, J=6.86 Hz, 1 H) 7.20-7.25 (m, 2 H) 7.63 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 7.89 (br. s., 2 H) 8.00 (d, J=7.53 Hz, 1 H) 8.29 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 12.08 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{17}H_{28}N_5$ = 292.1484 found=292.1551.
【０５７５】
［実施例１３５］
４－ヨードピリジン－２－アミン
【０５７６】
【化２１３】



磁気撹拌子を装着し密封した２５ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１．５ｇ、６．７２ｍｍｏｌ、１当量）をジオキサン２ｍＬに溶解した。水酸化アンモニウム溶液（H_2O中２８％）１０ｍＬを加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１１０℃で４時間加熱した。
冷却した後、反応物を真空下で濾過し、水および石油エーテルで３回洗浄して、表題化合物の白色結晶を得た（１．２５ｇ、５．７１２ｍｍｏｌ、８５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J=5.34 Hz, 1 H), 6.86 (br. s., 1 H) 6.81 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1 H), 6.07 (s, 2 H) ppm.
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０５７７】

【化２１４】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨードピリジン－２－アミン（１１８．３４ｍｇ、０．５３７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（５２４．８９ｇ、１．６１１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３７．６９ｍｇ、０．０５３７ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

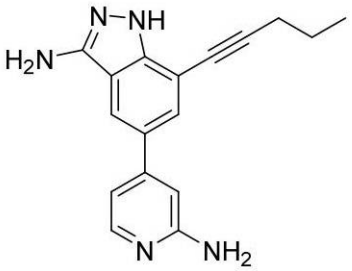
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（１３８．８２ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ、８５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br. s., 1 H), 8.11 (s, 1 H), 7.95 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 6.86 - 6.76 (m, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 5.92 (s, 2 H), 5.64 (br. s., 2 H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{10}BrN_5$ Molecular Weight: 304.15 found 304.1, 306.1, 307.0 (M+H).

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５７８】

【化２１５】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１３０ｍｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（１６．２６ｍｇ、０．０８５４ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３１．２４ｍｇ、０．０４２７ｍｍｏｌ、０．１当量）および１－ペンチン（４３．６３ｍｇ、０．０６３ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％および１０％ＭｅＯＨ）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１１１．９６ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 6.0, 1.9 Hz, 1H), 6.98 (

br s, 1H), 2.53 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.71 (sextet, J = 7.2 Hz, 2H), 1.29 (br. s, 2H), 1.11 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm. LRMS: For $C_{17}H_{17}N_5$requires 291.3 found 292.1 (M+H).

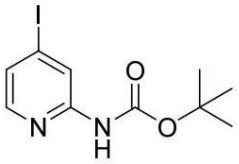
【０５７９】

［実施例１３６］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０５８０】

【化２１６】



４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下ＤＭＡＰ（６６６．１３ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ、１．２当量）を加え、続いてBoc_2O（１．０４ｇ、４．７７ｍｍｏｌ、１．０５当量）を加えた。得られた反応混合物を８０℃で終夜撹拌した。

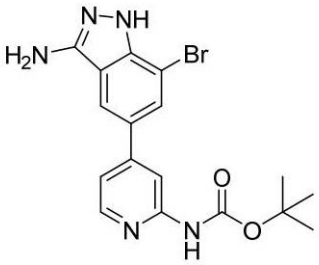
次いで反応物を冷却し、水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×１５ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（１．１６２ｇ、３．６３２ｍｍｏｌ、８０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): $C_{10}H_{13}IN_2O_2$Molecular Weight: 320.1305 found 321.0 (M+H).

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０５８１】

【化２１７】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．３５３ｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（１．３ｇ、３．６４ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３．５５７ｇ、１０．９２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２５５．４９ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で終夜撹拌した。

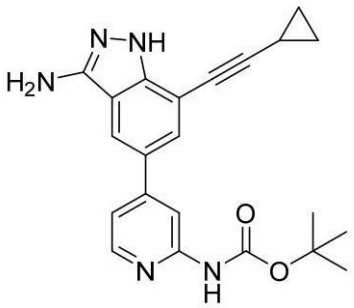
冷却した後、反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た（９４１．７８ｍｇ、２．３２９ｍｍｏｌ、６４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{18}BrN_5O_2$Molecular Weight: 404.2680 found 404.0, 405.0 (M+H).

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０５８２】

【化２１８】



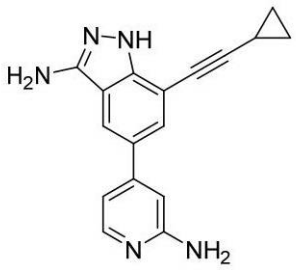
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２３０ｍｇ、０．５６８ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１．６３ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ、０．２当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（４１．５６ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ、０．１当量）およびエチニルシクロプロパン（５６．３８ｍｇ、０．０７２ｍＬ、０．８５３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物（８８．４８ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ、４０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (br. s., 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.26 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.08 (s, 1 H), 7.51 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 5.62 (br. s., 2 H), 1.65 - 1.59 (m, 1 H), 1.50 (s, 9 H), 0.94 - 0.90 (m, 4 H) ppm.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１６７４

【０５８３】

【化２１９】



トリフルオロ酢酸（２３３．７４ｍｇ、０．１５７ｍＬ、２．０５ｍｍｏｌ、２０当量）を、０℃でｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に加えた。次いで反応混合物を室温で

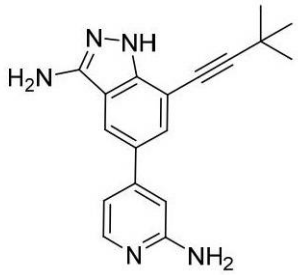
３時間撹拌した。反応物をＮａＨＣＯ$_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を黄色固体として得た（４１．５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 1.63 - 1.58 (m, 1H), 0.94 - 0.87 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{15}N_5$ Molecular Weight: 289.34 found 290.1 (M+H).

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５８４】

【化２２０】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１）（５２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（７５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、０．４ｍｍｏｌ、２当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（７．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．８ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで２Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（無酸素、０．６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１１時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）に希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、１Ｍ　Ｋ$_2$ＣＯ$_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、１％トリエチルアミンを含むＡｃＯＥｔ中２～８％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（４６ｍｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.36 (s, 9H), 5.57 (s, 2H), 5.88 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 - 8.07 (m, 1H), 11.76 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{18}H_{19}N_5$ 305.1640; Found: LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{19}N_5$ Molecular weight 305.3850 found 306.3.

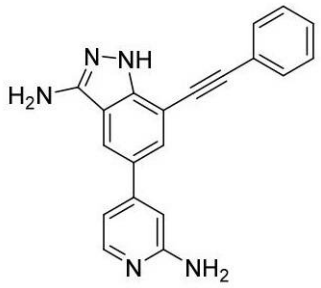
【０５８５】

［実施例１３８］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５８６】

【化２２１】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（０．０３０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、フェニルアセチレン（３７μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）ならびにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）触媒（０．０１２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。ＤＭＦ（１．５ｍＬ）およびNEt_3（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら６０℃にし、１６時間維持した。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１７ｇ、２７％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 5.63 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.82 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.73 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 12.06 (br s, 1H); LR-MS ESI 326.33 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{16}N_5$ requires 326.1406 found 326.1406.

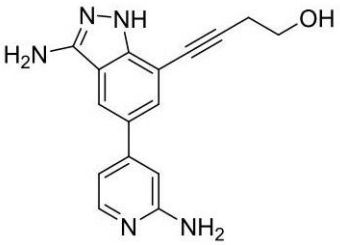
【０５８７】

［実施例１３９］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ブタ－３－イン－１－オール

【０５８８】

【化２２２】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール（０．０３０ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、ブタ－３－イン－１－オール（３１μＬ、０．３４ｍｍｏｌ）ならびに$Pd(PPh_3)_4$（０．０１２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびＣｕＩ（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を２～５ｍＬのマイクロ波バイアルに入れ、これを密封し、窒素でパージした。ＤＭＦ（１．５ｍＬ）およびNEt_3（１．５ｍＬ）を加え、懸濁液を撹拌しながら６０℃にし、１６時間維持した。得られた溶液をＥｔＯＡｃに希釈し、水で洗浄し、減圧下、シリカ上に吸着させた。クロマトグラフィー精製（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇカートリッジ、溶媒システム：ＥｔＯＡｃ／メタノール、０～１０％、８ＣＶ；１０％、４ＣＶ）を行って、生成物を灰白色固体として得た（０．０１３ｇ、４４％）。

^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz) 3.65 (m, 2H), 4.07 (m, 2H), 4.92 (m, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.77 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H

), 7.92 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 11.78 (br s, 1H); LR-MS ESI 294.27 (100%). HRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{16}N_5O$ requires 294.1355 found 294.1355.

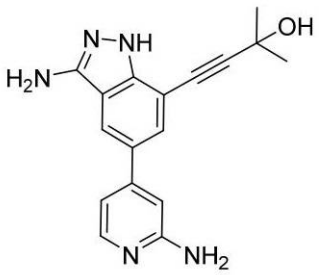
【０５８９】

［実施例１４０］

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０５９０】

【化２２３】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、２－メチルブタ－３－イン－２－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、［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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物を酢酸エチル（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、３７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.54 (s, 6H), 5.42 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H) 7.50 (s, 1H), 7.95 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 11.76 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{17}H_{17}N_5O$ 307.14; Found: 308.20.

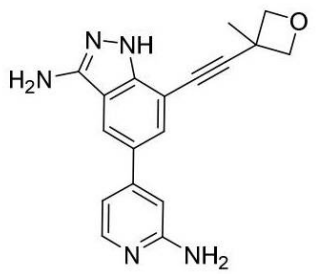
【０５９１】

［実施例１４１］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９２】

【化２２４】



密封管中、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００１４ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）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）触媒（０．００５ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロ

フラン：トリエチルアミン（１：４）０．４５ｍｌ中溶液を脱気し、続いて３－エチニル－３－メチルオキセタン（０．０２ｍｌ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（３２ｍｇ、６６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.70 (s, 3 H) 4.46 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 4.89 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 7.21-7.24 (m, 2 H) 7.68-7.72 (m, 1 H) 7.92 (br. s., 2 H) 8.01 (d, J=6.59 Hz, 1 H) 8.32 (m, 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{18}H_{18}ON_5$ = 320.1433 found=320.1505.

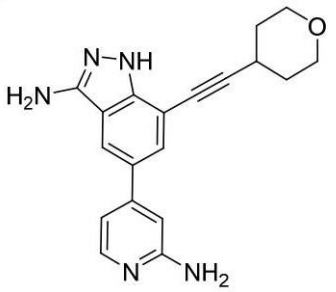
【０５９３】

［実施例１４２］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９４】

【化２２５】



密封管中、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００１４ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）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）触媒（０．００５ｇ、０．００７５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン：トリエチルアミン（１：４）０．４５ｍｌ中溶液を脱気し、続いて４－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．０２ｍｌ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（４１．８ｍｇ、８４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.67-1.78 (m, 2 H) 1.86-1.94 (m, 2 H) 2.98 (tt, J=8.90, 4.28 Hz, 1 H) 3.48 (ddd, J=11.53, 9.12, 2.64 Hz, 2 H) 3.86 (dt, J=11.75, 4.23 Hz, 2 H) 7.19-7.25 (m, 2 H) 7.67 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.93 (br. s., 2 H) 8.00 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 8.30 (d, J=1.30 Hz, 1 H) 12.12 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{20}ON_5$ = 334.1590 found=334.1655.

【０５９５】

［実施例１４３］

５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９６】

【化２２６】



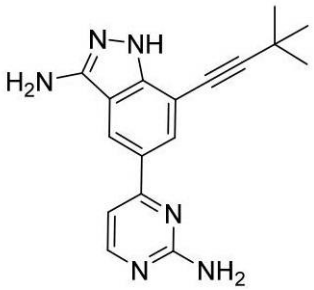
４－ヨードピリミジン－２－アミン（０．３ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５５８ｇ、１．６６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０９７ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、所望の化合物を暗茶褐色固体として得た（０．０７ｇ、１７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.04 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 - 8.26 (m, 2H), 7.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.62 (s, 2H), 5.69 (s, 2H). LRMS: Calculated for $C_{11}H_9BrN_6$ 304.01; Found: 307.0; 305.0 (M+H)

５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９７】

【化２２７】



５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０１７ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を茶褐色固体として得た（０．０１３ｇ、２６％）。ＮＭＲ

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.58 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 1.37 (s, 9H). LRMS: Calculated for $C_{17}H_{18}N_6$306.16; Found 307.16 (M+H)

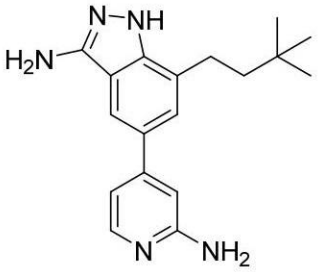
【０５９８】

［実施例１４４］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０５９９】

【化２２８】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１３７）（３０ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０．４２ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で終夜撹拌した。

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～８０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物（１５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、５０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 11.56 (s, 1 H), 7.92 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 1.7 Hz, 1 H), 6.79 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1 H), 6.72 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 5.88 (s, 2 H), 5.42 (s, 2 H), 2.81 - 2.73 (m, 2 H), 1.62 - 1.55 (m, 2 H), 0.99 (s, 9 H) ppm. LRMS: For $C_{18}H_{23}N_5$ requires 309.41 found 310.3 (M+H).

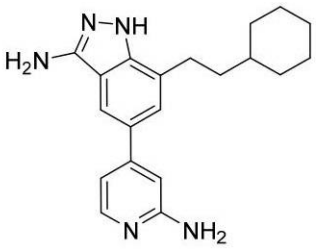
【０６００】

［実施例１４５］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１６７２

【０６０１】

【化２２９】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロヘキシルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の乾燥ＭｅＯＨ（１．０ｍｌ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１７ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を水素雰囲気下室温で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、７７％）。

1H NMR (400 MHz, MeOD): δ 0.64 - 0.77 (m, 2H), 1.00 - 1.57 (m, 11H), 2.48 - 2.56 (m, 2H), 6.58 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (app s, 1H), 7.78 (app s, 1H), 5 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{20}H_{25}N_5$ 335.2 found 336.2 (

M+1).

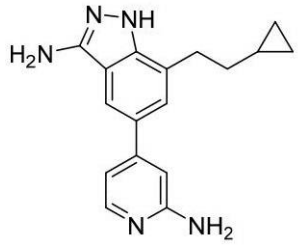
【０６０２】

［実施例１４６］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロプロピルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６０３】

【化２３０】



５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例１３６）（３０ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１０．９６ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で終夜撹拌した。

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、標的化合物（１２．９９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、４３％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.87 (br. s, 1H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.6, 1.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.65 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 0.81 - 0.74 (m, 1H), 0.45 - 0.40 (m, 2H), 0.09 - 0.06 (m, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{19}N_5$ Molecular Weight: 293.37 found 294.1 (M+H).

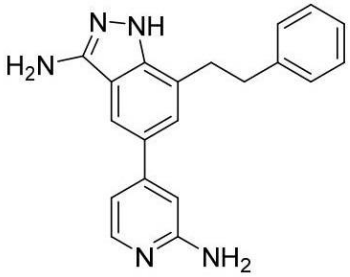
【０６０４】

［実施例１４７］

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェネチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６０５】

【化２３１】



Ｐｄ／Ｃ５％（１０ｍｇ、１０％）を、５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で１８時間撹拌した。Ｐｄ／Ｃをセライトに通して濾別した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、６９％）。

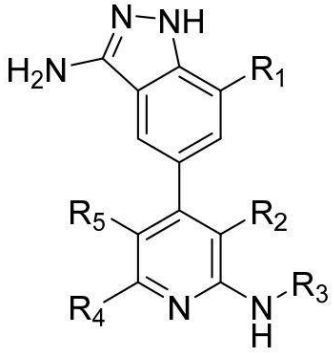
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ 3.01 (dd, J = 10.4, 6.0 Hz, 2H), 3.13 (d

d, J = 10.1, 6.2 Hz, 2H), 7.14 - 7.25 (m, 3H), 7.26 - 7.38 (m, 5H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{19}N_5$requires 329.41 found 330.1 (M+H).

【０６０６】

セクション８　－　式：

【化２３２】



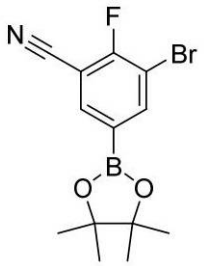
式中、R_2、R_4およびR_5はＨ、ＦまたはＮＨ$_2$である。

の化合物

３－ブロモ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリルの調製のための一般的方法

【０６０７】

【化２３３】



原液の調製：［Ｉｒ（ＯＭｅ）ｃｏｄ］$_2$（［（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）ダイマー］）（１０４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｐｙ（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’ジピリジル）（８４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）およびＢ$_2$ｐｉｎ$_2$（ビス（ピナコラト）ジボロン）（２６４４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）をメスフラスコ中で混合し、ＭＴＢＥ（ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル）で２５ｍｌになるまで希釈した。

【０６０８】

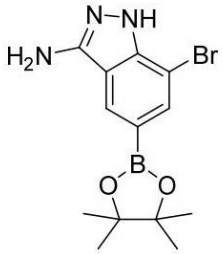
原液（触媒ローディング＝３ｍｏｌ％、１．０ｍｍｏｌのＢ$_2$ｐｉｎ$_2$）２．５ｍｌを、マイクロ波バイアル中窒素下で３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（２．０ｇ、１０ｍｍｏｌ）に加えた。次いで反応物を脱気し、密封し、８０℃に終夜加熱した。溶媒を蒸発させ、残渣をジエチルエーテル／石油エーテル（６０～８０％）０～５０％の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た２．５４ｇ、７８％。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (dd, J = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 6.2, 1.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 12H).^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -98.28. LRMS (ESI) m/z [M]$^+$ 325.03, 327.03.

７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

【０６０９】

【化２３４】



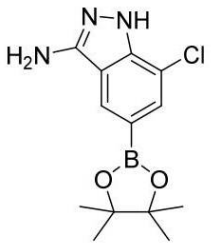
３－ブロモ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（２．０ｇ、６．０ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（２２ｍｌ、３４０ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を還流状態で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空下で濾過し、水次いで石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（１．５１ｇ、７３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H). LRMS (ESI-MS) m/z [M]$^+$ 337.01 (100%), 339.01 (100%).

７－クロロ－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－インダゾール－３－アミンの調製のための一般的方法

【０６１０】

【化２３５】



３－クロロ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（０．２２ｍｌ、２．４７ｇ、６．８ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を還流状態で１８時間撹拌した。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空下で濾過し、水次いで石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、７５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 1.31 (s, 12H).

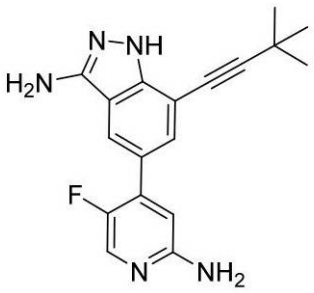
【０６１１】

［実施例１４８］

５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１２】

【化２３６】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（３６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（４．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．１ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．３６ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１２時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）に希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、ＨＰＬＣにより精製した。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.35 (s, 9H), 6.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H). NH_2 peaks not observed. ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO) δ -74.10 (s, 3F), -148.76 (bs, 1F) HRMS: LRMS: Calculated for $C_{18}H_{18}FN_5$ 323.15; Found: 324.2 $[M+H]^+$

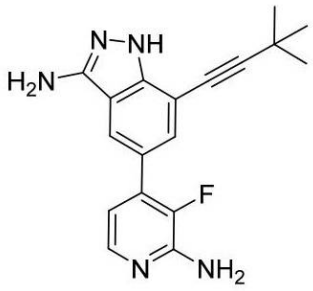
【０６１３】

［実施例１４９］

５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１４】

【化２３７】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（３６ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ、１．６当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（４．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）の１，４－ジオキサン（無酸素、１．１ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下６０℃に５分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．３６ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１２時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）に希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で抽出した。有機層を１Ｍ　K_2CO_3水溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中２～

５％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（１６ｍｇ、１７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.35 (s, 9H), 5.61 (s, 2H), 6.22 (s, 2H), 6.67 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{18}H_{18}FN_5$323.15; Found: 324.3 $[M+H]^+$

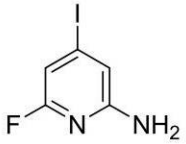
【０６１５】

［実施例１５０］

６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６１６】

【化２３８】



２，６－ジフルオロ－４－ヨードピリジン（１．１５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ、H_2O中２８％）を加えた。次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、マイクロ波照射により８０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を透明油状物として得た（０．９０ｇ、７９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H).

５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１７】

【化２３９】



６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．２３ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．５１１ｇ、１．５１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．４４ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を薄茶褐色固体として得た（０．３１ｇ、７６％）。

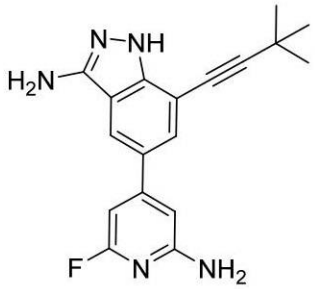
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.98 (s, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 1.1 Hz, 1

H), 6.37 (s, 2H), 5.66 (s, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_9FBrN_5$ Molecular weight 322.1414 found 323.0, 324.0.

５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６１８】

【化２４０】



５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３１ｇ、０．９６ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下触媒としてヨウ化銅（０．１８ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）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）（０．０６７ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）ならびに３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．９４６ｇ、０．１４２ｍＬ、１．１５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、続いて分取ＨＰＬＣを行って、標的化合物をクリーム色粉体として得た（０．０６５ｇ、２１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 1.37 (s, 9H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -71.84. LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{18}FN_5$ Molecular weight 323.3754 found 324.2.

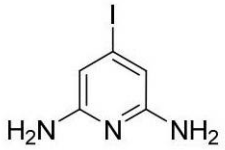
【０６１９】

［実施例１５１］

４－ヨードピリジン－２，６－ジアミン

【０６２０】

【化２４１】



２，６－ジフルオロ－４－ヨードピリジン（０．５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ　H_2O中２８％）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、マイクロ波照射により１３０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を透明油状物として得た（０．４ｇ、８３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.01 (s, 2H), 5.56 (s, 4H). LRMS (ESI +ve): For $C_5H_6IN_3$ Molecular Weight: 234.9606 found 326.0

４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

【０６２１】

【化２４２】



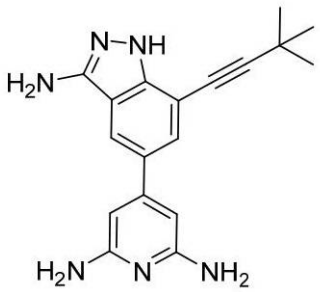
４－ヨードピリジン－２，６－ジアミン（０．４ｇ、１．７０２４ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．６６４ｇ、５．１０７２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．６９ｇ、２．０４３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０６０ｇ、０．０８５１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル－ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨから溶出するＢｉｏｔａｇｅからのフラッシュカラムクロマトグラフィーＮＨシリカカートリッジにより精製して、所望の化合物を灰色固体として得た（０．４８７ｇ、９０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 5.24 (s, 4H).LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{11}BrN_6$Molecular Weight: 318.00229 found 319.0, 320.0

４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン

【０６２２】

【化２４３】



４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン（０．４８７ｇ、１．５３１ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．１０７５ｇ、０．１５３１ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．１５０９ｇ、０．１００ｍＬ、１．８３７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル－ＥｔＯＡｃ＋１０％ＭｅＯＨで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を灰色がかった茶褐色固体として得た（０．２７４ｇ、５６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 5.41 (s, 4H), 1.36 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{20}N_6$Molecular weight 320.4000 found 321.2.

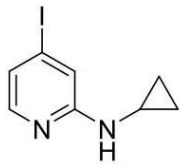
【０６２３】

［実施例１５３］

Ｎ－シクロプロピル－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６２４】

【化２４４】



２－フルオロ－４－ヨードピリジン（０．４５ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、シクロプロピルアミン（０．２８ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、１３０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た（０．２ｇ、３８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.47 (dq, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 0.69 (td, J = 6.7, 4.5 Hz, 2H), 0.43 - 0.38 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_8H_9IN_2$Molecular Weight: 260.0785 found 261.1

７－ブロモ－５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６２５】

【化２４５】



Ｎ－シクロプロピル－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．２ｇ、０．７６９ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７５１ｇ、２．３０７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．３１２ｇ、０．９２３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０５４ｇ、０．０７６９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．０３２ｇ、１２％）。

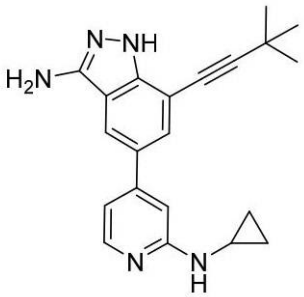
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.4 Hz, 1H),

8.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.2, 1.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.60 (tq, J = 6.6, 3.4 Hz, 1H), 0.75 (td, J = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.50 - 0.43 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{14}BrN_5$ Molecular Weight: 344.2160 found 344.0, 345.0

５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６２６】

【化２４６】



７－ブロモ－５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３２ｇ、０．９３ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０６８ｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０３５ｇ、０．１８６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０９１２ｇ、０．１３５ｍＬ、１．１１０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０１２ｇ、４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMF-d_7) δ 13.59 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 6.8, 1.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 1.79 (s, 9H), 1.38 (dt, J = 7.0, 3.4 Hz, 2H), 1.09 (dt, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5$ Molecular Weight: 345.4500 found 346.2.

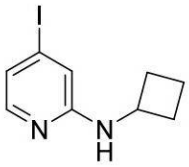
【０６２７】

［実施例１５４］

Ｎ－シクロブチル－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６２８】

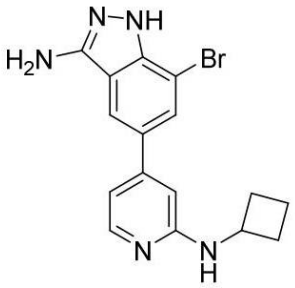
【化２４７】



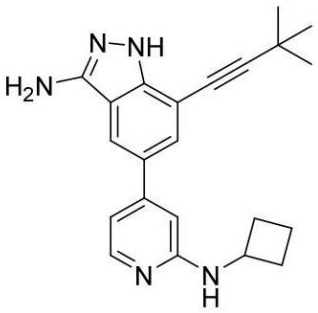
密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）を、ジオキサン１ｍＬに溶解した。次いでシクロブチルアミン（２５５．１６ｍｇ、０．３ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ、４当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１５０℃で４時間加熱した。

次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１７０．７ｍｇ

、０．６２ｍｍｏｌ、７０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.81 - 6.79 (m, 2H), 4.21 (sxt, J = 7.78 Hz, 1H), 2.24 (dtt, J = 13.6, 5.1, 5.1, 2.8, 2.8 Hz, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.70 - 1.60 (m, 2H) ppm.
７－ブロモ－５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０６２９】
【化２４８】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２３０．５ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－シクロブチル－４－ヨードピリジン－２－アミン（１７０．７ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（６０６．０２ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（４３．５２ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０６３０】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（１８５ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ、８３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br. s., 1 H), 8.10 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.73 - 7.72 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 5.42, 1.45 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 7.48 Hz, 1 H), 6.64 (s, 1 H), 5.64 (br. s., 2 H), 4.33 (sxt, J = 7.84 Hz, 1 H), 2.33 - 2.28 (m, 2H), 1.93 - 1.85 (m, 2 H), 1.73 - 1.63 (m, 2H) ppm.
５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０６３１】
【化２４９】



７－ブロモ－５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１８５ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／ト

リエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（１９．５７ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３７．６１ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブター１－イン（６３．３３ｍｇ、０．９４９ｍＬ、０．７７１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から９０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１２９．３ｍｇ、０．３５９ｍｍｏｌ、７０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.81 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.59 (br. s, 2H), 4.34 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.32 (qd, J = 7.8, 5.3 Hz, 2H), 1.89 (pd, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5$ requires 359.48 found 360.3 (M+H).

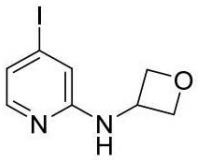
【０６３２】

［実施例１５５］

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０６３３】

【化２５０】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

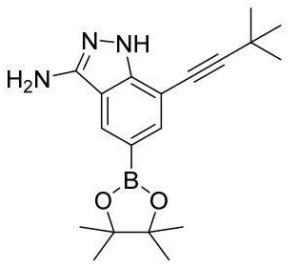
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１１０．５７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、４５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

【０６３４】

【化２５１】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブター１－イン（１．４６ｍＬ、１７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に１時間２０分加熱した。

得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（最初のカラム：石油エーテル６０～８０％／ＥｔＯＡｃ６：４、２番目のカラム：ＤＣＭ、２％ＭｅＯＨ）により精製して、生成物を暗緑色固体として得た（０．６５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.34 (s, 12H), 1.37 (s, 9H), 5.10 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 11.03 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 339.2 found 340.1 (M+1).

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６３５】

【化２５２】



７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１４９．２７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（１１０．５７ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３９０．９８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２８．０７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６３６】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（７３．７３ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ、５１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.96 (h, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5O$ requires 361.45 found 362.3 (M+H).

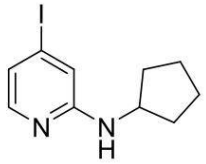
【０６３７】

［実施例１５６］

Ｎ－シクロペンチル－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６３８】

【化２５３】

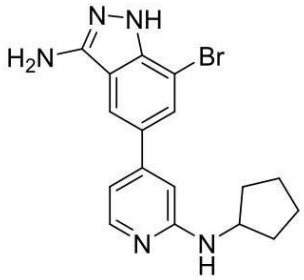


２－フルオロ－４－ヨードピリジン（０．４５ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、シクロペンチルアミン（０．１８９ｇ、０．２２ｍＬ、２．２２ｍｍｏｌ）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、１３０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を灰白色固体として得た（０．１７８ｇ、３４％）。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ＋ｖｅ）：$C_{10}H_{13}IN_2$として分子量：２８８．１３２５、実測値２８９．１。

７－ブロモ－５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６３９】

【化２５４】

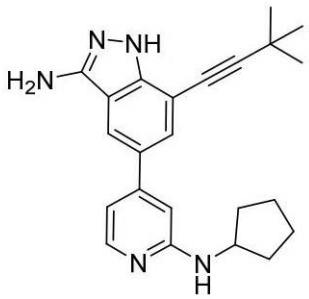


Ｎ－シクロペンチル－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．１８ｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸カリウム（０．２７０ｇ、１．９５４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２５３ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２３ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を暗茶褐色固体として得た（０．１０５ｇ、４５％）。

５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６４０】

【化２５５】



７－ブロモ－５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１０ｇ、０．２６９ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１０ｇ、０．０１３４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０２６５ｇ、０．０４０ｍＬ、０．３２３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０１８ｇ、１８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.71 (s, 1H), 8.31 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 6.9, 1.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, J = 12.5, 6.4 Hz, 2H), 1.74 (hept, J = 4.9, 3.6 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 4H), 1.37 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{23}H_{27}N_5$ Molecular Weight: 373.5040 found 374.3.

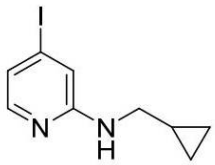
【０６４１】

［実施例１５７］

Ｎ－（シクロプロピルメチル）－４－ヨードピリジン－２－アミン

【０６４２】

【化２５６】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をジオキサン１ｍＬに溶解した。次いでシクロプロピルメチルアミン（１２６．５９ｍｇ、０．１５４ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、２当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１５０℃で４時間加熱した。

【０６４３】

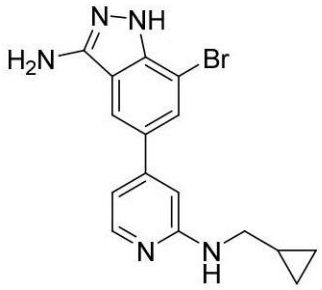
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（２３１．７５ｍｇ、０．８４５ｍｍｏｌ、９５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.3, 1.4 Hz, 1H), 6.72 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 6.4, 5.8 Hz, 2H), 1.04 - 0.96 (m, 1H), 0.45 - 0.40 (m, 2H), 0.20 - 0.15 (m, 2H) ppm.

７－ブロモ－５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６４４】

【化２５７】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（３１１．９９ｍｇ、０．９２３ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（シクロプロピルメチル）－４－ヨードピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、０．８３９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（８２０．０８ｍｇ、２．５１７ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（６４．７８ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６４５】

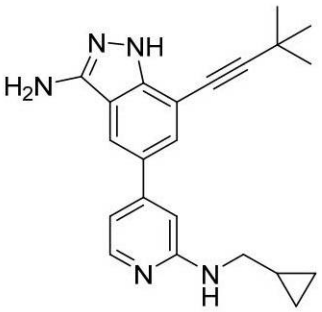
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（２４６．４６ｍｇ、０．６８７ｍｍｏｌ、８２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (br. s., 1H), 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.74 - 7.73 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.54 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.64 (br. s., 2H), 3.17 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 1H), 0.46 - 0.42 (m, 2H), 0.23 - 0.21 (m, 2H) ppm.

５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６４６】

【化２５８】



７－ブロモ－５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２４０ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２５．５１ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４８．９５ｍｇ、０．０６６９ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（８２．

４２ｍｇ、０．１２３ｍＬ、１．００３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１７３．１４ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、７２％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 6.7, 5.6 Hz, 2H), 1.10 - 1.03 (m, 1H), 0.44 - 0.42 (m, 2H), 0.23 - 0.20 (m, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5$ requires 359.48 found 360.3 (M+H).

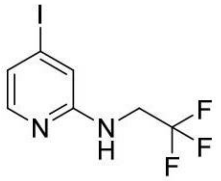
【０６４７】

［実施例１５８］

４－ヨード－Ｎ－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピリジン－２－アミン

【０６４８】

【化２５９】



リチウムビス（トリメチルシリル）アミド（ヘキサン中１Ｍ、４．５ｍＬ、４．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、－７８℃で２，２，２－トリフルオロエタン－１－アミン（０．３３ｇ、０．３ｍＬ、３．３６ｍｍｏｌ、１．５当量）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。２－フルオロ－４－ヨードピリジン（０．５ｇ、２．２４ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中溶液を、－７８℃で滴下添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物をNH_4Clの飽和溶液（３ｍＬ）でクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、３０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.15 (qd, J = 9.8, 6.6 Hz, 2H), 6.97 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

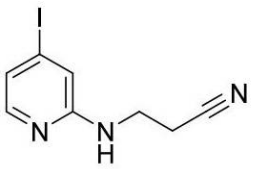
【０６４９】

［実施例１５９］

３－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル

【０６５０】

【化２６０】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（５ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノプロピオニトリル（K_2CO_3で安定化）（９３．５７ｍｇ、０．９８２ｍＬ、１．３

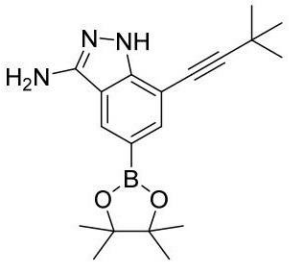
３５ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１２１．５２ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、５０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 3.48 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.72 (t, J = 6.5 Hz, 2H) ppm.

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

【０６５１】

【化２６１】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブタ－１－イン（１．４６ｍＬ、１７．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に１時間２０分加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（最初のカラム：石油エーテル６０～８０％／ＥｔＯＡｃ　６：４、２番目のカラム：ＤＣＭ、２％ＭｅＯＨ）により精製して、生成物を暗緑色固体として得た（０．６５ｇ、６４％）。

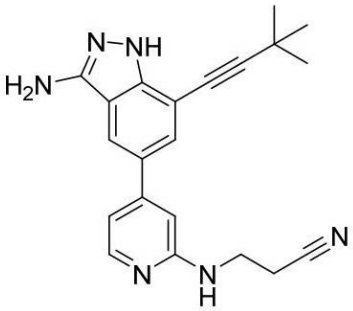
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.34 (s, 12H), 1.37 (s, 9H), 5.10 (br s, 2H), 7.64 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 11.03 (br s, 1H).

LRMS: Calculated for $C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 339.2 found 340.1 (M+1).

３－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル

【０６５２】

【化２６２】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１６６．０６ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下３－（（４－ヨードピリジン－２－イル

）アミノ）プロパンニトリル（１２１．５２ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（４３４．９７ｍｇ、１．３３５ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１．２３ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６５３】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１２７．６０ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、８０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 3.56 (q, J = 6.3 Hz, 2H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{22}N_6$ requires 358.45 found 359.3 (M+H).

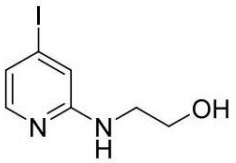
【０６５４】

［実施例１６０］

２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール

【０６５５】

【化２６３】



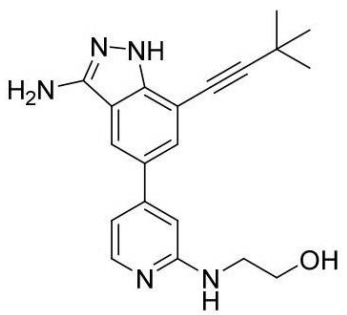
２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）、２－アミノエタン－１－オール（１．４ｇ、１．４ｍＬ、２２．４５ｍｍｏｌ、５当量）およびトリエチルアミン（１．４ｇ、２ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（１０ｍＬ）中９５℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）次いで石油エーテル（２×５ｍＬ）で洗浄した。固体生成物を乾燥して、表題生成物を白色固体として得た（０．６ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、５１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.29 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.50 (q, J = 5.8 Hz, 2H), 4.69 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール　ＳＵ１６９７

【０６５６】

【化２６４】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール（０．４ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１５７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液に、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。冷水（５ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×３ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（０．２ｇ、０．５７ｍｍｏｌ、３９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 3.38 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 6.45 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.75 - 6.82 (m, 2H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.76 (s, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{23}N_5O$ requires 349.44 found 350.3 (M+H).

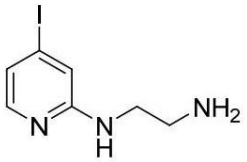
【０６５７】

［実施例１６１］

Ｎ^1－（４－ヨードピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン

【０６５８】

【化２６５】



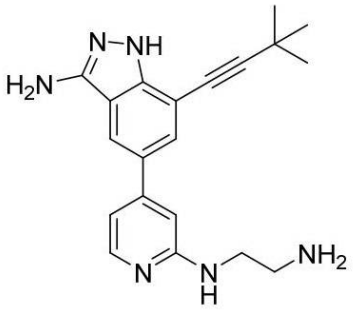
２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）、エタン－１，２－ジアミン（２．７ｇ、３ｍＬ、４５ｍｍｏｌ、１０当量）およびトリエチルアミン（１．４ｇ、２ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（２０ｍＬ）中９５℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）次いで石油エーテル（２×５ｍＬ）で洗浄した。固体生成物を乾燥して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．５ｍｍｏｌ、３３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.44 (s, 2H), 2.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.19 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 6.66 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.72 - 6.82 (m, 1H), 6.90 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

Ｎ^1－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン　ＳＵ１６９８

【０６５９】

【化２６６】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ^{1}－（４－ヨードピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン（０．３９ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１５７ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。冷水（５ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×３ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨおよび１％Ｅｔ$_{3}$Ｎ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（Ｈ$_{2}$Ｏ中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（０．１ｇ、０．２９ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 3.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 6.72 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 2H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{24}N_6$ requires 348.45 found 349.3 (M+H).

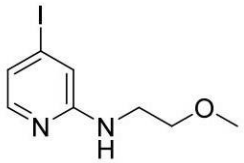
【０６６０】

［実施例１６２］

４－ヨード－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン

【０６６１】

【化２６７】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をジオキサン１ｍＬに溶解した。次いで２－メトキシエチルアミン（１３３．６９ｍｇ、０．１５５ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、２当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１５０℃で４時間加熱した。

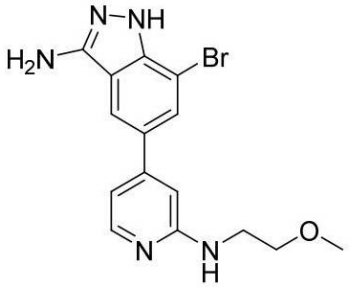
【０６６２】

次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（２４０．１ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、９７％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.66 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 2H), 3.39 - 3.36 (m, 2H), 3.25 (s, 3H) ppm.

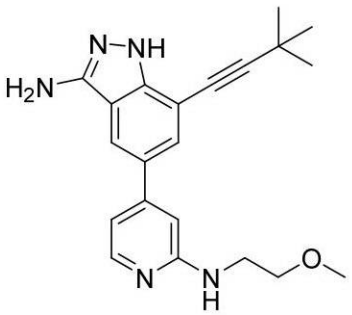
７－ブロモ－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ

－インダゾール－３－アミン
【０６６３】
【化２６８】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（３０７．５１ｍｇ、０．９０９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（８０８．３６ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（５８．０５ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０６６４】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（２２４．６７ｍｇ、０．６２０ｍｍｏｌ、７５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (br. s., 1H), 8.11 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.80 - 6.76 (m, 2H), 6.51 - 6.49 (m, 1H), 5.64 (br. s., 2H), 3.49 - 3.46 (m, 4H), 3.28 (s, 3H) ppm.
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０６６５】
【化２６９】



７－ブロモ－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（２２０ｍｇ、０．６０７ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２３．１２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４４．４１ｍｇ、０．０６０７ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブター１－イン（７４．７８ｍｇ、０．１１２ｍＬ、０．９１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水

（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１９６．４ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br. s, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.86 (br. s, 1H), 6.81 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.59 (br. s, 2H), 4.34 (h, J = 7.8 Hz, 1H), 2.32 (qd, J = 7.8, 5.3 Hz, 2H), 1.89 (pd, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5$ requires 359.48 found 360.3 (M+H).

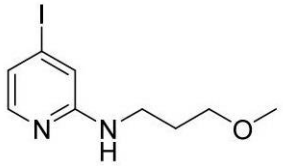
【０６６６】

［実施例１６３］

４－ヨード－Ｎ－（３－メトキシプロピル）ピリジン－２－アミン

【０６６７】

【化２７０】



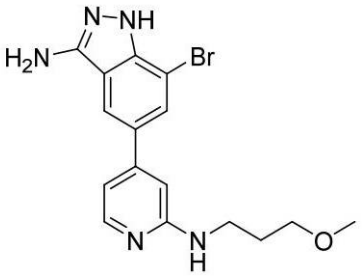
－７８℃に冷却した無水ＴＨＦに、ｎＢｕＬｉ　４．５ｍＬ（１当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてＤＩＡ　０．６３３ｍＬ（１当量）を滴下添加し、次いで２－フルオロ－３－ヨードピリジン（１．０ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくり加えた。反応物を室温にまで加温し、この温度で３０分間熟成した後、－７８℃に再度冷却し、氷：H_2O（２０ｍＬ）上に注ぎ入れることによりクエンチした。次いで反応物をジエチルエーテル（３×５０ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、塩化マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗製の２－フルオロ－４－ヨードピリジンを得た。次いでこれを２０ｍＬのマイクロ波バイアル中ジオキサン（５ｍＬ）に溶解し、これに３－メトキシプロパン－１－アミンを加え、密封し、マイクロ波照射下１２０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を白色固体として得た（０．４３ｇ、３８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.63 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 3.37 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.26 (td, J = 6.9, 5.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.73 (p, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_9H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 292.1205 found 293.0

７－ブロモ－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６６８】

【化２７１】



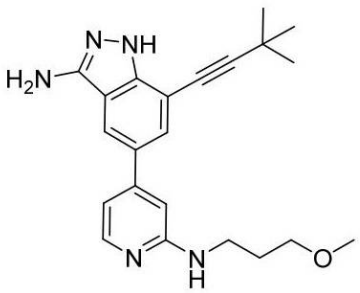
４－ヨード－Ｎ－（３－メトキシプロピル）ピリジン－２－アミン（０．２１ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７１３ｇ、２．１８８ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２７０ｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２６ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１７５ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.42 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.33 (d, J = 6.2 Hz, 7H), 3.25 (s, 3H), 1.79 (p, J = 6.6 Hz, 2H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{16}H_{18}BrN_5O$ Molecular Weight: 376.2580 found 376.0, 377.0

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０６６９】

【化２７２】



７－ブロモ－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１７５ｇ、０．４６６ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０３４ｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０４６ｇ、０．０８５ｍＬ、０．５５９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０４４ｇ、２５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (dd, J = 6.5, 1.7 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.85 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H).LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{22}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 377.4920 found 378.3

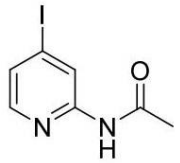
【０６７０】

［実施例１６４］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド

【０６７１】

【化２７３】



０℃に冷却した４－ヨードピリジン－２－アミン（０．５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン中溶液に、アルゴンのブランケット下ＮａＨ（０．１８１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６０％懸濁液、２当量）を加えた。次いで塩化アセチル（０．１８ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で３時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（０．４０ｇ、６７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_7H_7IN_2O$ Molecular Weight: 262.0505 found 263.4

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０６７２】

【化２７４】



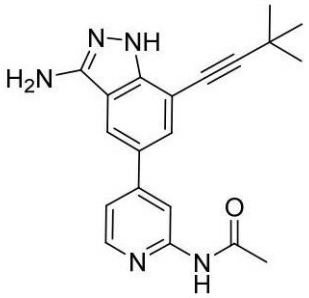
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（０．４ｇ、１．５２６ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．４９２ｇ、４．５７９ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．６１７ｇ、１．８３１ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０５４ｇ、０．０７６３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．５１ｇ、９６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): $C_{14}H_{12}BrN_5O$ Molecular Weight: 346.1880 found 346.0, 347.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０６７３】

【化２７５】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．５ｇ、１．４４４ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０５１ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．１４ｇ、０．２１３ｍＬ、１．７３３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃ（プラスＭｅＯＨ中７Ｍ　NH_3）（５０～１００％）で溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．３８ｇ、７６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): $C_{20}H_{21}N_5O$ Molecular Weight: 347.4220 found 348.3.

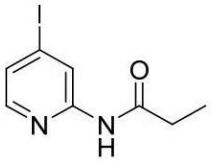
【０６７４】

［実施例１６５］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）プロピオンアミド

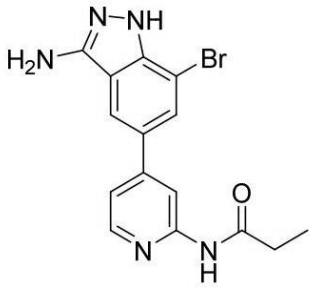
【０６７５】

【化２７６】

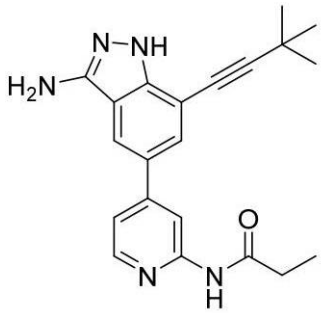


４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃で塩化プロピオニル（２５２．０２ｍｇ、０．２３８ｍＬ、２．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中６０％ＤＣＭ）により精製して、表題生成物を固体として得た（５２６．４ｍｇ

、１．９１ｍｍｏｌ、８４％）。
1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 8.55 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.39 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.05 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド
【０６７６】
【化２７７】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（４７２．２ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）プロピオンアミド（３５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．２４１ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（８９．１４ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０６７７】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を固体として得た（３６６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、８０％）。
1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br. s, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.43 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{14}BrN_5O$ Molecular Weight: 360.22 found 360.0, 361.0, 362.0, 363.0 (M+H).
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド
【０６７８】
【化２７８】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド（２５０ｍｇ、０．６９４ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（

Ｉ）（２６．４３ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（５０．７８ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（８５．５０ｍｇ、０．１２８ｍＬ、１．０４１ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ、次いで１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を淡黄色固体として得た（１７８．２ｍｇ、０．４９３ｍｍｏｌ、７１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.43 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5O$ Molecular Weight: 361.45 found 362.1 (M+H).

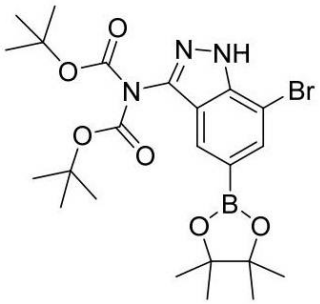
【０６７９】

［実施例１６６］

ｔｅｒｔ－ブチル（７－ブロモ－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－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート

【０６８０】

【化２７９】



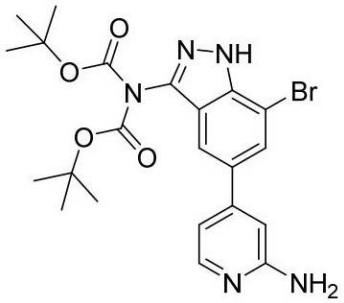
ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネート（２．５８ｇ、２．７ｍＬ、１１．８４ｍｍｏｌ、４当量）を、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、４－（ジメチルアミノ）ピリジン（０．７ｇ、５．９２ｍｍｏｌ、２当量）、トリエチルアミン（０．９ｇ、１．２ｍＬ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）の無水ジオキサン（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で３０時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．６ｇ、１．１２ｍｍｏｌ、３８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.31 (s, 12H), 1.38 (s, 18H), 5.68 (s, 2H), 7.61 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 12.01 (s, 1H).

ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート

【０６８１】

【化２８０】

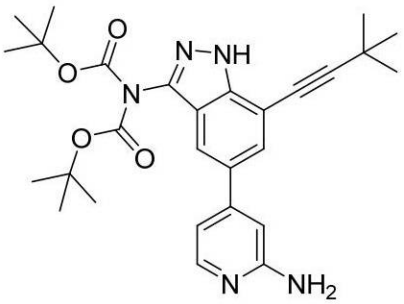


ｔｅｒｔ－ブチル（７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、１当量）、４－ヨードピリジン－２－アミン（０．４１ｇ、１．８６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．８２ｇ、５．５８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１９７ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．５ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、５３％）。

ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート

【０６８２】

【化２８１】

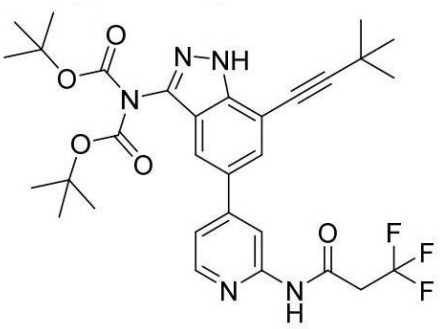


３，３－ジメチルブタ－１－イン（１６３ｍｇ、２４０μＬ、１．９８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（０．５ｇ、０．９９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を５０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．３ｇ、０．６ｍｍｏｌ、６０％）。

ｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（３，３，３－トリフルオロプロパンアミド）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバメート

【０６８３】

【化２８２】

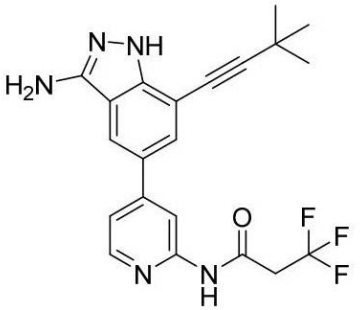


ｔｅｒｔ－ブチル（５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）カルバメート（０．５ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１当量）、（１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（２７４ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５５ｍｇ、０．２ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ、２当量）のＤＭＦ（５ｍＬ）中溶液を、室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を紫色結晶として得た（０．３ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、８２％）。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド

【０６８４】

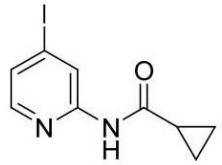
【化２８３】



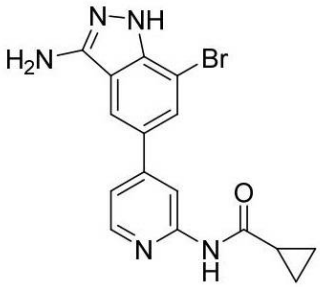
トリフルオロ酢酸（１．４９ｇ、１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ、８２当量）を、０℃でｔｅｒｔ－ブチル（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（３，３，３－トリフルオロプロパンアミド）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。有機層をブライン（２×３ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中７０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、３１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 3.68 (q, J = 11.2 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 10.91 (s, 1H), 11.85 (s, 1H). LRMS: For $C_{21}H_{20}F_3N_5O$ requires 415.42 found 416.2 (M+H).

【０６８５】
［実施例１６７］
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド
【０６８６】
【化２８４】



４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロプロパンカルボニルクロリド（２８５．０７ｍｇ、０．２４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（６２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 1 H), 0.84 (s, 2 H), 0.82 (s, 2 H) ppm.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド
【０６８７】
【化２８５】



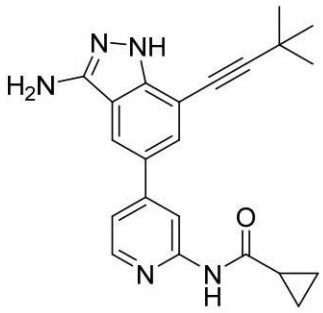
７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７９６．３０ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（６１７ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．０９ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１５０．３２ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０６８８】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物（６４４ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、８０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (br. s., 1 H), 10.84 (s, 1 H), 8.41 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.78 (s, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 5.71 (br. s., 2 H), 2.07 - 2.02 (m, 1H), 0.86 - 0.

82（m，4H）ppm.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０６８９】

【化２８６】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（２００ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２０．４６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３９．３１ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（６６．２０ｍｇ、０．０９９ｍＬ、０．８０ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０から９５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１５２．４０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、７７％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.88 - 0.81 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{23}N_5O$ Molecular Weight: 373.46 found 374.3 (M+H).

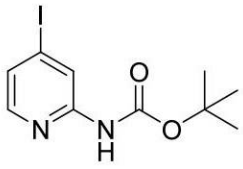
【０６９０】

［実施例１６８］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

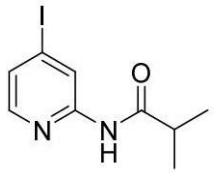
【０６９１】

【化２８７】

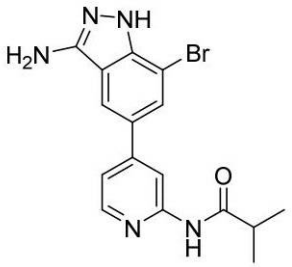


４－ヨードピリジン－２－アミン（２．７ｇ、１２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン（１０ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下ＤＭＡＰ（１．７９ｇ、１４．７２ｍｍｏｌ）を、続いてＢｏｃ$_2$Ｏ（２．８１２ｇ、１２．８８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を８０℃で１２時間撹拌した。次いで反応物を冷却し、水２０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（２．９

４ｇ、７５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.94 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{10}H_{13}IN_2O_2$Molecular Weight: 320.1305 found 321.0
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）イソブチルアミド
【０６９２】
【化２８８】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いて塩化イソブチリル（０．１８３ｇ、０．１８１ｍＬ、１．７１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．３５ｇ、７８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.75 (h, J = 6.8 Hz, 1H), 1.08 (d, J = 6.8 Hz, 6H). LRMS (ESI +ve): For $C_9H_{11}IN_2O$ Molecular Weight: 290.1045 found 291.0
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド
【０６９３】
【化２８９】



Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）イソブチルアミド（０３５ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：Ｈ$_2$Ｏの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１８ｇ、３６３ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４８８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８４ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド

【０６９４】

【化２９０】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０８９ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０９９ｇ、０．１４６ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０３５ｇ、２ステップで８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 - 11.81 (m, 1H), 10.47 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.80 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.12 (d, J = 6.8 Hz, 6H).LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{25}N_5O$ Molecular Weight: 375.4760 found 376.3

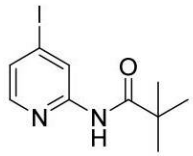
【０６９５】

［実施例１６９］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド

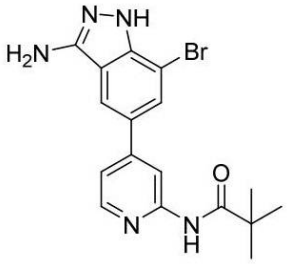
【０６９６】

【化２９１】

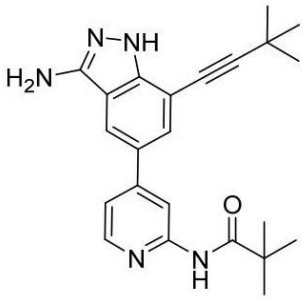


ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてピバロイルクロリド（０．１９ｇ、０．１８８ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和$NaHCO_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を

クリーム色固体として得た（０．２８ｇ、６０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.93 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{10}H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 304.1315 found 305.0
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド
【０６９７】
【化２９２】



Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ピバルアミド（０．２８ｇ、０．９２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．８９９ｇ、２．７６２ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．３７３ｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０６４６ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド
【０６９８】
【化２９３】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０６７４ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０３５ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０７５６ｇ、０．１１３ｍＬ、０．９２１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０１４ｇ、２ステップで４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.5 Hz, 1H),

8.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.29 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 389.5030 found 390.1

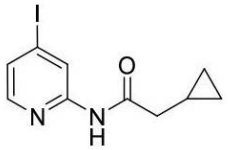
【０６９９】

［実施例１７０］

２－シクロプロピル－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７００】

【化２９４】



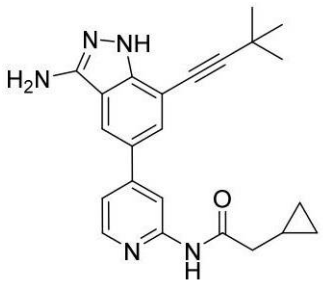
０℃で冷却した２－シクロプロピル酢酸（０．５６ｍｌ、５．６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（９．６ｍｌ）中溶液に、塩化オキサリル（０．５４ｍｌ、６．４ｍｍｏｌ）を、続いてＤＭＦ（０．１０ｍｌ、１，３ｍｍｏｌ）を加え、１０分間処理した。４－ヨードピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍｌ）中溶液を、続いてトリエチルアミン（０．９３ｍｌ、６．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間処理した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＯＨでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、$NaHCO_3$で洗浄し、$MgSO_4$で脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカ（最初のカラム　揮発油４０～６０／ＥｔＯＡｃ　８８：１２、２番目のカラム　トルエン／ＥｔＯＡｃ　９：１）に通して濾過して、粗生成物を黄色固体として得た（３７４ｍｇ、６９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 0.21 - 0.29 (m, 2H), 0.52 - 0.58 (m, 2H), 1.10 - 1.19 (m, 1H), 2.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.74 (dd, J = 1.5, 0.6 Hz, 1H), 9.35 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{10}H_{11}IN_2O$ 302.0 found 303.1 (M+1).

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド

【０７０１】

【化２９５】



２－シクロプロピル－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２００ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（２５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）および７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（８０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（４：１）１ｍＬ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に５時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（１１ｍｇ、１４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 0.16 - 0.26 (m, 2H), 0.44 - 0.55 (m, 2

H), 1.00 - 1.15 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 2.33 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.38 (app s, 1H), 10.56 (br s, 1H), 3 protons missing. LRMS: Calculated for $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ 387.2 found 388.1 (M+1).

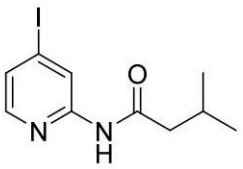
【０７０２】

［実施例１７１］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド

【０７０３】

【化２９６】



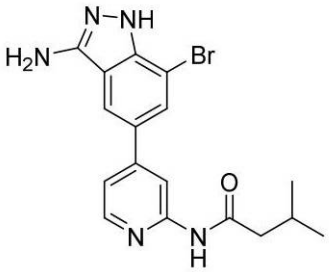
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いて３－メチルブチリルクロリド（０．２０７ｇ、０．２１３ｍＬ、１．７１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和$NaHCO_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．３２ｇ、６８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.07 (dt, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 0.92 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LRMS (ESI +ve): For $C_{10}H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 304.1315 found 305.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド

【０７０４】

【化２９７】



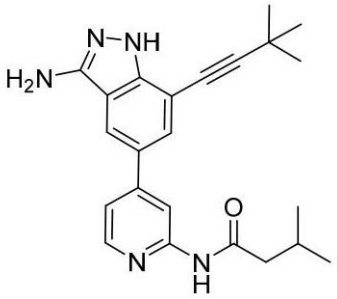
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド（０．３２ｇ、１．０５２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．９７７ｇ、３．１５６ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４２５５ｇ、１．２６２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０７４ｇ、０．１０５

２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド

【０７０５】

【化２９８】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０７６９７ｇ、０．１０５２ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０８６４ｇ、０．１２９ｍＬ、１．０５２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０１３ｇ、２ステップで３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 2.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 6H). LRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 389.5030 found 390.3

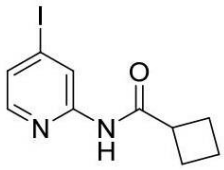
【０７０６】

［実施例１７２］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド

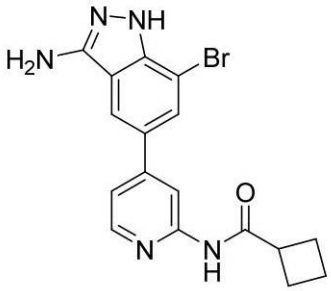
【０７０７】

【化２９９】

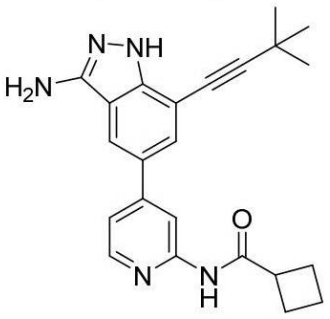


４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロブタンカルボニルクロリド（３２２．９５ｍｇ、０．３１０ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィ

ー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（５８３ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、８５％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) 10.41 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2 Hz, 1.37 Hz, 1H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.83 - 1.76 (m, 1H) ppm.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド
【０７０８】
【化３００】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（６１５．３５ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（５００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．６１ｇ、４．９５ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１１５．８１ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０７０９】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を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９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物（５７３．５８ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、９０％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (br. s., 1H), 10.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 5.74 (br. s., 2H), 3.42 (quin, J = 8.3 Hz, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.16 - 2.10 (m, 2H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H) ppm.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド
【０７１０】
【化３０１】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド（３００ｍｇ、０．７７６ｍｍｏｌ、１当量）の脱

気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２９．５８ｍｇ、０．１５５ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（５６．３４ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブター１－イン（９５．６１ｍｇ、０．１４３ｍＬ、１．１６４ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物を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１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物（１５０．３４ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ、５０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.66 (br. s, 2H), 3.41 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 2.24 (dq, J = 11.1, 8.7 Hz, 2H), 2.12 (tq, J = 9.3, 4.8 Hz, 2H), 1.94 (h, J = 9.0 Hz, 1H), 1.83 (dd, J = 12.1, 7.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{23}H_{25}N_5O$ requires 387.49 found 388.2 (M+H).

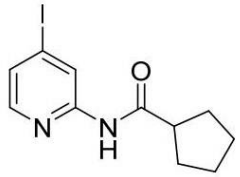
【０７１１】

［実施例１７３］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド

【０７１２】

【化３０２】



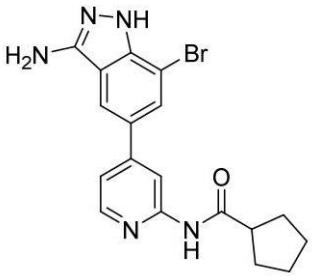
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてシクロペンタノイルクロリド（０．２２７５ｇ、１．７１６ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをジクロロメタン（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和ＮａＨＣＯ$_3$１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．２９ｇ、５８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 8.57 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.92 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 1.84 (ddt, J = 13.4, 5.6, 3.0 Hz, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 5H), 1.57 - 1.49 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{11}H_{13}IN_2O$ Molecular Weight: 316.1425 found 317.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド

【０７１３】

【化３０３】

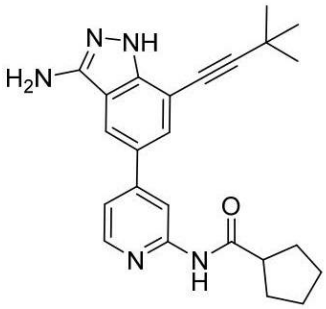


Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド（０．２９ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．８９６ｇ、２．７５１ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３７０ｇ、１．１０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０７７ｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、粗生成物を引き続く反応に直接使用した。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド

【０７１４】

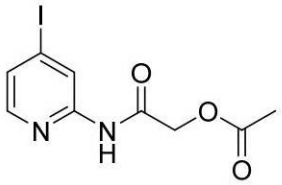
【化３０４】



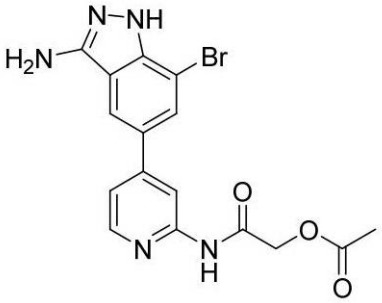
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミドの脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６７ｇ、０．０９１７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０３４９ｇ、０．１８３４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０７５３ｇ、０．９１７ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０１８ｇ、５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 2.99 (p, J = 7.9 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 2H), 1.80 - 1.65 (m, 4H), 1.59 (ddt, J = 11.8, 8.9, 3.9 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{24}H_{27}N_5O$ Molecular Weight: 401.5140 found 402.3.

【０７１５】
［実施例１７４］
２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート
【０７１６】
【化３０５】

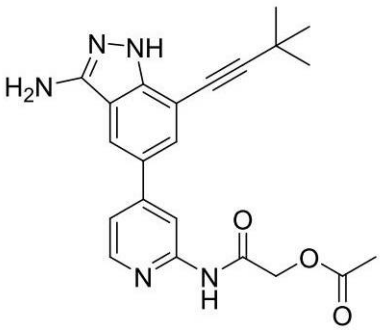


２－クロロ－２－オキソエチルアセテート（０．６２ｇ、０．５ｍＬ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を、５℃で４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、２当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色結晶として得た（０．８ｇ、２．５ｍｍｏｌ、５５％）。
２－（（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート
【０７１７】
【化３０６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、２－（（４－ヨードピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート（０．９５ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を茶褐色固体として得た（０．７ｇ、１．７３ｍｍｏｌ、５８％）。
２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート
【０７１８】

【化３０７】

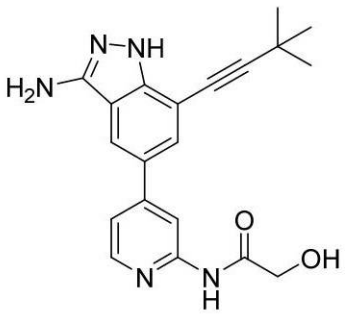


３，３－ジメチルブタ－１－イン（２０４ｍｇ、０．３ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下２－（（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート（０．５ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびトリエチルアミン（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を緑色固体として得た（０．２ｇ、０．４９ｍｍｏｌ、４０％）。

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド

【０７１９】

【化３０８】



K_2CO_3（１３８ｍｇ、１ｍｍｏｌ、４当量）の水（０．５ｍＬ）中溶液を、２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチルアセテート（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。生成した沈殿物を濾過し、水（２×１ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、ＨＰＬＣ（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、５６％）。

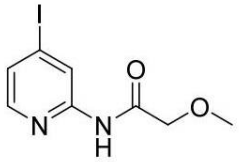
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 4.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 5.66 (s, 2H), 5.82 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.70 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). LRMS: For $C_{20}H_{21}N_5O_2$ requires 363.42 found 364.3 (M+H).

【０７２０】

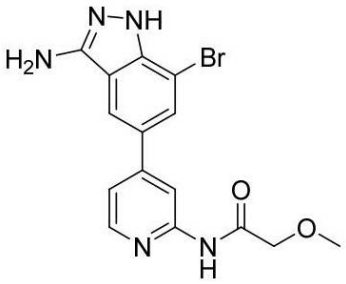
［実施例１７５］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド

【０７２１】
【化３０９】

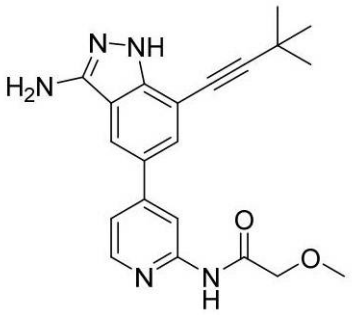


２－メトキシアセチルクロリド（０．４９ｇ、０．４ｍＬ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液を、５℃で４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、２当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を室温で６時間撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色結晶として得た（０．９ｇ、３．１ｍｍｏｌ、６８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 3.37 (s, 3H), 4.07 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.15 (s, 1H).
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド
【０７２２】
【化３１０】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド（０．９ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）で洗浄した。粗生成物を乾燥し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．１ｍｍｏｌ、３７％）。
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド
【０７２３】

【化３１１】



３，３－ジメチルブタ－１－イン（２０４ｍｇ、０．３ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド（０．４７ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）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）（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびトリエチルアミン（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（０．２５ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、５３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.38 (s, 9H), 3.41 (s, 3H), 4.12 (s, 2H), 5.67 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 11.86 (s, 1H). LRMS: For $C_{21}H_{23}N_5O_2$ requires 377.45 found 378.4 (M+H).

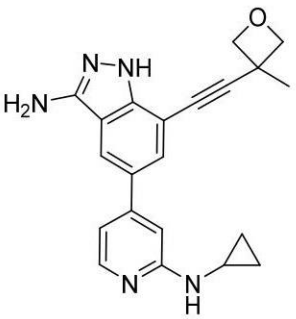
【０７２４】

［実施例１７６］

５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０７２５】

【化３１２】



７－ブロモ－５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１００ｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１５ｇ、０．０１０ｍｍｏｌ）および３－エチニル－３－メチルオキセタン（０．０３４１ｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏ

ｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．０２８ｇ、２７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.92 - 4.90 (m, 2H), 4.46 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.60 (dh, J = 6.5, 3.3 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 0.75 (td, J = 6.7, 4.6 Hz, 2H), 0.48 - 0.45 (m, 2H). LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{21}N_5O$ Molecular Weight: 359.4330 found 360.3

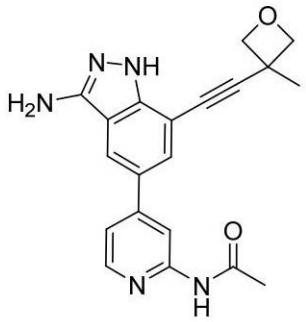
【０７２６】

［実施例１７７］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７２７】

【化３１３】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．１ｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０２１ｇ、０．０２８８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１１ｇ、０．０５７６ｍｍｏｌ）および３－エチニル－３－メチルオキセタン（０．０３３ｇ、０．３４５６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を暗茶褐色固体として得た（０．０２５ｇ、２４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 4.92 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{19}N_5O_2$ Molecular Weight: 361.4050 found 362.2

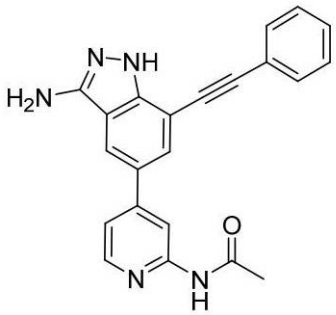
【０７２８】

［実施例１７８］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７２９】

【化３１４】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．１ｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０３９５ｇ、０．０２８９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１５ｇ、０．０７８９ｍｍｏｌ）およびエチニルベンゼン（０．０３５４ｇ、０．０３８ｍＬ、０．３４６ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色として得た（０．０６３ｇ、５７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 5.8, 1.9 Hz, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 4H), 5.73 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 367.4120 found 368.3.

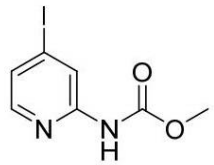
【０７３０】

［実施例１７９］

メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３１】

【化３１５】



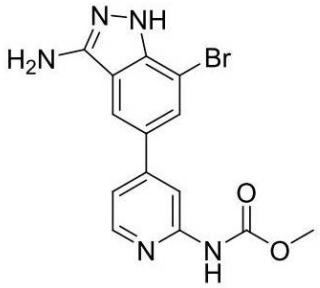
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でクロロギ酸メチル（２５７．７１ｍｇ、０．２１ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（３８０ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H) ppm.

メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３２】

【化３１６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（５０８．１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．３３ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（９５．４６ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０７３３】

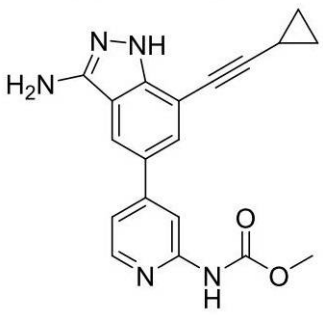
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を緑色固体として得た（４０４ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ、８２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{14}H_{12}BrN_5O_2$requires 362.19 found 362.1, 363.0, 364.0, 365.0 (M+H).

メチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３４】

【化３１７】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１２８．６ｍｇ、０．３５５ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（３ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（１３．５２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（２５．９７ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、０．１当量）およびエチニルシクロプロパン（３５．１９ｍｇ、０．０４５ｍＬ、０．５３２ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次い

でＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（７３．９９ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ、６０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 1.65 - 1.58 (m, 1H), 0.93 - 0.90 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{17}N_5O_2$ requires 347.38 found 348.1 (M+H).

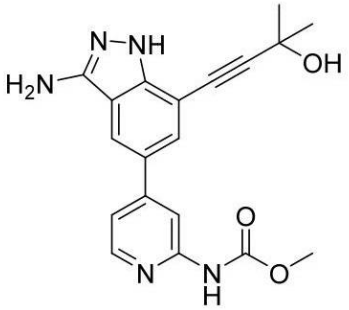
【０７３５】

［実施例１８０］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３６】

【化３１８】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および２－メチルブタ－３－イン－２－オール（６９．６４ｍｇ、０．０８０ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１４７．２３ｍｇ、０．４０２ｍｍｏｌ、７３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.54 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{19}N_5O_3$ requires 365.39 found 366.2 (M+H).

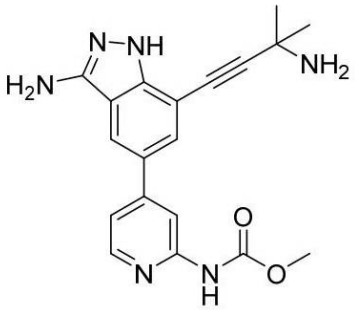
【０７３７】

［実施例１８１］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７３８】

【化３１９】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２１９ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２３．０４ｍｇ、０．１２１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４４．２６ｍｇ、０．０６０５ｍｍｏｌ、０．１当量）および１，１－ジメチル－プロパ－２－イニルアミン（７５．５０ｍｇ、０．０９５ｍＬ、０．９０８２ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１５４．３２ｍｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.86 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.31 - 8.26 (m, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 2H), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 1.44 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{20}N_6O_2$requires 364.41 found 365.2 (M+H).

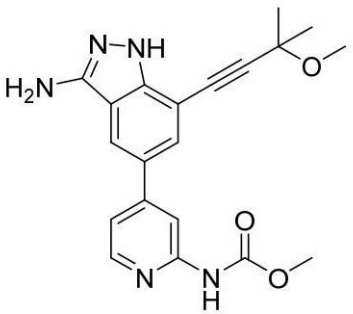
【０７３９】

［実施例１８２］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７４０】

【化３２０】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン（８１．２６ｍｇ、０．１ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ

）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１１５．１９ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ、５５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.92 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.68 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 1.56 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{21}N_5O_3$ requires 379.42 found 380.2 (M+H).

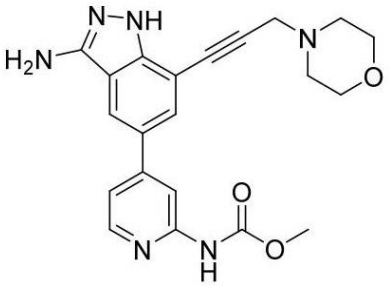
【０７４１】

［実施例１８３］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－モルホリノプロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７４２】

【化３２１】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）およびＮ－プロパ－２－イニル－モルホリン（１０３．６３ｍｇ、０．１０３ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１５７．０５ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.93 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.63 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.61 - 2.56 (t, J = 4.8 Hz, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{22}N_6O_3$ requires 406.45 found 407.3 (M+H).

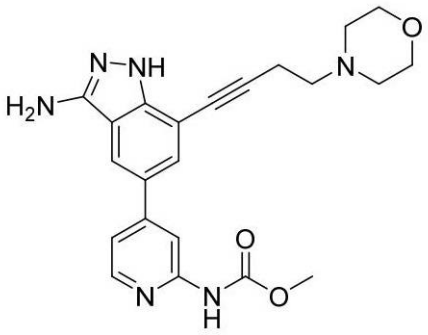
【０７４３】

［実施例１８４］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７４４】

【化３２２】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および４－（ブタ－３－イン－１－イル）モルホリン（１１５．２４ｍｇ、０．１１８ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１１６．０５ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、５０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 - 8.09 (m, 2H), 7.57 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.69-2.65 (m, 4H), 2.47 (t, J = 4.7 Hz, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{24}N_6O_3$ requires 420.47 found 421.3 (M+H).

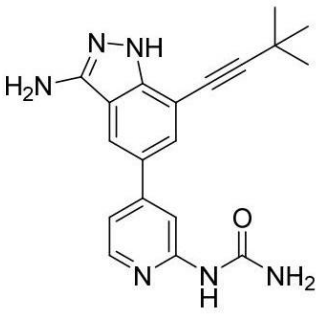
【０７４５】

［実施例１８５］

１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素

【０７４６】

【化３２３】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例１９０）（３０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解し、次いでＴＨＦ中０．５Ｍアンモニア溶液（５５．８５ｍｇ、０．０６６ｍＬ、３．２８ｍｍｏｌ、４０当量）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃で２時間加熱した。

【０７４７】

次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して粗製物を得、これをＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（９．９９ｍｇ、０．０２８７ｍｍｏｌ、３５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 6.97 (br. s. 2H), 5.64 (s, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm. LRMS: For $C_{19}H_{20}N_6O$ requires 348.41 found 349.3 (M+H).

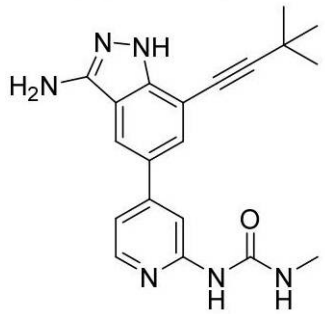
【０７４８】

［実施例１８６］

１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル尿素

【０７４９】

【化３２４】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例１９０）（３０ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ、１当量）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解し、次いでＴＨＦ中２Ｍメチルアミン（７６．９１ｍｇ、０．０９０ｍＬ、２．４７ｍｍｏｌ、３０当量）をアルゴン雰囲気下で加えた。得られた反応混合物をマイクロ波照射下１８０℃で２時間加熱した。

次いで反応混合物を約４０℃に冷却し、注射器により水（５ｍＬ）を滴下添加することにより希釈した。混合物を撹拌し、３０分間超音波処理し、室温に冷却した。次いで栓を除去し、固体を濾過し、水（２×４ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題化合物を茶褐色固体として得た（２０．２１ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、６８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.20 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.10 - 8.02 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 2.75 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: For $C_{20}H_{22}N_6O$ requires 362.44 found 363.1 (M+H).

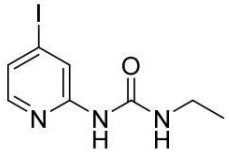
【０７５０】

［実施例１８７］

１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－エチル尿素

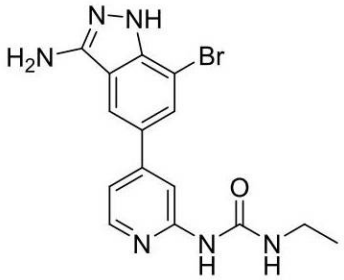
【０７５１】

【化３２５】



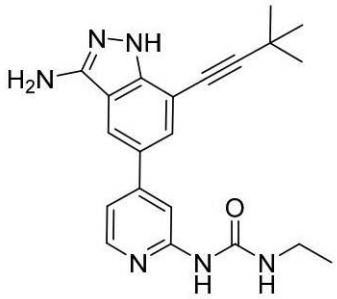
２－アミノ－４－ヨードピリジン（０．３８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ

）中溶液に、アルゴンでフラッシュし密封したマイクロ波管中アルゴンのブランケット下でイソシアン酸エチル（０．１２３ｇ、０．１３６ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応器中１００℃で３時間加熱した。次いで反応物を水１０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、次いでこれをＤＣＭ：ＤＣＭ：NH_3 ＭｅＯＨ １０％（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（０．３５ｇ、６９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.31 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 3.17 (qd, J = 7.2, 5.4 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_8H_{10}IN_3O$ Molecular Weight: 291.0925 found 291.7
１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素
【０７５２】
【化３２６】



１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－エチル尿素（０．３５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１７５ｇ、３．６０７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４８５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８４２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１２ｇ、２７％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.21 (dtd, J = 15.8, 8.6, 7.9, 5.4 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{15}H_{15}BrN_6O$ Molecular Weight: 375.2300 found 375.0, 376.0
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素
【０７５３】

【化３２７】



１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素（０．１２ｇ、０．３２０ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０２３４ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１２ｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブター１－イン（０．０３１５ｇ、０．０４７３ｍＬ、０．３８４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０２８ｇ、２３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.70 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.22 (qd, J = 7.1, 5.4 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) 1.12 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{24}N_6O$ Molecular Weight: 376.4640 found 377.3

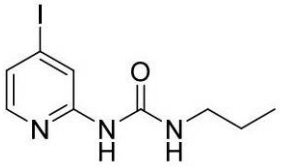
【０７５４】

［実施例１８８］

１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素

【０７５５】

【化３２８】

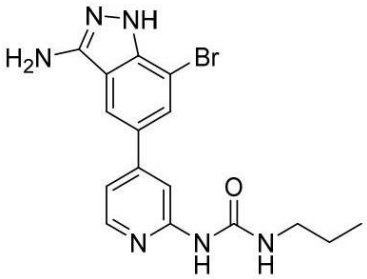


２－アミノ－４－ヨードピリジン（０．３８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンでフラッシュし密封したマイクロ波管中アルゴンのブランケット下でイソシアン酸プロピル（０．１４７ｇ、０．１６３ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応器中１００℃で３時間加熱した。次いで反応物を水１０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、次いでこれをＤＣＭ：ＤＣＭ：ＮＨ$_3$　ＭｅＯＨ　１０％（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（０．３７ｇ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.47 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 0.89 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_9H_{12}IN_3O$ Molecular Weight: 305.1195 found 306.0

１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素

【０７５６】

【化３２９】



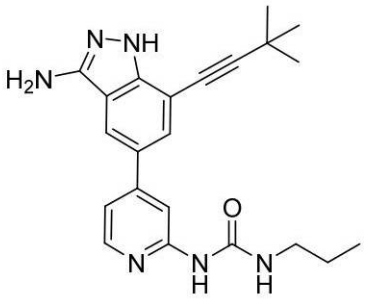
１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素（０．３７ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１７ｇ、３．６ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４８５ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１６ｇ、３４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.23 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 3.16 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.51 (h, J = 7.2 Hz, 2H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{16}H_{17}BrN_6O$ Molecular Weight: 389.2570 found 389.0, 390.0

１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素

【０７５７】

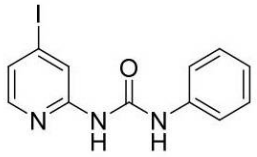
【化３３０】



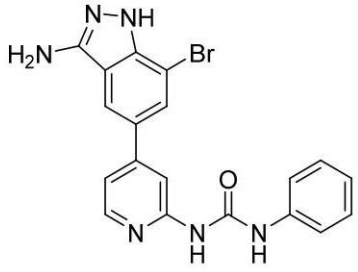
１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素（０．１６ｇ、０．４１１ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（０．０１５ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３ｇ、０．０４１１ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０４０５ｇ、０．０６０ｍＬ、０．４９３ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡ

ｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０３６ｇ、２３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 3.16 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 1.51 (h, J = 7.3 Hz, 2H), 1.38 (s, 9H) 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_{22}H_{26}N_6O$ Molecular Weight: 390.4910 found 391.3

【０７５８】
［実施例１８９］
１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素
【０７５９】
【化３３１】



２－アミノ－４－ヨードピリジン（０．３８ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンでフラッシュし密封したマイクロ波管中アルゴンのブランケット下でイソシアン酸フェニル（０．２０６ｇ、０．１８９ｍＬ、１．７３ｍｍｏｌ）を加え、マイクロ波反応器中１００℃で３時間加熱した。次いで反応物を水１０ｍＬ中に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、次いでこれをＤＣＭ：ＤＣＭ：NH_3 ＭｅＯＨ １０％（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を白色固体として得た（０．４１ｇ、７０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.53 - 7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H). LRMS (ESI +ve): For $C_{12}H_{10}IN_3O$ Molecular Weight: 339.1365 found 339.7
１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素
【０７６０】
【化３３２】



１－（４－ヨードピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素（０．４１ｇ、１．２１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．１８２ｇ、３．６２７ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．４８８ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０８５ｇ、０．１２１ｍｍｏｌ）を

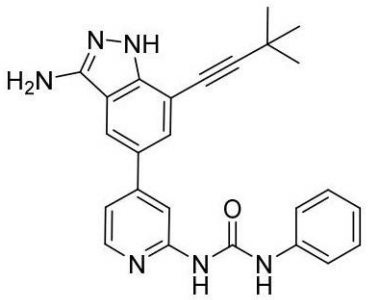
加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．１７ｇ、３３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.03 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.54 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 2H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{19}H_{15}BrN_6O$ Molecular Weight: 423.2740 found 423.0, 424.0

１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素

【０７６１】

【化３３３】



１－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素（０．１７ｇ、０．４０２ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０２９ｇ、０．０４０２ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１５３ｇ、０．０８０３ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０３９６ｇ、０．０５９４ｍＬ、０．４８２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を灰白色粉体として得た（０．０４３ｇ、２５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.87 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.58 - 7.53 (m, 3H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 7.04 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{25}H_{24}N_6O$ Molecular Weight: 424.5080 found 425.3.

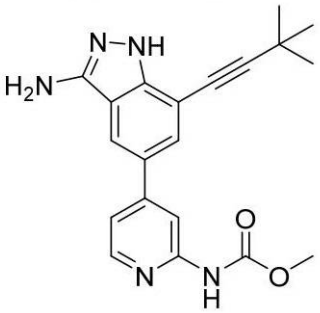
【０７６２】

［実施例１９０］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７６３】

【化３３４】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５５２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２１ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（４０．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブター１－イン（６８．０３ｍｇ、０．１０２ｍＬ、０．８２８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を白色固体として得た（１２２．４ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、６１％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 9.8, 1.8 Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{21}N_5O_2$ Molecular Weight: 363.42 found 364.0 (M+H).

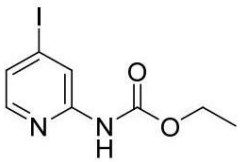
【０７６４】

［実施例１９１］

エチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

【０７６５】

【化３３５】

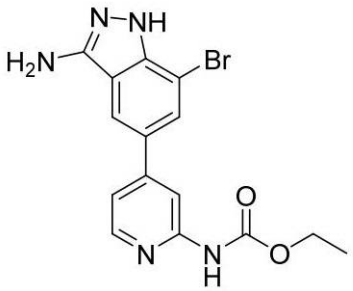


４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でクロロギ酸エチル（２９５．６０ｍｇ、０．２６０ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（３８０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、８０％）。

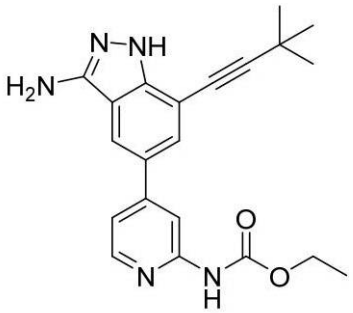
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 4.14 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

エチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２

－イル）カルバメート
【０７６６】
【化３３６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（５０８．１４ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下エチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．３３ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（９５．４６ｍｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【０７６７】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を緑色固体として得た（４０４ｍｇ、１．１１５ｍｍｏｌ、８２％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 3.71 (s, 3H) ppm.
エチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７６８】
【化３３７】



エチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（２００ｍｇ、０．５３２ｍｍｏｌ、１当量）の脱気したＤＭＦ／トリエチルアミンの４：１溶液（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下ヨウ化銅（Ｉ）（２０．２６ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ、０．２当量）、［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）触媒（３８．９３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、０．１当量）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（６５．５５ｍｇ、０．０９８ｍＬ、０．７９８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。次いで反応物を密封し、７０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物

をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９５％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１２０．５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ、６０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (br. s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 10.0, 1.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): For $C_{21}H_{23}N_5O_2$Molecular Weight: 377.45 found 378.1 (M+H).

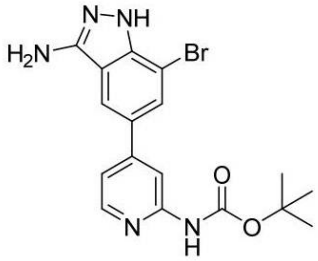
【０７６９】

［実施例１９２］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７７０】

【化３３８】



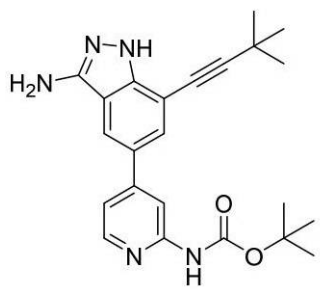
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．３４４ｇ、１．０８１ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（１．０５６ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．４３７ｇ、１．２９７ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０３８ｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を茶褐色固体として得た（０．２１４ｇ、４９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 1.51 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{17}H_{18}BrN_5O_2$Molecular Weight: 404.2680 found 404.0, 405.0

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０７７１】

【化３３９】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．２５ｇ、０．６２ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０４５ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（０．０２３６ｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）、３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０６１ｇ、０．０９２ｍＬ、０．７４４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を茶褐色固体として得た（０．１８６ｇ、３５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For Chemical Formula: $C_{23}H_{27}N_5O_2$ Molecular Weight: 405.5020 found 406.3

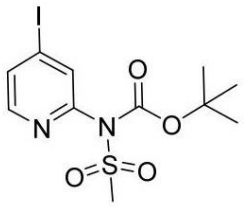
【０７７２】

［実施例１９３］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７３】

【化３４０】



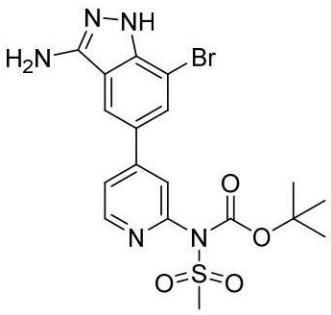
ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ）のジオキサン（２ｍＬ）中溶液に、アルゴンのブランケット下０℃でＮａＨＭＤＳ（１．２当量、ＴＨＦ中１Ｍ溶液）を、続いてメタンスルホニルクロリド（０．５７ｇ、５ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で１２時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮して粗生成物を得、これをＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（１Ｍ水溶液）２ｍｌと共に０℃で３時間撹拌し、次いで氷／飽和$NaHCO_3$水溶液１０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（０～５０％）の濃度勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を薄黄色固体として得た（０．３４ｇ、７３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.40 (s, 9H).LRMS (ESI +ve): For $C_{11}H_{15}IN_2O_4S$ Molecular weight 398.2155 found 399.0

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチルスルホニル）カルバメート

【０７７４】

【化３４１】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨードピリジン－２－イル）（メチルスルホニル）カルバメート（０．１１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．２７４ｇ、０．８４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．１１３ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２０ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を暗茶褐色油状物として得た（０．０８９ｇ、６５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.09 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.92 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{18}H_{20}BrN_5O_4S$ Molecular weight 482.3530 found 482.1
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド
【０７７５】
【化３４２】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチルスルホニル）カルバメート（０．０８９ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０１０ｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．００５ｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０１８ｇ、０．０２７ｍＬ、０．２１９ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、０℃で１時間ＴＦＡ／ＤＣＭ（１％）にて処理し、飽和重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）でクエンチし、有機層を減圧下で濃縮し、続いてＨＰＬＣにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０２３ｇ、３３％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.48 - 8.46 (m, 1H), 8.44

(d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 - 8.28 (m, 2H), 7.94 (dd, J = 5.0, 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 5.0, 3.8 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H). LRMS (ESI +ve): For $C_{19}H_{21}N_5O_2S$ Molecular Weight: 383.4700 found 386.2.

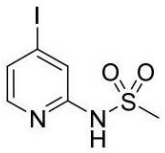
【０７７６】

［実施例１９４］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７７】

【化３４３】



０℃で冷却した４－ヨードピリジン－２－アミン（３８０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のピリジン３．４ｍｌ中溶液に、メチルスルホニルクロリド（０．１２ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２時間処理した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出し、ＭｇＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（最初のカラム：トルエン／ＥｔＯＡｃ　７：３、２番目のカラム　揮発油６０～８０％／アセトン８：２）により精製して、生成物をオレンジ色固体として得た（１２０ｍｇ、３０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 and $(CD_3)_2CO$): δ 3.14 (s, 3H), 7.41 (dd, J = 5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 10.74 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{26}BN_3O_2$ 297.9 found 298.9 (M+1)

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド

【０７７８】

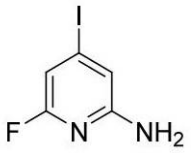
【化３４４】



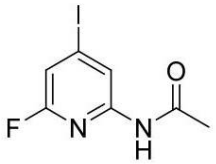
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１７ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（３８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）および７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（４：１）１ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に終夜加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を暗黄色固体として得た（１２ｍｇ、１６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 1.38 (s, 9H), 3.30 (s, 3H), 5.13 (br s, 2H), 7.36 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 5.5, 0.8 Hz, 1H), 11.15 (br s, 1H), 1 proton missing. LRMS: Calculated for $C_{19}H_{21}N_5$

O_2S 383.1 found 384.1 (M+1).
【０７７９】
［実施例１９５］
６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン
【０７８０】
【化３４５】



２，６－ジフルオロ－４－ヨードピリジン（１．１５ｇ、４．７７ｍｍｏｌ）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、水酸化アンモニウム（１０ｍＬ　H_2O中２８％）を加え、次いで反応物をアルゴンでフラッシュし、密封し、マイクロ波照射により８０℃で３時間撹拌した。反応物を冷却し、ＥｔＯＡｃとH_2Oとの間で分配し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）で更に２回洗浄した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を透明油状物として得た（０．９０ｇ、７９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 5.3, 1.5 Hz, 1H), 6.08 (s, 2H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -70.62. LRMS (ESI +ve): For $C_5H_4IFN_2$ Molecular weight 238.0039 found 239.0
Ｎ－（６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７８１】
【化３４６】



０℃に冷却した６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－アミン（０．３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）のジオキサン中溶液に、アルゴンのブランケット下ＮａＨ（０．１８１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６０％懸濁液、２当量）を加えた。次いで塩化アセチル（０．１８ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で３時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．２１ｇ、６０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.77 (s, 1H), 8.41 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.8, 1.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -69.67.
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド
【０７８２】

【化３４７】



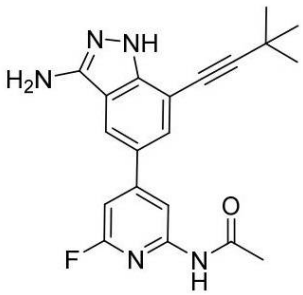
Ｎ－（６－フルオロ－４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（０．２１ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７３３ｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３０３ｇ、０．９０ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０５３ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を黄色固体として得た（０．１７７ｇ、６５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 5.75 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -70.62. LRMS (ESI +ve): For $C_{14}H_{11}BrFN_5O$ Molecular Weight: 364.1784 found 364.0, 365.0

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７８３】

【化３４８】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド（０．３５ｇ、０．９６１ｍｍｏｌ）の脱気したＤＭＦ：トリエチルアミンの４：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下［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）触媒（０．０３５ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（０．０１８ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）および３，３－ジメチルブタ－１－イン（０．０８２ｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物をクリーム色固体として得た（０．１１２ｇ、３２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). ^{19}F NMR (471 MHz, DMSO-d_6) δ -70.80. LRMS (ESI +ve): For $C_{20}H_{20}FN_5O$ Molecular Weight: 365.4124 found 366.3

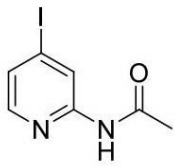
【０７８４】

［実施例１９６および１９７］

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７８５】

【化３４９】



０℃に冷却した４－ヨードピリジン－２－アミン（０．５ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）のジオキサン中溶液に、アルゴンのブランケット下ＮａＨ（０．１８１ｇ、４．５４ｍｍｏｌ、６０％懸濁液、２当量）を加えた。次いで塩化アセチル（０．１８ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下添加し、得られた反応混合物を室温にまで加温し、この温度で３時間撹拌した。次いで反応物を氷／水２０ｍＬ上に注ぎ入れることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ＥｔＯＡｃ：石油エーテル（５０～１００％）の濃度勾配で溶出するフラッシュにより精製して、標的化合物を灰白色固体として得た（０．４０ｇ、６７％）

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 8.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 5.2, 0.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): For $C_7H_7IN_2O$ Molecular Weight: 262.0505 found 263.4

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【０７８６】

【化３５０】



Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）アセトアミド（０．２ｇ、０．７５５ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2Oの溶液（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．７３８ｇ、２．２６４ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（０．３１ｇ、０．９１６ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド触媒（０．０２７ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間撹拌した。次いで冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、水（３０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃから溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の化合物を薄茶褐色固体として得た（０．１８ｇ、６８％）。

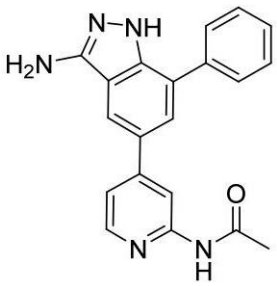
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.01 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1

H), 8.35 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.72 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): $C_{14}H_{12}BrN_5O$ Molecular Weight: 346.1880 found 346.0, 347.0

N－（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（実施例１９６）

【０７８７】

【化３５１】



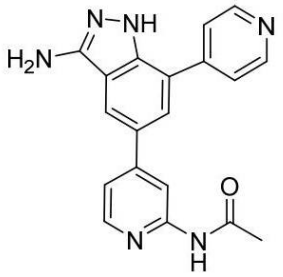
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．０７ｇ、０．０２０２２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2O（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．１９７６ｇ、０．６０６６ｍｍｏｌ）、フェニルボロン酸（０．１２１９ｇ、０．０２４２６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００２０２２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を暗茶褐色固体として得た（０．０５８ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 10.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.45 (m, 5H), 5.63 (s, 2H), 2.14 (s, 3H). LRMS (ESI) m/z [M]$^+$.For $C_{20}H_{17}N_5O$ Molecular Weight: 343.3900 found 344.3

N－（４－（３－アミノ－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（実施例１９７）

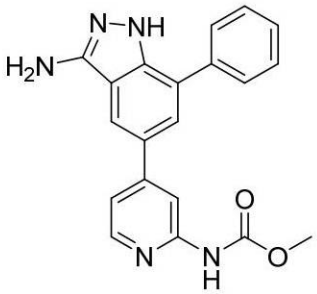
【０７８８】

【化３５２】



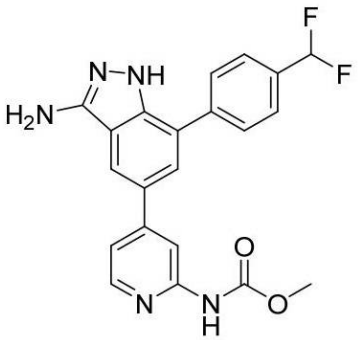
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド（０．０７ｇ、０．０２０２２ｍｍｏｌ）の脱気したジオキサン：H_2O（１８：２、５ｍＬ）中溶液に、アルゴンの雰囲気下炭酸セシウム（０．１９７６ｇ、０．６０６６ｍｍｏｌ）、４－ピリジルボロン酸（０．１２１９ｇ、０．０２４２６ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００２０２２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで反応物を密封し、９０℃で１８時間加熱した。冷却した反応物をＥｔＯＡｃで希釈し、水（２

０ｍＬ）およびブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、５０～１００％石油エーテル：ＥｔＯＡｃで溶出するＢｉｏｔａｇｅからのＮＨシリカカートリッジを利用するフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的化合物を黄色固体として得た（０．０３４ｇ、３４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.08 - 11.75 (m, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.55 - 8.25 (m, 3H), 7.80 (s, 3H), 7.52 (s, 1H), 5.74 (s, 2H), 2.15 (s, 3H). LRMS (ESI +ve): Chemical Formula: $C_{19}H_{16}N_6O$ Molecular Weight: 344.3780 found 345.2
【０７８９】
［実施例３０６］
メチル（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７４２
【０７９０】
【化３５３】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、フェニルボロン酸（０．５ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）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）（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ、４７％）。
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.75 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 2H), 5.63 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LC-MS: For C20H17N5O2 requires 359.39 found 360.3 (M+H).
【０７９１】
［実施例３０７］
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（ジフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０７９２】

【化３５４】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、（４－（ジフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（０．７６ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）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）（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷水（１０ｍＬ）上に注ぎ入れた。生成した沈殿物を濾過し、水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．７ｇ、１．７ｍｍｏｌ、５８％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.81 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.83 - 7.64 (m, 3H), 7.47 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LC-MS: For C21H17F2N5O2 requires 409.40 found 410.2 (M+H).

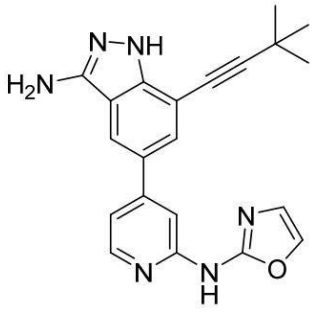
【０７９３】

［実施例２８２］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン

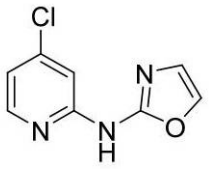
【０７９４】

【化３５５】

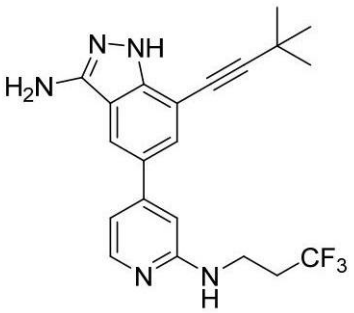


７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン（０．３４ｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で４時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を

使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１８６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、３５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.53 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{20}N_6O$ requires 372.43 found 373.3 (M+H).
実施例２８２への経路
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン
【０７９５】
【化３５６】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（３３５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．７ｇ、８．９２ｍｍｏｌ、１．５当量）、オキサゾール－２－アミン（０．５ｇ、５．９５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３．９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（２ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で３０時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（３５０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、３０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.06 - 7.12 (m, 2H), 7.75 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 11.07 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_8H_6ClN_3O$ requires 195.61 found 196.1 (M+H).
【０７９６】
［実施例２８３］
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０７９７】
【化３５７】



３，３－ジメチルブタ－１－イン（２０４ｍｇ、０．３ｍＬ、２．４８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下７－ブロモ－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（４７ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、０．２当量）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）（９１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（２ｍＬ）およびトリエチル

アミン（２ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（８０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１６％）。

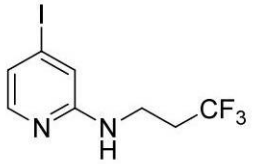
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 2.56 (dt, J = 11.6, 7.0 Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 6.70 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 11.77 (s, 1H). LRMS: Calculated for C21H22F3N5 requires 401.44 found 402.3 (M+H).

実施例２８３への経路

４－ヨード－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピリジン－２－アミン

【０７９８】

【化３５８】



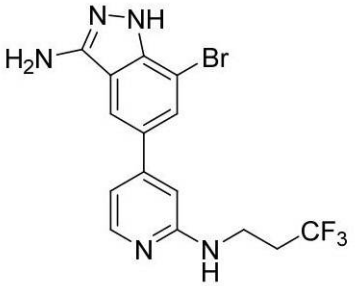
２－フルオロ－４－ヨードピリジン（１ｇ、４．４９ｍｍｏｌ、１当量）、３，３，３－トリフルオロプロパン－１－アミン（１ｇ、０．８ｍＬ、８．９８ｍｍｏｌ、２当量）およびトリエチルアミン（１．４ｇ、２ｍＬ、１３．４７ｍｍｏｌ、３当量）のＤＭＳＯ（５ｍＬ）中溶液を、密封バイアル（２０ｍＬ）中１００℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）に通して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．８ｇ、２．５ｍｍｏｌ、５６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.45 - 2.56 (m, 2H), 3.47 (td, J = 7.0, 5.8 Hz, 2H), 6.84 - 6.92 (m, 2H), 6.94 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

７－ブロモ－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０７９９】

【化３５９】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、４－ヨード－Ｎ－（３，３，３－トリフルオロプロピル）ピリジン－２－アミン（０．９４ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（３１２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲

気下８０℃で１８時間撹拌した。冷水（１０ｍＬ）を反応混合物に加えた。生成した沈殿物を濾過し、冷水（２×５ｍＬ）で洗浄した。粗生成物をシリカに通して濾過し、乾燥して、更には精製せずに次のステップに使用した（０．５ｇ、１．２５ｍｍｏｌ、４２％）。

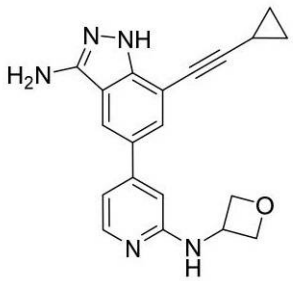
【０８００】

［実施例２８４］

７－（シクロプロピルエチニル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７１９

【０８０１】

【化３６０】



７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン（７０ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（５４．３５ｍｇ、０．１９６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１９１．５８ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１４．７４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８０２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１３５．３９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ、５０％）。

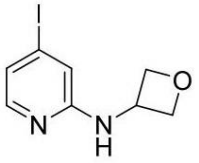
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.82 (s, 1H), 8.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.96 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.62 (tt, J = 7.9, 5.1 Hz, 1H), 0.95 - 0.90 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{19}N_5O$ requires 345.41 found 346.2 (M+H).

実施例２８４への経路

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８０３】

【化３６１】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２０

０ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２７０．１７ｍｇ、０．３７２ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【０８０４】

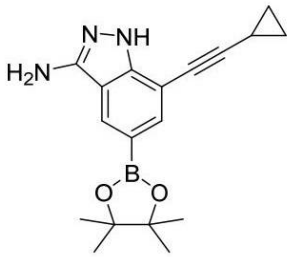
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１３５．１４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、５５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８０５】

【化３６２】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（１．０１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 1.57 (ddd, J = 13.0, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H), 0.90 - 0.85 (m, 4H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{22}BN_3O_2$ requires 323.2 found 324.3 (M+1).

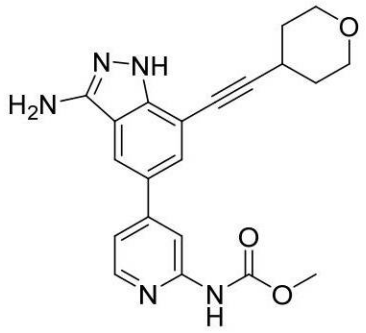
【０８０６】

［実施例２８５］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８０７】

【化３６３】



７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン（１１６．２３ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（８０ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２８０．５３ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２０．１４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８０８】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（７３．０２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、６５％）。

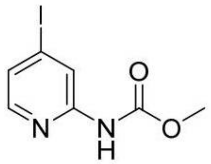
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.88 (dt, J = 11.6, 4.3 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.49 (td, J = 9.0, 4.6 Hz, 2H), 2.99 (tt, J = 8.8, 4.1 Hz, 1H), 1.92 (dq, J = 12.4, 4.0 Hz, 2H), 1.76 (dtd, J = 12.9, 9.1, 3.7 Hz, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O_3$ requires 391.43 found 392.2 (M+H).

実施例２８５への経路

メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート

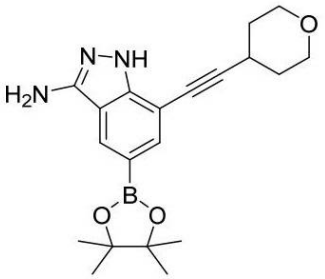
【０８０９】

【化３６４】

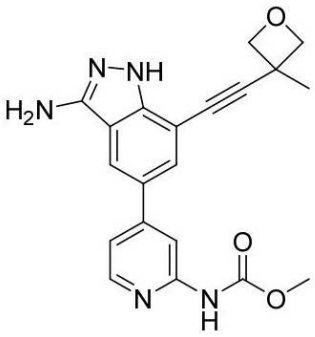


４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でクロロギ酸メチル（２５７．７１ｍｇ、０．２１ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（５２３．８５ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、８３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H) ppm.
７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン
【０８１０】
【化３６５】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：１）２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．２ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物を８０℃に２時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、４６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (s, 12H), 1.72 (ddt, J = 13.7, 9.2, 4.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 11.6, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$ requires 367.26 found 368.3 (M+H).
【０８１１】
［実施例２８６］
メチル（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート
【０８１２】
【化３６６】



７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ、１当量）、メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カ

ルバメート（０．４７ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１４８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．１５当量）を粗製の残渣に加えた。混合物をジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れた。沈殿物を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（Ｃ１８、水中６０％ＭｅＣＮ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（１５０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、２８％）。

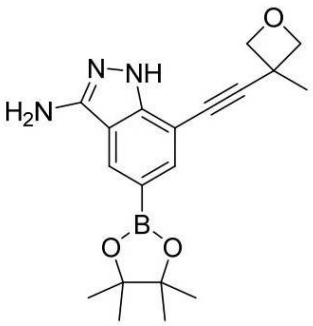
1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.00 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.93 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.46 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.73 (s, 3H). LRMS: For C20H19N5O3 requires 377.4 found 378.3 (M+H).

実施例２８６への経路

７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８１３】

【化３６７】



３－エチニル－３－メチルオキセタン（１１４ｍｇ、０．１５ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をシリカゲル上にロードし、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、２５％）。

1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.31 (s, 12H), 1.69 (s, 3H), 4.44 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.88 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 5.64 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 11.90 (s, 1H). LC-MS: For C19H24BN3O3 requires 353.23 found 354.2 (M+H).

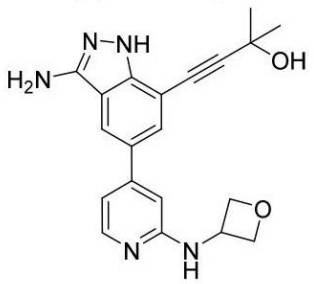
【０８１４】

［実施例２８７］

４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０８１５】

【化３６８】



４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール（１３５．９５ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３９０．９８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２８．０７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８１６】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（９１．５８ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ、７０％）。

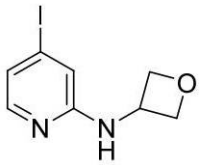
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.00 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 5.5, 1.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.94 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.54 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{21}N_5O_2$requires 363.42 found 364.3 (M+H).

実施例２８７への経路

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８１７】

【化３６９】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２７０．１７ｍｇ、０．３７２ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【０８１８】

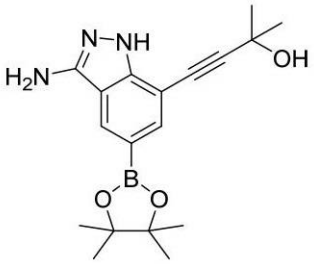
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１３５．１４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、５５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０８１９】

【化３７０】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチルブタ－３－イン－２－オール（１．１６ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.30 (s, 12H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{24}BN_3O_3$ requires 341.2 found 342.2 (M+1).

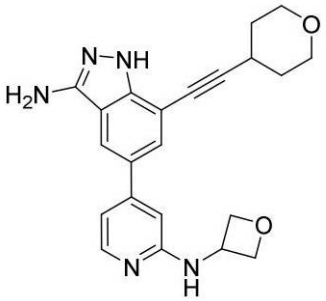
【０８２０】

［実施例２８８］

５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８２１】

【化３７１】



７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン（７３．１６ｍｇ、０．１９９ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．１８１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１７６．９２ｍｇ、０．５４３ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホス

フィン）パラジウムクロリド（１２．６３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８２２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ、次いでＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（３１．７２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、４５％）。

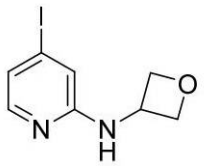
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.94 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 4.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (dt, J = 11.5, 4.2 Hz, 2H), 3.47 (ddd, J = 11.7, 9.1, 2.8 Hz, 3H), 2.96 (tt, J = 8.7, 4.0 Hz, 1H), 1.90 (dq, J = 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.73 (ddt, J = 13.8, 9.3, 4.6 Hz, 3H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{22}H_{23}N_5O_2$ requires 389.46 found 390.3 (M+H).

実施例２８８への経路

４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８２３】

【化３７２】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いで３－アミノオキセタン（９７．５７ｍｇ、０．９３６ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびトリエチルアミン（２７０．１７ｍｇ、０．３７２ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【０８２４】

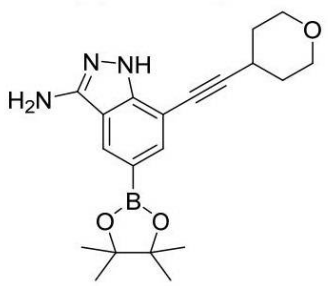
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１３５．１４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ、５５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.95 - 6.83 (m, 2H), 4.88 - 4.80 (m, 1H), 4.77 (dd, J = 7.3, 5.8 Hz, 2H), 4.40 (t, J = 6.1 Hz, 2H). ppm.

７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８２５】

【化３７３】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：１）２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－エチニルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．２ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物を８０℃に２時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 1.30 (s, 12H), 1.72 (ddt, J = 13.7, 9.2, 4.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.94 (m, 2H), 2.94 (tt, J = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 3.48 (ddd, J = 11.6, 8.9, 2.9 Hz, 2H), 3.85 (dt, J = 11.5, 4.3 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$ requires 367.26 found 368.3 (M+H).

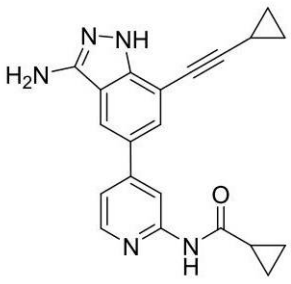
【０８２６】

［実施例２８９］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８２７】

【化３７４】



７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン（２１３．３１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１５１．８４ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（５８６．４７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（４２．１１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８２８】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１７１．５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、８０％）。

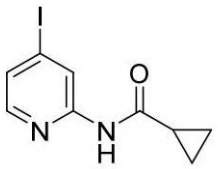
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.85 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 8.40 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 2.05 (tt, J = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 1.61 (tt, J = 7.5, 5.6 Hz, 1H), 0.93 - 0.89 (m, 4H), 0.86 - 0.80 (m, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{21}H_{19}N_5O$ requires 357.42 found 358.3 (M+H).

実施例２８９への経路

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８２９】

【化３７５】



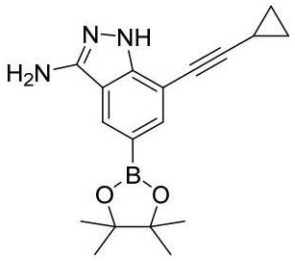
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロプロパンカルボニルクロリド（２８５．０７ｍｇ、０．２４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（６２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 1 H), 0.84 (s, 2 H), 0.82 (s, 2 H) ppm.

７－（シクロプロピルエチニル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８３０】

【化３７６】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（１．０１ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４

当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.77 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 1.57 (ddd, J = 13.0, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 1.29 (s, 12H), 0.90 - 0.85 (m, 4H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{22}BN_3O_2$ requires 323.2 found 324.3 (M+1).

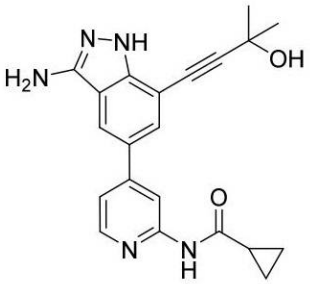
【０８３１】

［実施例２９０］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８３２】

【化３７７】



４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール（２６０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（１９９．５６ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（６７４．４４ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（５３．３４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【０８３３】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１９４．２８ｍｇ、０．５１７ｍｍｏｌ、７５％）。

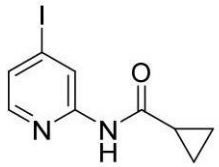
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.83 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 2.05 (td, J = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 0.83 (dtd, J = 12.7, 6.4, 3.9 Hz, 4H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O_2$ requires 375.43 found 376.2 (M+H).

実施例２９０への経路

Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８３４】

【化３７８】



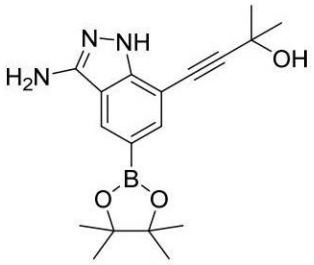
４－ヨードピリジン－２－アミン（５００ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）およびトリエチルアミン（１．３８ｇ、２ｍＬ、１３．６５ｍｍｏｌ、１当量）のジオキサン（５ｍＬ）中溶液に、５℃でシクロプロパンカルボニルクロリド（２８５．０７ｍｇ、０．２４７ｍＬ、２．７３ｍｍｏｌ、１．２当量）を滴下添加した。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物（６２２ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、９５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.90 (s, 1 H), 8.54 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.04 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.49 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1 H), 2.00 (quin, J = 6.2 Hz, 1 H), 0.84 (s, 2 H), 0.82 (s, 2 H) ppm.

４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

【０８３５】

【化３７９】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（１．００ｇ、３．０ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．１００ｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２２０ｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１０ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて２－メチルブタ－３－イン－２－オール（１．１６ｍＬ、１２ｍｍｏｌ、４当量）を加えた。反応混合物を８０℃に１．２時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を茶褐色泡状物として得た（０．５６３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 11.75 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.30 (s, 12H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{18}H_{24}BN_3O_3$ requires 341.2 found 342.2 (M+1).

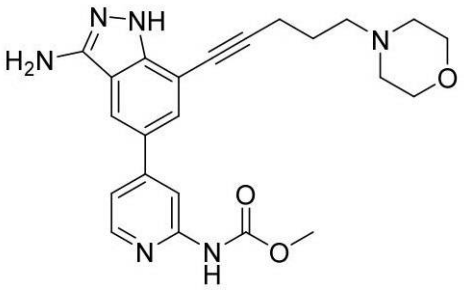
【０８３６】

［実施例２９１］

メチル（４－（３－アミノ－７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８３７】

【化３８０】



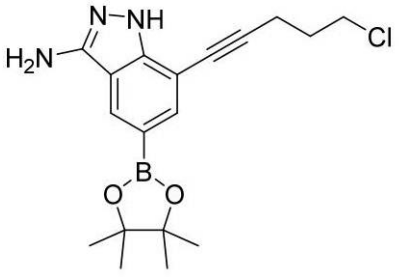
７－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４ｍｍｏｌ、１当量）、モルホリン（１．７ｇ、１．７ｍＬ、１９．６ｍｍｏｌ、１４当量）およびヨウ化カリウム（１４０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、０．６当量）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（２ｍＬ）中混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）とＮａＨＣＯ$_3$（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で蒸発させた。メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．２ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１４８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．１５当量）を粗製の残渣に加えた。混合物をジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）に溶解し、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を氷冷水（１０ｍＬ）中に注ぎ入れた。沈殿物を濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中４０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１８２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、３０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$) δ 11.89 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.39 - 7.34 (m, 1H), 5.64 (s, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.60 (t, J = 4.6 Hz, 3H), 2.65 (s, 4H), 2.44 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.82 (q, J = 7.2 Hz, 4H). LRMS: Calculated for C$_{23}$H$_{26}$N$_6$O$_3$ requires 434.50 found 435.3 (M+H).

実施例２９１への経路

７－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

【０８３８】

【化３８１】



５－クロロペンター１－イン（１２１ｍｇ、０．１５ｍＬ、１．１８ｍｍｏｌ、２当量）を、窒素雰囲気下７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（２００ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ、１当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（２３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．２当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＤＭＦ（１ｍＬ）およびトリエチルアミン（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物

を冷却し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をシリカゲル上にロードし、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を茶褐色結晶として得た（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、４７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.30 (s, 12H), 2.07 (p, J = 6.7 Hz, 2H), 2.65 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.82 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 11.85 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{18}H_{23}BClN_3O_2$ requires 359.66 found 360.1 (M+H).

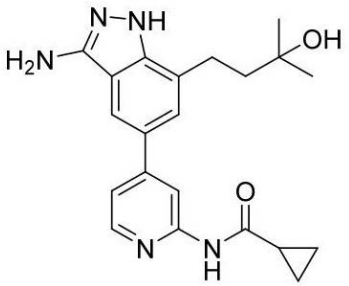
【０８３９】

［実施例２９２］

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド

【０８４０】

【化３８２】



Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド（ＳＵ１７１４）（５０ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（１５ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下室温で終夜撹拌した。

【０８４１】

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０％から１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、標的化合物（３４．３ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、６８％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.42 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 2.91 - 2.83 (m, 2H), 2.05 (td, J = 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 0.89 - 0.80 (m, 4H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{21}H_{25}N_5O_2$ requires 379.46 found 380.2 (M+H).

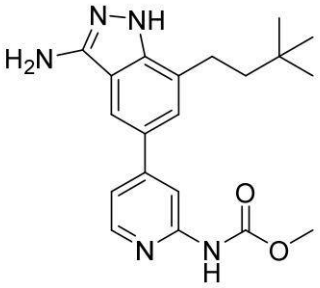
【０８４２】

［実施例２９３］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【０８４３】

【化３８３】



メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（ＳＵ１６８０）（１００ｍｇ、０．２５４ｍｍｏｌ、１当量）の乾燥ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（５３．２１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．２当量）を加えた。反応混合物をH_2雰囲気下４０℃で終夜撹拌した。

【０８４４】

次いで反応物をＭｅＯＨで希釈し、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、粗製の残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０％から１０％ＭｅＯＨ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、標的化合物を淡オレンジ色固体として得た（８３ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、８９％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.82 - 2.75 (m, 2H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.00 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{20}H_{25}N_5O_2$ requires 367.45 found 368.3 (M+H).

【０８４５】

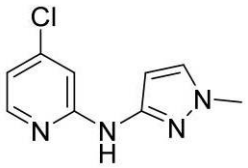
［実施例３０２］

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン

【０８４６】

【化３８４】



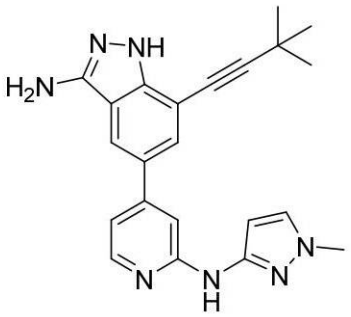
酢酸パラジウム（ＩＩ）（３０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１４５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（７５０ｍｇ、４ｍｍｏｌ、１．５当量）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（２５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１．６ｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で３０時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（２１０ｍｇ、１ｍｍｏｌ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 5.5, 2.0 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H). LC-MS: For C9H9ClN4 requires 208.65 found 209.1 (M+H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８４７】

【化３８５】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．３１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（×２）次いでＭｅＣＮ（×２）で摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（１１３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.62 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LRMS: For C22H23N7 requires 385.48 found 386.3 (M+H).

【０８４８】

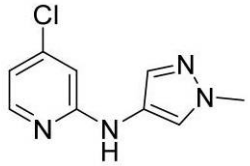
［実施例３０３］

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【０８４９】

【化３８６】



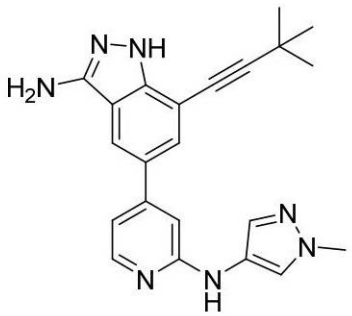
酢酸パラジウム（ＩＩ）（３０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１４５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（７５０ｍｇ、４ｍｍｏｌ、１．５当量）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２５０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１．６ｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で３０時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を白色固体として得た（１４０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ、２７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.72 - 6.65 (m, 2H), 3.81 (s, 3H). LC-MS: For C9H9ClN4 requires 208.65 found 209.2 (M+H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８５０】

【化３８７】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、４－クロロ－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．３１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてEt_2O（×５）で摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（１７０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、３０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.96 - 6.90 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). LRMS: For C22H23N7 requires 385.48 found 386.3 (M+H).

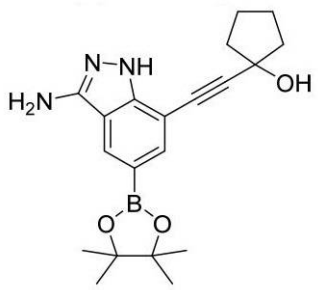
【０８５１】

［実施例３０４および３０５］

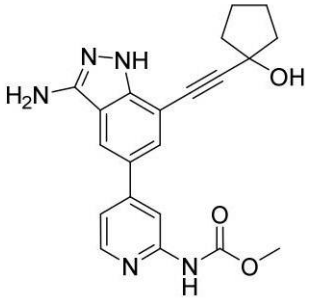
メチル（４－（３－アミノ－７－（（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３０４）

１－（（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）

－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（実施例３０５）
４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール
【０８５２】
【化３８８】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（３３８ｍｇ、１ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロペンタン－１－オール（３３０ｍｇ、２ｍｍｏｌ、３当量）、ヨウ化銅（Ｉ）（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、０．２当量）および（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（７３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．１当量）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気した。反応混合物を８０℃に１時間加熱し、次いで真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル　１：０→０：１］を行って、表題化合物を茶褐色泡状物として得た（２４０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ、６５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.75 (br s, 1H, NH), 8.15 (s, 1H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, Ar-H), 5.62 (br s, 2H, NH_2), 5.23 (s, 1H, OH), 1.96 - 1.64 (m, 8H, ^{c}Pent), 1.30 (s, 12H, BPin). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{26}BN_3O_3$ requires 367.26 found 286.3 (M+1-C_6H_{10}).
メチル（４－（３－アミノ－７－（（１－ヒドロキシシクロペンチル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（実施例３０４）
【０８５３】
【化３８９】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下４－（３－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）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（１２５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（９５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２２２ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３

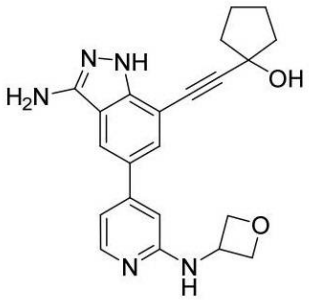
回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール　１：０：０→０：１：０→０：６：４］続いて塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール１：０：０→０：１：０→０：５：５］を行って、表題化合物を暗黄色固体として得た（１６ｍｇ、１２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (br s, 1H, NH), 10.23 (br s, 1H, NH), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 8.19 (s, 1H, Ar-H), 8.15 (s, 1H, Ar-H), 7.58 (s, 1H, Ar-H), 7.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.67 (br s, 2H, NH_2), 5.32 (s, 1H, OH), 3.71 (s, 3H, CH_3), 2.09 - 1.88 (m, 4H, ^{c}Pent), 1.82 - 1.67 (m, 4H, ^{c}Pent). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O_3$ 391.16 found 392.3 (M+1).

１－（（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（実施例３０５）

【０８５４】

【化３９０】



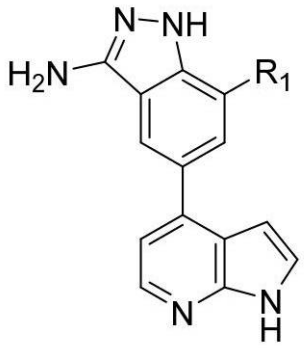
マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下４－（３－アミノ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール（１２５ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（９４ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２２２ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール　１：０：０→０：１：０→０：６：４］を行い、続いてジエチルエーテルおよびメタノールから摩砕して、表題化合物を暗黄色固体として得た（９ｍｇ、７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br s, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, Ar-H), 8.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (s, 1H, Ar-H), 7.23 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d, J = 5.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.74 (br s, 1H, NH), 5.61 (br s, 2H, NH_2), 5.29 (s, 1H, OH), 5.03 - 4.89 (m, 1H, CH), 4.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 4.46 (t, J = 6.0 Hz, 2H, CH_2), 2.11 - 1.87 (m, 4H, ^{c}Pent), 1.86 - 1.64 (m, 4H, ^{c}Pent). LRMS: Calculated for $C_{22}H_{23}N_5O_2$389.46 found 390.3 (M+1).

【０８５５】

セクション９　－　式：

【化３９１】



の化合物

【０８５６】

［実施例１９９］

７－（フラン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８５７】

【化３９２】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例４）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、フラン－３－イルボロン酸（９８ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）のジオキサン（無酸素、１．４ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下５０℃に１０分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．６ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）に希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、１：１石油エーテル：ＡｃＯＥｔから１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た（３３ｍｇ、７０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 5.65 (s, 2H), 6.74 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.84 ((dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 11.53 (s, 1H), 11.73 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{18}H_{13}N_5O$ 315.11; Found: 316.0

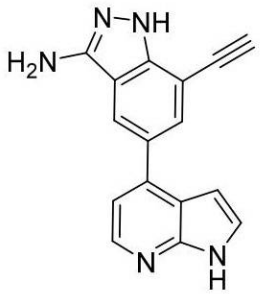
【０８５８】

［実施例２００］

７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８５９】

【化３９３】



２～５ｍＬのＭＷ管に、５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（３００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を入れ、窒素下に置き、次いでＴＢＡＦ（３．８ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）を加え、溶液を室温で２０分間撹拌した。反応物を水（５ｍＬ）の添加でクエンチし、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、１：１石油エーテル：ＡｃＯＥｔから１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（１３２ｍｇ、６９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.54 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.75 ((d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.76 (s, 1H), 11.96 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{16}H_{11}N_5$ 273.1; Found: 274.1

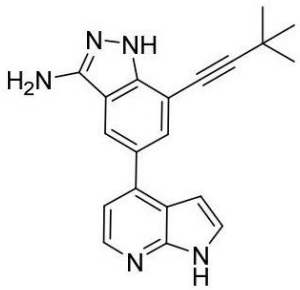
【０８６０】

［実施例２０１］

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６１】

【化３９４】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例４）（４３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（５６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、ＸｐｈｏｓＧ２（５．９ｍｇ、０．００７５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）のジオキサン（無酸素、１．４ｍＬ）中混合物を入れ、穏やかな窒素気流下５０℃に１０分間加熱し、次いで２Ｍ　K_2CO_3水溶液（無酸素、０．４５ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ、６当量）を加え、反応混合物を１１０℃に１１時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）に希釈し、濾過した。濾過した固体を水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中０～２％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を薄ベージュ色固体として得た（３３ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、６７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.37 (s, 9H), 5.63 (s, 2H), 6.68 (dd, J =

3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.52 - 7.55 (m, 1H), 7.57 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.80 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{19}N_5$329.1640;

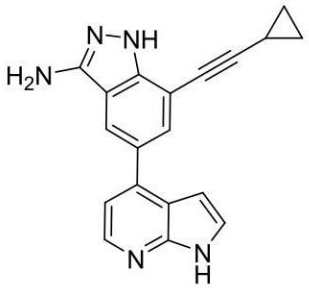
【０８６２】

［実施例２０２］

７－（シクロプロピルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６３】

【化３９５】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、エチニルシクロプロパン（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびNEt_3（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１１ｍｇ、２６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 0.91 (s, 4H), 1.62 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.25 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.82 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{15}N_5$313.13; Found: 314.1

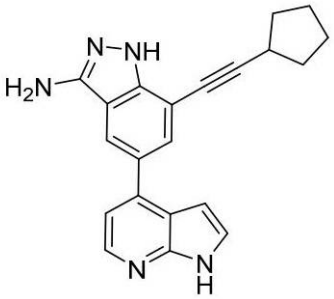
【０８６４】

［実施例２０３］

７－（シクロペンチルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６５】

【化３９６】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ

、１当量）、エチニルシクロペンタン（３２ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１９ｍｇ、４０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.24 (s, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 5.60 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{19}N_5$ 341.16; Found: 342.2

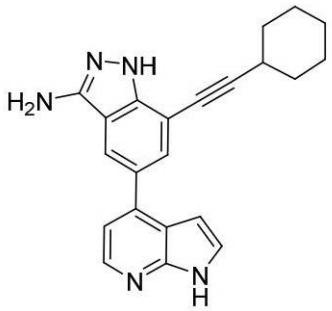
【０８６６】

［実施例２０４］

７－（シクロヘキシルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８６７】

【化３９７】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、エチニルシクロヘキサン（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。$C_{22}H_{21}N_5$としての計算値３５５．１８、実測値：３５６．０。

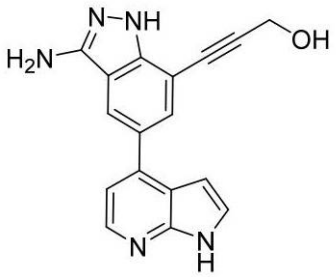
【０８６８】

［実施例２０５］

３－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）プロパ－２－イン－１－オール

【０８６９】

【化３９８】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、プロパ－２－イン－１－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４１％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 4.2 (s, 2H), 5.44 s, 1H), 5.58 (s, 2H), 6.67 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.81 (s, 1H) . LRMS: Calculated for $C_{17}H_{13}N_5O$ 303.11; Found: 304.1

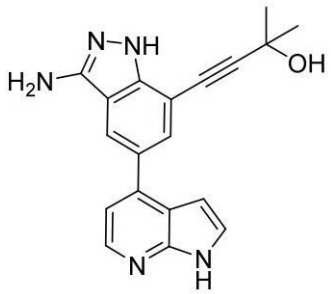
【０８７０】

［実施例２０６］

４－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール

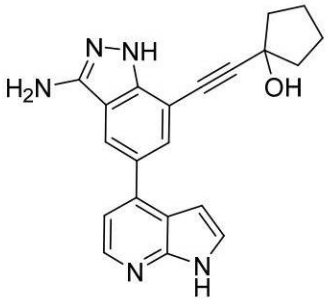
【０８７１】

【化３９９】



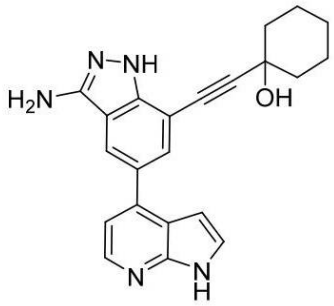
２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、２－メチルブタ－３－イン－２－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）、で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１６ｍｇ、

３３％）
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.54 (s, 2H), 5.46 (s, 1H), 5.68 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.54 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.76 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{19}H_{17}N_5O$ 331.14; Found: 332.1.
【０８７２】
［実施例２０７］
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール
【０８７３】
【化４００】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロペンタン－１－オール（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.24 (s, 1H), 1.6 (m, 2H), 1.77 (m, 4H), 2.01 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 - 7.55 (m, 1H), 7.60 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.73 (s, 1H), 11.81 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{19}N_5O$ 357.16; Found: 358.1.
【０８７４】
［実施例２０８］
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール
【０８７５】

【化４０１】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロヘキサン－１－オール（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.72 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.9 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 3.6, 1.7 Hz, 1H), 1.97 (dd, J = 11.7, 6.5 Hz, 2H), 1.72 - 1.53 (m, 6H), 1.51 - 1.40 (m, 1H), 1.29 (d, J = 13.9 Hz, 1H).

δ LRMS: Calculated for $C_{22}H_{21}N_5O$ 371.17; Found: 372.2.

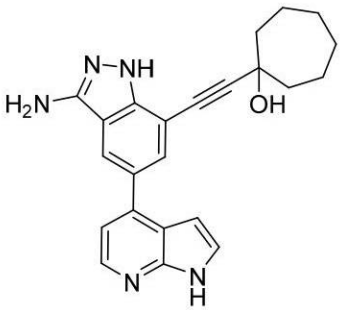
【０８７６】

［実施例２０９］

１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール

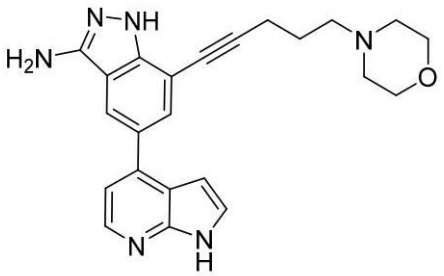
【０８７７】

【化４０２】



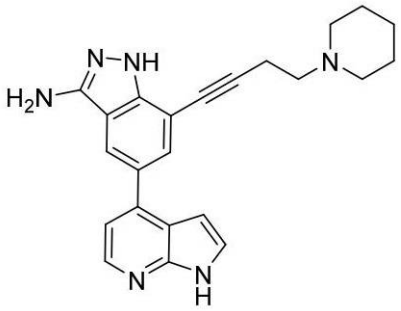
２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－エチニルシクロヘプタン－１－オール（３５ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得

られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.76 (s, 1H), 8.37 - 8.15 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.71 - 1.42 (m, 8H).
LRMS: Calculated for $C_{23}H_{23}N_5O$ 385.2; Found: 386.2.
【０８７８】
［実施例２１０］
７－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８７９】
【化４０３】



０．５～２ｍＬのＭＷ管に、７－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５２ｍｇ、０．１５ｍｏｌ、１当量）およびモルホリン（１３１μＬ、１．５ｍｍｏｌ、１０当量）のアセトニトリル（１．４ｍＬ）中混合物を入れ、窒素下で密封した。反応混合物を１００℃に６時間加熱し、次いで室温に冷却し、ＡｃＯＥｔ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　Na_2CO_3水溶液（３０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中１～１０％、１％トリエチルアミンを含むＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２１ｍｇ、３５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.77 - 1.87 (m, 2H), 2.35 - 2.47 (m, 6H), 2.53 - 2.57 (m, 2H), 3.58 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 5.59 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 3.5, 2.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.82 (s, 1H).
【０８８０】
［実施例２１１］
７－（４－（ピペリジン－１－イル）ブター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０８８１】

【化４０４】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－（ブタ－３－イン－１－イル）ピペリジン（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２６ｍｇ、４６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.41 (m, 2H), 1.53 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 2.66 (m, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 2H), 11.74 (s, 1H), 11.83 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{24}N_6$ 384.21; Found: 385.2.

【０８８２】

［実施例２１２］

７－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８８３】

【化４０５】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７０ｍｇ、０．２ｍＬ、１当量）およびピペリジン（１９８μＬ、２ｍｍｏｌ、１０当量）のアセトニトリル（１．８ｍＬ）中混合物を入れ、窒素下で密封した。反応混合物を１００℃に６時間加熱し、次いで室温に冷却し、ＡｃＯＥｔ（１００ｍＬ）で希釈し、１Ｍ Na_2CO_3水溶液（５０ｍＬ×３）で洗浄し、乾燥（$MgSO_4$）し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカ、５０ｇ、ＡｃＯＥｔ中１～１２％、１％トリエチルアミンを含むＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を黄色固体として得た（８ｍｇ、１０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.33 - 1.42 (m, 2H), 1.44 - 1.55 (m, 4H), 1.74 - 1.83 (m, 2H), 2.54 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 5.62 (s, 2H), 6.68 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.50 - 7.57 (m, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.84 (s, 1H). A CH_2 peak not observed due solvent peak.

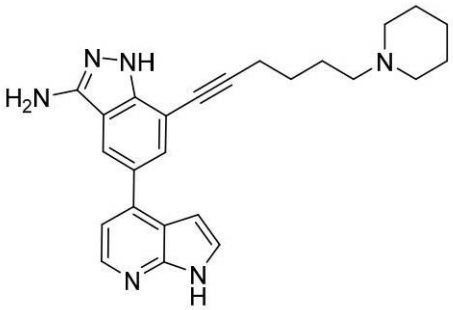
【０８８４】

［実施例２１３］

７－（６－（ピペリジン－１－イル）ヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８８５】

【化４０６】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１－（ヘキサ－５－イン－１－イル）ピペリジン（３３ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１４ｍｇ、２０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1.66-1.95 (m, 10H), 2.70 (m, 6H), 3.7 (m, 2H), 5.71 (s, 2H), 6.70 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 11.72 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{25}H_{28}N_6$412.24; Found: 413.2.

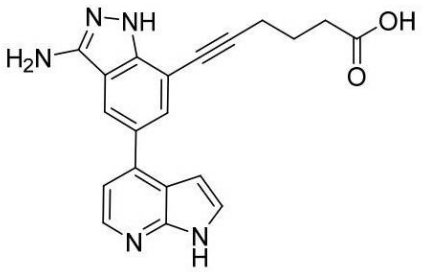
【０８８６】

［実施例２１４］

６－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘキサ－５－イン酸

【０８８７】

【化４０７】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、ヘキサ－５－イン酸（３０ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D$_6$) δ 0.97 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 1.86 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). LRMS: Calculated for C$_{20}$H$_{17}$N$_5$O$_2$359.14; Found: 360.2.

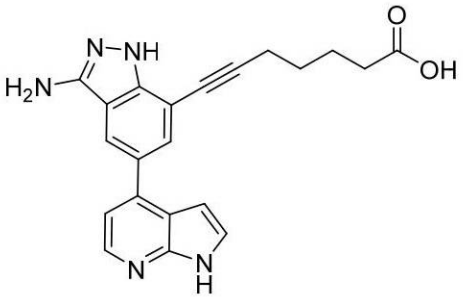
【０８８８】

［実施例２１５］

７－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘプタ－６－イン酸

【０８８９】

【化４０８】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、ヘプタ－６－イン酸（３１ｕＬ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D$_6$) δ 1.67 (m, 6H), 2.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H),

5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.79 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{21}H_{19}N_5O_2$373.15; Found: 374.2.

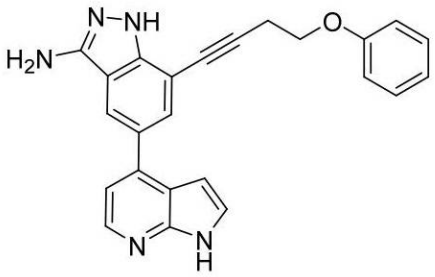
【０８９０】

［実施例２１６］

７－（４－フェノキシブター１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８９１】

【化４０９】



２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（ブター３－イン－１－イルオキシ）ベンゼン（５２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、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）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２８ｍｇ、４６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 3.01 (t, J = 7.3 Hz 2H), 4.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H) 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.54 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.74 (s, 1H), 11.89 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{24}H_{19}N_5O$ 393.16; Found: 394.1.

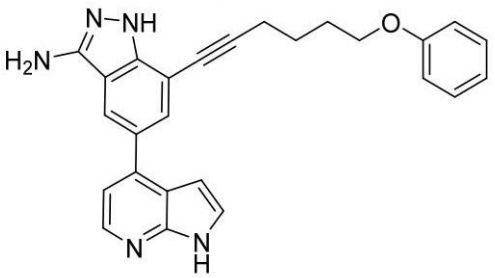
【０８９２】

［実施例２１７］

７－（６－フェノキシヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８９３】

【化４１０】



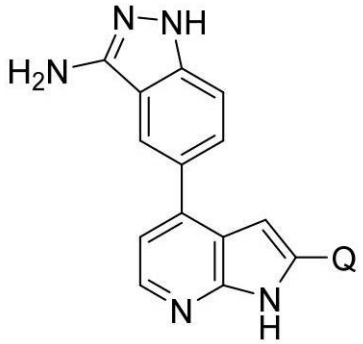
２～５ｍＬのＭＷ管に、７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（実施例５）（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１当量）、（ヘキサ－５－イン－１－イルオキシ）ベンゼン（５２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、２当量）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（１６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）およびＣｕＩ（４．２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１５ｍｏｌ％）のＤＭＦ（１ｍＬ）およびＮＥｔ$_3$（１ｍＬ）中混合物を入れた。次いで管を窒素下８５℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、混合物をＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出し、有機フラクションを合わせ、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を高真空下で除去した。得られた残渣をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6) δ 1,80 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H) 4.05 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.69 (dd, J = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (m, 3H), 7.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.53 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz 2H), 8.17 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (m, 1H), 11.75 (s, 1H), 11.87 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{25}H_{21}N_5O$ 407.17; Found: 408.2.

【０８９４】

セクション１０　－　式：

【化４１１】



の化合物

【０８９５】

一般的手順Ａ：

所望の４－クロロアザインドール基質（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）および塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

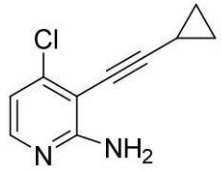
【０８９６】

［実施例２１８］

４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン

【０８９７】

【化４１２】



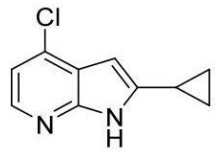
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１４ｇ、０．０２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてエチニルシクロプロパン（０．０６ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２５％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．８ｇ、９０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.81-0.87 (m, 2 H) 0.89-0.95 (m, 2 H) 1.63 (tt, J=8.24, 5.04 Hz, 1 H). 6.36 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 7.81 (d, J=5.34 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.50, 7.99, 67.38, 100.90, 103.76, 111.46, 143.07, 146.44, 146.43, 160.05. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 193.1.

４－クロロ－２－シクロプロピル－７－アザインドール

【０８９８】

【化４１３】



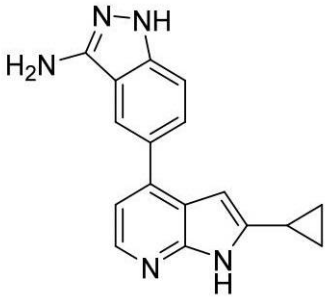
４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン（０．１０８ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１５７ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．０１４ｇ、１０％、０．０５６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（９６ｍｇ、８８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.82-0.91 (m, 2 H) 0.97-1.05 (m, 2 H) 2.05 (tt, J=8.40, 5.22 Hz, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 7.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.02 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.87 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.24, 9.85, 70.20, 93.15, 115.73, 120.08, 132.48, 142.10, 145.62, 149.71. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 193.0.

５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０８９９】

【化４１４】



エタノール２．３ｍｌ中の４－クロロ－２－シクロプロピル－７－アザインドール（０．０７４ｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７８ｍｌ、０．７８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１２ｇ、０．１９５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中６０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（８４ｍｇ、７４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-0.91 (m, 2 H) 0.95-1.04 (m, 2 H) 2.07 (tt, J= 8.35, 5.27 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.38 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.10 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.63 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.10-8.14 (m, 2 H) 11.52 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10.01, 14.66, 21.33, 95.04, 110.34, 114.50, 115.11, 118.70, 120.64, 127.18, 128.68, 140.04, 141.61, 141.93,143.98, 149.97, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{21}N_6$ = 333.1822 found=333.1820.

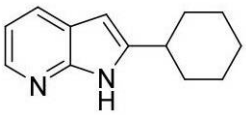
【０９００】

［実施例２１９］

２－シクロヘキシル－７－アザインドール

【０９０１】

【化４１５】

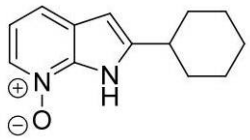


２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（１．０４ｇ、４．７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（５．８ｍｌ、１１．７ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いで２－シクロヘキシル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルカルボキサミド（０．９ｇ、５．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（１８８ｍｇ、１８％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.12-1.56 (m, 6 H) 1.70-2.02 (m, 4 H) 2.59-2.79 (m, 1 H) 6.11 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.72-7.83 (m, 1 H) 8.09 (dd, J=4.61, 1.54 Hz, 1 H) 11.45 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.20, 26.36, 32.65, 37.43, 95.11, 115.69, 120.88, 127.30, 141.66, 146.86, 149.20. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 201.1.

２－シクロヘキシル－７－オキシド－７－アザインドール

【０９０２】

【化４１６】



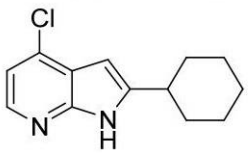
２－シクロヘキシル－７－アザインドール（０．１８ｇ、０．９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．２５ｇ、１．４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．１５ｇ、８３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.40 (m, 6 H) 1.59-1.62 (m, 4 H) 2.60 (m, 1 H) 6.27 (s, 1 H) 7.05 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.50 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 11.90 (br. s., 1 H). m/z (ESI-MS) $[M]^{+}$ 217.

２－シクロヘキシル－４－クロロ－７－アザインドール

【０９０３】

【化４１７】



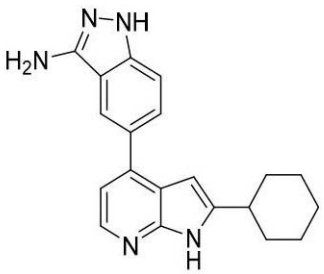
密封管中、２－シクロヘキシル－７－オキシド－７－アザインドール（０．１５ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．２ｍｌ、２ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（９２ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.07-1.31 (m,6 H) 1.68-2.03 (m, 4 H) 2.66-2.82 (m, 1H) 6.18 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 7.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.89 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.12, 26.30, 32.49, 37.39, 93.39, 115.60, 119.72, 131.21.

５－（２－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９０４】

【化４１８】



エタノール０．６ｍｌ中の２－シクロヘキシル－４－クロロ－７－アザインドール（０．０２３ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２ｍｌ、０．２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１２ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中７０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１３．６ｍｇ、４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18-1.38 (m, 4 H) 1.52-1.54 (m, 2 H) 1.71-1.81 (m, 4 H) 2.68-2.81 (m, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.39 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.10 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J= 8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.08-8.17 (m, 2 H) 11.54 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 26.21, 26.42, 32.69, 37.58, 94.80, 110.36, 114.39, 115.12, 118.36, 120.65, 127.23, 128.73, 140.64, 141.63, 142.18, 146.92, 149.95, 150.36. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{22}N_5$ = 332.1870 found= 332.1867.

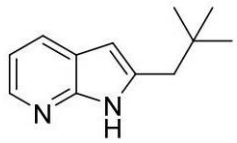
【０９０５】

［実施例２２０］

２－ネオペンチル－７－アザインドール

【０９０６】

【化４１９】



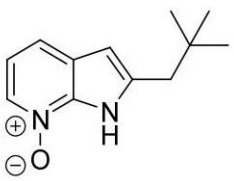
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（２．３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（１３．１ｍｌ、２６．２５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ，３，３－トリメチルブタンアミド（２ｇ、１２．５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（１ｇ、５０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 2.59 (s, 2 H) 6.11 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.80 (dd, J=7.69, 1.54 Hz, 1 H) 8.10 (dd, J=4.83, 1.76 Hz, 1 H) 11.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.80, 31.94, 42.38, 99.13, 115.63, 121.04, 127.04, 139.10, 141.51, 148.80. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 189.1.

２－ネオペンチル－７－オキシド－７－アザインドール

【０９０７】

【化４２０】

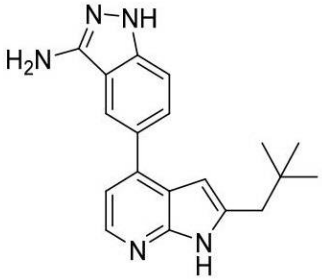


２－ネオペンチル－７－アザインドール（０．８５ｇ、４．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（１．２ｇ、７．２ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ

、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．９５ｇ、９９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.91 (s, 9 H) 2.63 (s, 2 H) 6.27 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=8.13, 6.37 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.64, 41.55, 60.38, 101.29, 116.38, 119.07, 125.12, 130.58, 138.37, 140.05. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 205.2.
２－ネオペンチル－４－クロロ－７－アザインドール
【０９０８】
【化４２１】



密封管中、２－ネオペンチル－７－オキシド－７－アザインドール（０．９ｇ、４．４ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（１．２ｍｌ、１３．２ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、石油エーテル中ＥｔＯＡｃで摩砕して、表題化合物を茶褐色固体として得た（２７０ｍｇ、２７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94 (s, 9 H) 2.62 (s, 2 H) 6.18 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.83 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.77, 31.97, 42.23, 97.23, 115.56, 119.81, 132.83, 140.56, 142.30, 149.33. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 223.1.
５－（２－ネオペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９０９】
【化４２２】



エタノール２．１６ｍｌ中の４－クロロ－２－ネオペンチル－７－アザインドール（０．０８ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１４ｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７２ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１１ｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（８９．８ｍｇ、８６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95 (s, 9 H) 2.63 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.16 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 11

.51 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.88, 32.00, 42.47, 98.80, 110.27, 114.36, 115.07, 118.56, 120.59, 127.12, 128.71, 139.18, 140.38, 141.56, 142.05, 149.57, 150.26. m/z (ESI-HR MS) calculated for $C_{19}H_{22}N_5$ = 320.1870 found=320.1867.

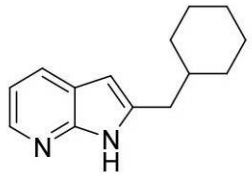
【０９１０】

［実施例２２１］

２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール

【０９１１】

【化４２３】



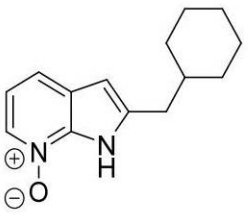
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（１．７７ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（１０ｍｌ、２０ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加えた。次いで、２－シクロヘキシル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１．５ｇ、８．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、蒸発させた。次いで粗生成物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（１．１ｇ、６９％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88-1.02 (m, 2 H) 1.09-1.25 (m, 3 H) 1.55-1.68 (m, 6 H) 2.59 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.11 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 6.96 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=7.91, 1.32 Hz, 1 H) 8.07 (dd, J=4.83, 1.76 Hz, 1 H) 11.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.20, 26.54, 33.19, 36.19, 37.90, 98.12, 115.72, 121.16, 127.04, 140.41, 141.53, 149.22. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 215.1.

２－（シクロヘキシルメチル）－７－オキシド－７－アザインドール

【０９１２】

【化４２４】



２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール（０．８３ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（１．１ｇ、６．７ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。次いで、反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．８１ｇ、８９％）。

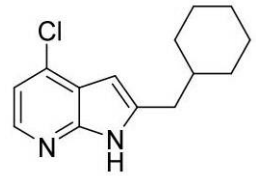
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83-0.98 (m, 2 H) 1.03-1.16 (m, 3 H) 1.59-1.62 (m, 6 H) 2.60 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.01 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.51 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.04 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.17, 26.48, 33.02, 35.63, 37.97, 100.36, 116.51, 119.12, 125.28, 130.64, 138.74,

141.40. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 231.2.

２－（シクロヘキシルメチル）－４－クロロ－７－アザインドール

【０９１３】

【化４２５】



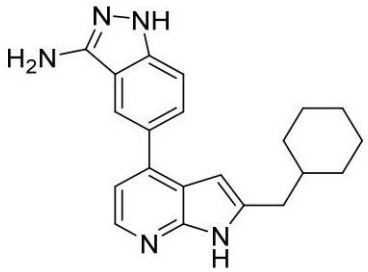
密封管中、２－（シクロヘキシルメチル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．８ｇ、３．７ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（１．０４ｍｌ、１１．２ｍｍｏｌ）に溶解した。次に、反応混合物を９０℃に加熱し、１８時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（０．５６ｇ、６４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.85-1.03 (m, 2 H) 1.05-1.28 (m, 3 H) 1.53-1.78 (m, 6 H) 2.62 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.19 (s, 1 H) 7.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.83 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.17, 26.50, 33.14, 35.63, 37.84, 96.30, 115.64, 119.95, 132.82, 141.92, 142.32, 149.75. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 249.1

５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９１４】

【化４２６】



エタノール２ｍｌ中の２－（シクロヘキシルメチル）－４－クロロ－７－アザインドール（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６ｍｌ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中７０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（７１．８ｍｇ、６１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88-1.04 (m, 2 H) 1.08-1.27 (m, 3 H) 1.54-1.75 (m, 6 H) 2.63 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 6.41 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.11 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 8.08-8.17 (m, 2 H) 11.52 (s, 1 H) 11.54 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 26.22, 26.54, 33.24, 36.31, 38.03, 97.86, 110.34, 114.40, 115.14, 118.66, 120.67, 127.22, 128.73, 140.34, 140.52, 141.63, 142.06, 149.98, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for

$C_{21}H_{24}N_5$ = 346.2026 found= 346.2028.

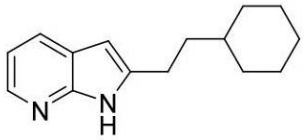
【０９１５】

［実施例２２２］

２－シクロヘキシルプロピル－７－アザインドール

【０９１６】

【化４２７】



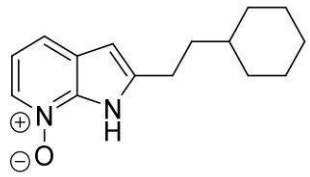
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（０．８７ｇ、４．１ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（３０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（５．１ｍｌ、１０．２５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いで３－シクロヘキシル－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド（１ｇ、５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、３０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１５％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（０．３８ｇ、４０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87-.99 (m, 2 H) 1.08-1.23 (m, 4 H) 1.23-1.31 (m, 1 H) 1.54-163 (m, 2 H) 1.63-1.71 (m, 2 H) 1.75 (d, J= 12.97 Hz, 2 H) 2.73 (t, J=7.86 Hz, 2 H)　6.06-6.19 (m, 1 H) 6.97 (dd, J =7.78, 473 Hz, 1 H) 7.67-7.88 (m, 1 H) 8.08 (dd, J=4.73, 1.53 Hz, 1 H) 11.41 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 25.62, 26.23, 26.63, 33.10, 36.45, 37.03, 96.98, 115.62, 121.06, 126.98, 141.47, 141.99, 149.18.　m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 229.1.

２－シクロヘキシルエチル－７－オキシド－７－アザインドール

【０９１７】

【化４２８】



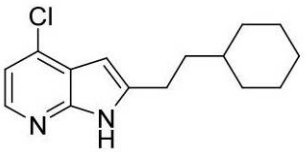
２－シクロヘキシルエチル－７－アザインドール（０．３４ｇ、１．５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．４１ｇ、２．５ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、９９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.86-.99 (m, 2 H) 1.10-1.28 (m, 4 H) 1.55-1.63 (m, 4 H) 1.67 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 1.73 (d, J=12.82 Hz, 2 H) 2.74 (t, J=7.78 Hz, 1 H) 6.28 (s, 1 H) 7.00 (dd, J=7.86, 6.18 Hz, 1 H) 7.49 (d, J=7.78 Hz, 1 H) 8.01 (d, J=6.26 Hz, 1 H) 12.27 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 25.25, 26.20, 26.62, 33.05, 36.43, 36.69, 99.28, 116.41, 118.82, 125.11, 130.56, 142.91, 157.14., m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 245.1.

４－クロロ－２－（２－シクロヘキシルエチル）－７－アザインドール

【０９１８】

【化４２９】



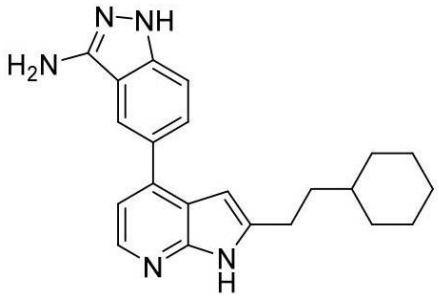
密封管中、２－シクロヘキシルエチル－７－オキシド－７－アザインドール（０．４ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４５ｍｌ、４．９ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮し、石油エーテル中ＥｔＯＡｃで摩砕して、表題化合物を茶褐色固体として得た（３０７ｍｇ、７３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.88-.98 (m, 2 H) 1.10-1.31 (m, 4 H) 1.56-1.71 (m, 5 H) 1.75 (d, J=12.66 Hz, 2 H) 2.72-2.78 (m, 2 H) 6.19-6.23 (m, 1 H) 7.11 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.85 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.59, 26.21, 26.62, 33.06, 36.31, 37.06, 95.19, 115.55, 119.86, 132.78, 142.25, 143.53, 149.71. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 263.1.

５－（２－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９１９】

【化４３０】



エタノール１．５ｍｌ中の４－クロロ－２－シクロヘキシルエチル－７－アザインドール（０．０７５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載の通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中６０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（６０ｍｇ、６６％）。

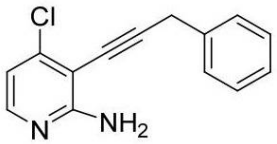
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.87-0.98 (m, 2 H) 1.10-1.32 (m, 5 H) 1.56-1.70 (m, 4 H) 1.76 (d, J= 12.51 Hz, 2 H) 2.72-2.81 (m, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.39-6.45 (m, 1 H) 7.11 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.70, 1.53 Hz, 1 H) 8.10-8.17 (m, 2 H) 11.53 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.80, 26.22, 26.63, 37.19, 33.10, 36.59, 96.96, 110.24, 114.33, 115.05, 118.56, 120.57, 127.10, 128.64, 140.3, 1141.55, 141.99, 142.09, 149.95, 150.26. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found=361.2132.

【０９２０】

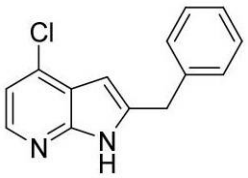
［実施例２２３］

４－クロロ－３－（３－フェニルプロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【０９２１】
【化４３１】

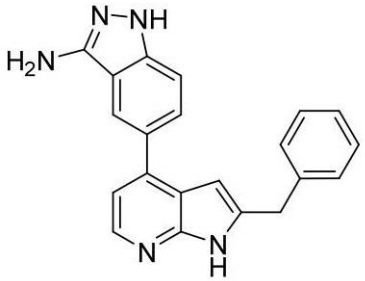


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてプロパ－２－イン－１－イルベンゼン（０．１ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５～１５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色固体として得た（０．０９５ｇ、６４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.00 (s, 2 H) 6.52 (br. s., 2 H) 6.69 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.31-7.35 (m, 2 H) 7.35-7.39 (m, 1 H) 7.42-7748 (m, 2 H) 7.85 (d, J=5.71 Hz, 1 H). m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 243.1.
２－ベンジル－４－クロロ－７－アザインドール
【０９２２】
【化４３２】



４－クロロ－３－（３－フェニルプロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．０８７ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１２ｇ、１ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００９ｇ、１０％、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（７６．７ｍｇ、８８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.10 (s, 2 H) 6.18 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.20-7.27 (m, 1 H) 7.31-7.37 (m, 4 H) 8.07 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.10 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 34.45, 96.39, 115.78, 119.87, 126.99, 129.03, 129.31, 133.24, 139.22, 142.08, 142.79, 149.93. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 243.0.
５－（２－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９２３】

【化４３３】



エタノール０．５ｍｌ中の２－ベンジル－４－クロロ－７－アザインドール（０．０２ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０３１ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１６ｍｌ、０．１６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２２ｍｇ、４８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.20 (s, 2 H) 6.62 (s, 1H) 7.25-7.30 (m, 1 H) 7.31 (d, J= 5.19 Hz, 1 H) 7.37 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 7.40 (d, J=7.02, 2 H) 7.52 (d, J= 8.85 Hz, 1 H) 7.81 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 8.29-8.33 (m, 2 H) 12.10 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 34.44, 98.56, 110.98, 114.56, 115.44, 119.84, 121.40, 126.49, 126.83, 128.89, 128.91, 129.11, 136.09, 139.40, 141.34, 141.89, 144.31, 151.35, 152.76. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{18}N_5$ = 340.1550 found= 340.1557.

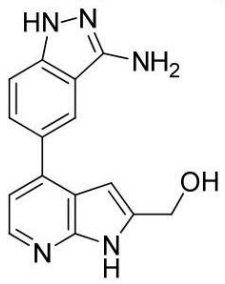
【０９２４】

［実施例２２４］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリジン－２－イル）メタノール

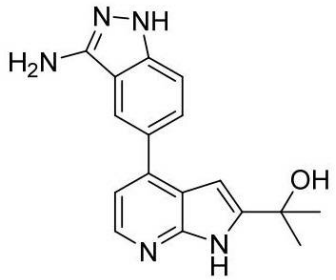
【０９２５】

【化４３４】

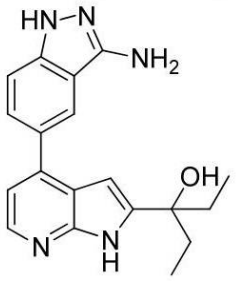


ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中の４－（クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール（０．１１ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．２５８ｇ、１．００ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０４０ｇ、０．０６ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃に２０時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。次いで溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、脱脂綿のパッドに通した後、ＨＰＬＣにより精製した。粗製物質０．０２ｇ

をＨＰＬＣ（t_R＝６分）により精製して、表題化合物を二重のＴＦＡ塩として得た（０．００５２ｇ、１６．９％）。
^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 4.67 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 7.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 11.97 (br s, 1H). HRMS: For $C_{15}H_{14}ON_5$ requires 280.1190 found 280.1193. Analytical LCMS @ 254 nm t_R = 8.88 min; 87.9%; MS (ESI) m/z (M+H)$^+$.
【０９２６】
［実施例２２５］
２－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール
【０９２７】
【化４３５】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中の２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール（０．１０５ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１９４ｇ、０．７５ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１６ｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃に２２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。次いで溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、脱脂綿のパッドに通した後、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を二重のＴＦＡ塩として得た（０．０５５１ｇ、２０％）。
【０９２８】
［実施例２２６］
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール
【０９２９】
【化４３６】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中の３－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール（０．１０５ｇ、０．４４ｍｍｏ

ｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．２１ｇ、０．８０ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０２９ｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を１００℃に２２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、ＥｔＯＡｃ中に希釈し、セライトのパッドに通して濾過した。次いで溶液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解し、脱脂綿のパッドに通した後、ＨＰＬＣにより精製した。ＨＰＬＣ（t_R＝１１分）により精製して、表題化合物を二重のＴＦＡ塩として得た（０．０４５１ｇ、１８．２％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.73 (m, 6H), 1.83 (m, 4H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H), 8.27 (m, 2H), 11.90 (br s, 1H). HRMS: For $C_{19}H_{22}ON_5$ requires 336.1819 found 336.1813.

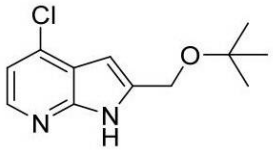
【０９３０】

［実施例２２７］

２－ｔｅｒｔ－ブトキシメチル－４－クロロ－７－アザインドール

【０９３１】

【化４３７】



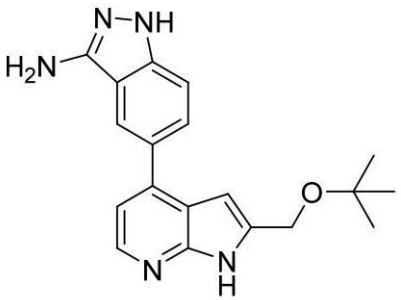
３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－４－クロロピリジン－２－アミン（０．６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０７ｇ、０．６３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００６ｇ、１０％、０．００２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（３１．７ｍｇ、９６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.24 (s, 9 H) 4.54 (s, 2 H) 6.38 (s, 1 H) 7.15 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.98 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.83, 40.27, 57.64, 96.45, 115.72, 115.68, 119.34, 140.50, 143.20, 143.19. m/z (ESI-MS)

５－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９３２】

【化４３８】



エタノール０．７ｍｌ中の４－クロロ－２－ｔｅｒｔ－ブトキシメチル－７－アザインドール（０．０３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２５ｍｌ、０．２５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（２２ｍｇ、５２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.26 (s, 9 H) 4.55 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.62, 1.6 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.66 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 27.88, 40.27, 57.85, 98.37, 110.29, 114.46, 115.05, 118.03, 120.69, 127.12, 128.45, 138.98, 141.34, 141.59, 143.00, 150.01, 150.29. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{22}ON_5$ = 336.1819 found=336.1815.

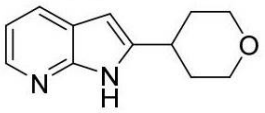
【０９３３】

［実施例２２８］

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－アザインドール

【０９３４】

【化４３９】



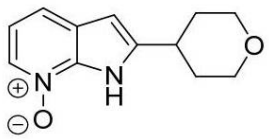
２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（０．５５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ ｎ－ブチルリチウム（３．２ｍｌ、６．５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）カルボキサムアミド（０．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、１９ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、生成物を白色固体として得た（０．５１ｇ、８４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64-1.79 (m, 2 H) 1.87-1.97 (m, 2 H) 2.97 (tt, J=11.75, 3.63 Hz, 1 H) 3.45 (td, J=11.64, 2.20 Hz, 2 H) 3.94 (dd, J=11.42, 2.64 Hz, 2 H) 6.11-6.19 (m, 1 H) 6.98 (dd, J=7.91, 4.83 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=7.91, 1.32 Hz, 1 H) 8.11 (dd, J=4.83, 1.76 Hz, 1 H) 11.53 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.28, 34.58, 67.34, 95.46, 115.72, 120.69, 127.43, 141.86, 145.23, 149.20. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 203.1.

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－オキシド－７－アザインドール

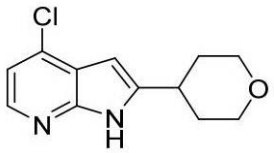
【０９３５】

【化４４０】

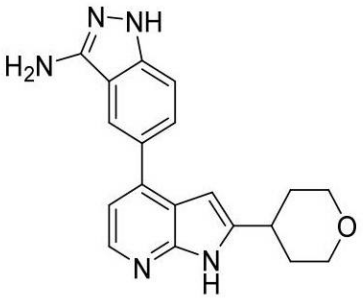


２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－アザインドール（０．５５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．６８ｇ、３．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽

出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、７６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.64-1.77 (m, 2 H) 1.89-1.96 (m, 2 H) 2.99 (tt, J=11.75, 3.63 Hz, 1 H) 3.42 (td, J=11.64, 1.76 Hz, 2 H) 3.93(dd, J=11.42, 3.08 Hz, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=7.91, 6.15 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.35 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.19, 34.40, 67.32, 97.81, 116.51, 119.27, 124.81, 130.91, 138.86, 146.15. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 219.1.
２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４－クロロ－７－アザインドール
【０９３６】
【化４４１】



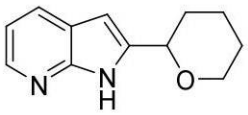
密封管中、２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４ｍｌ、４．８ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（６８．６ｍｇ、１８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11.69-1.80 (m, 2 H) 1.94 (dd, J= 12.82, 1.83 Hz, 2 H) 3.01 (tt, J=11.67, 3.74 Hz, 1 H) 3.46 (td, J=11.67, 1.83 Hz, 2 H) 3.95 (dd, J=10.83, 3.20 Hz, 2 H) 6.24 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.09, 34.58, 67.28, 93.73, 115.63, 119.52, 133.26, 142.64, 146.57, 149.75. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 237.1.
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９３７】
【化４４２】



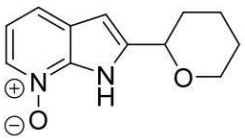
エタノール１．２ｍｌ中の４－クロロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－７－アザインドール（０．０４８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０８ｇ、０．３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（５６．５ｍｇ、８４

％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.72-1.85 (m, 2 H) 1.91-2.01 (m, 2 H) 3.02 (tt, J=11.65, 3.68 Hz, 1 H) 3.47 (td, J= 11.63, 1.60 Hz, 2 H) 3.96 (dd, J=11.22, 2.98 Hz, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.44 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.54, 1.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.62 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.30, 34.73, 67.39, 95.17, 110.29, 114.39, 115.05, 118.18, 120.59, 127.12, 128.55, 140.77, 141.56, 142.36, 145.25, 149.98, 150.27.m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{20}ON_5$ = 334.1662 found=334.1659.

【０９３８】
［実施例２２９］
２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－アザインドール
【０９３９】
【化４４３】



２（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（０．５５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（３．２ｍｌ、６．５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）カルボキサムアミド（０．５ｇ、２．９ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、１９ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮して、生成物を白色固体として得た（０．５４ｇ、８４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.75 (m, 3 H) 1.86-1.98 (m, 2 H) 3.52-3.62 (m, 1 H) 3.97-4.03 (m, 1 H) 4.52 (dd, J=10.76, 2.21 Hz, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=7.78, 4.73 Hz, 1 H) 7.87 (dd, J=7.78, 1.68 Hz, 1 H) 8.16 (dd, J=4.65, 1.60 Hz, 1 H) 11.59 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 23.36, 25.91, 31.40, 68.26, 73.80, 96.65, 115.83, 120.19, 128.10, 141.77, 142.53, 148.99. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 203.1.
２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－オキシド－７－アザインドール
【０９４０】
【化４４４】



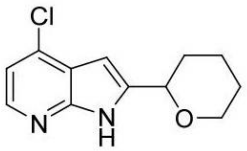
２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－アザインドール（０．５ｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．６８ｇ、４ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．５ｇ、９５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57 (d, J=7.28 Hz, 3 H) 1.84-1.92 (m, 1 H) 1.92-2.02 (m, 1 H) 3.65 (t, J=6.78 Hz, 1 H) 3.93-4.04 (m, 2 H) 4.51 (dd, J=10.79, 2.01 Hz, 1 H) 6.44 (s, 1 H) 7.06 (s, 1 H) 7.56 (s, 1 H) 8.08 (s, 1 H) 12.44 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ pp

m 22.89, 25.29, 31.11, 67.87, 72.97, 98.31, 116.13, 119.25, 123.90, 127.59, 130.86, 142.25. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 219.1.

２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４－クロロ－７－アザインドール

【０９４１】

【化４４５】



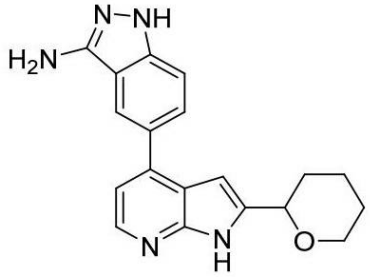
密封管中、２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４ｍｌ、４．８ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（４１ｍｇ、７．５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.57-1.80 (m, 3 H) 1.84-189 (m, 1 H) 1.90-3.05 (m, 2 H) 3.46-3.61 (m, 1 H) 3.95 (d, J=10.99 Hz, 1 H) 4.50 (dd, J=10.98, 2.06 Hz, 1 H) 6.24 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.13 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H).m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 237.1.

５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９４２】

【化４４６】



エタノール０．８４ｍｌ中の４－クロロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－７－アザインドール（０．０３３ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５４ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２８ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（２８．３ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.53-1.71 (m, 3 H) 1.73-1.84 (m, 1 H) 1.87-2.01 (m, 2 H) 3.54-3.61 (m, 1 H) 4.01 (d, J=10.99, 1 H) 4.55 (dd, J=10.91, 2.06 Hz, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.54 (d, J=1.53 Hz, 1 H) 7.15 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.54 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.62, 1.60 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (d, J= 4.88 Hz, 1 H) 11.53 (s, 1 H) 11.69 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 23.41, 25.91, 31.47, 68.30, 73.96, 96.38, 110.30, 114.48, 115.05, 117.76, 120.67, 127.14, 128.41, 141.45, 141.60, 141.82, 143.01, 149.77, 150.29. m/z (ESI-HRMS) calcu

lated for $C_{19}H_{20}ON_5$ = 334.1662 found=334.1660.

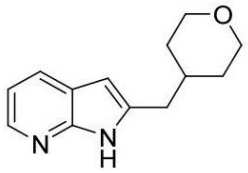
【０９４３】

［実施例２３０］

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－アザインドール

【０９４４】

【化４４７】

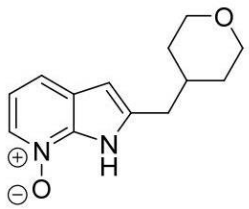


２－（Ｂｏｃ－アミノ）－３－メチル－ピリジン（１．５ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（４０ｍｌ）中撹拌溶液に、－４℃で２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（９．１ｍｌ、１８．２５ｍｍｏｌ）を１５分かけてゆっくり加え、次いでＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アセトアミド（１．５ｇ、８ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、反応混合物を２時間撹拌した。その後、塩酸（５Ｍ、５０ｍｌ）を加え、反応物を６０℃に加熱し、２時間撹拌した。有機層を分離し、水性層を中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（０．８ｇ、５０％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.19-1.29 (m, 2 H) 1.53 (dd, J=12.89, 1.75 Hz, 2 H) 1.94 (ttt, J=11.25, 11.25, 7.44, 7.44, 3.74, 3.74 Hz, 1 H) 2.66 (d, J=7.17 Hz, 2 H) 3.26 (td, J=7.67, 1.98 Hz, 2 H) 3.83 (dd, J=11.44, 2.44 Hz, 2 H) 6.16 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 6.97 (dd, J=7.71, 4.65 Hz, 1 H) 7.79 (dd, J=7.78, 1.07 Hz, 1 H) 8.09 (dd, J=4.65, 1.60 Hz, 1 H) 11.43 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 33.05, 35.16, 35.56, 67.39, 98.23, 115.68, 121.02, 127.05, 139.51, 141.58, 149.14. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 217.1.

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－オキシド－７－アザインドール

【０９４５】

【化４４８】



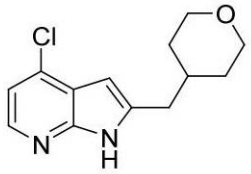
２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ中氷冷溶液に、メタ－クロロ過安息香酸（０．４５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）をゆっくり加え、次いで反応物を室温に加温し、１時間まで撹拌した。反応が完結した後、溶媒を蒸発させ、１Ｍ炭酸ナトリウム溶液で処理し、ＥｔＯＡｃで抽出した。次いで残渣を真空下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（０．３５ｇ、９４％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.13-1.27 (m, 2 H) 1.48 (dd, J=12.80, 1.76 Hz, 2 H) 1.84- 1.97 (m, 1 H) 2.66 (d, J=7.28 Hz, 2 H) 3.15-3.25 (m, 2 H) 3.80 (dd, J=11.29, 2.51 Hz, 2 H) 6.30 (s, 1 H) 7.02 (dd, J=8.13, 6.37 Hz, 1 H) 7.54 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=6.15 Hz, 1 H) 12.

35 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.38, 34.51, 34.71, 66.84, 100.00, 115.96, 118.60, 124.63, 130.16, 138.21, 139.99. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 233.1.

２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－４－クロロ－７－アザインドール

【０９４６】

【化４４９】



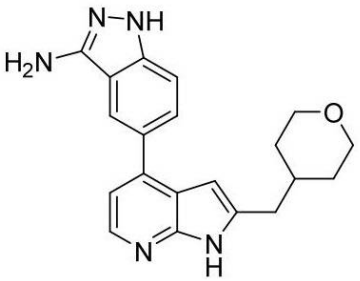
密封管中、２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－オキシド－７－アザインドール（０．３５ｇ、１．５ｍｍｏｌ）を塩化ホスホリル（０．４ｍｌ、４．５ｍｍｏｌ）に溶解し、反応物を９０℃に加熱し、１８時間まで撹拌した。次いで反応混合物を室温に加温し、水中に注ぎ入れ、飽和炭酸ナトリウム溶液で中和し、ＥｔＯＡｃで抽出した。集めた有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を白色固体として得た（８２．７ｍｇ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.18-1.31 (m, 2 H) 1.46-1.58 (m, 2 H) 1.95 (dtt, J= 11.25, 7.51, 7.51, 3.72, 3.72 Hz, 1 H) 2.68 (d, J=7.32 Hz, 2 H) 3.21-3.31 (m, 2 H) 3.83 (dd, J=11.37, 2.82 Hz, 2 H) 6.24 (d, J=1.83 Hz, 1 H) 7.12 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.86 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 32.98, 35.08, 35.43, 67.35, 96.41, 115.60, 119.84, 132.84, 141.02, 142.36, 149.67. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 251.1.

５－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９４７】

【化４５０】



エタノール１．５ｍｌ中の４－クロロ－２（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－７－アザインドール（０．０６５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（７１．２ｍｇ、８１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.20-1.30 (m, 2 H) 1.50-1.58 (m,

2 H) 1.91-2.01 (m, 1 H) 2.70 (d, J= 7.17 Hz, 2 H) 3.23-3.29 (m, 2 H) 3.82 (dd, J=11.37, 2.67 Hz, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.40-6.48 (m, 1 H) 7.12 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.70 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.70, 1.53 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.16 (d, J= 4.88 Hz, 1 H) 11.54 (br. s., 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 33.07, 35.27, 35.68, 67.39, 97.97, , 110.27, 114.35, 115.07, 118.55, 120.59, 127.12, 128.61, 139.60, 140.38, 141.57, 142.10, 149.91, 150.28. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{22}ON_5$ = 348.1819 found=348.1814.

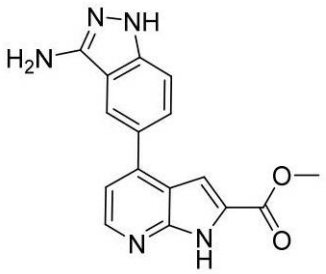
【０９４８】

［実施例２３１］

メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０９４９】

【化４５１】



２～５ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（０．２１０ｇ、１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．３３７ｇ、１．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５４ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、８％ｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（０．２４８ｇ、１．８ｍｍｏｌ、無水物）を入れた。バイアルを使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、窒素でパージした。次いでバイアルにＭｅＯＨ（５ｍＬ、無水物、Ｏ$_2$－フリー）を入れ、混合物を４５℃で撹拌し、Ｎ$_2$で１５分間パージした。次いで得られた混合物を７０℃に１３時間撹拌した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（３０ｍＬ×３）で洗浄した。次いで有機相を乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）し、濾過し、シリカ上に吸着させ、フラッシュクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ　ＳＰ４、５０ｇ　ＳｉＯ$_4$、ＥｔＯＡｃ中０～３％ＭｅＯＨ）により精製して、表題化合物を緑色固体として得た（０．０４５ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.89 (s, 3H), 5.59 (s, 2H), 7.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 - 7.45 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.60 (s, 1H), 12.62 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{16}H_{14}O_2N_5$ ($M+H^+$) = 308.1142; Found: 308.1142

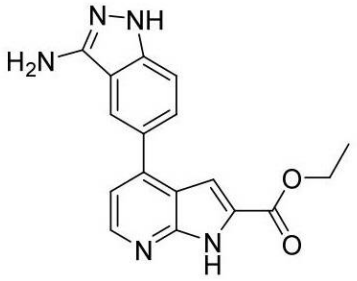
【０９５０】

［実施例２３２］

エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【０９５１】

【化４５２】



ＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中のエチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（０．１１ｇ、０．５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１５０ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０３８ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃に２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～２／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ～１０％ＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製し、ＭｅＯＨおよびヘキサンで摩砕して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．００４ｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、３％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1.34 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 5.59 (br s, 2H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.45 d, J = 5.2 Hz, 1H), 11.61 (br s, 1H), 12.59 (br s, 1H). HRMS: For $C_{17}H_{16}O_2N_5$requires 322.1299 found 322.1293.

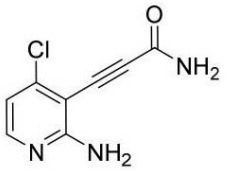
【０９５２】

［実施例２３３］

３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロピオルアミド

【０９５３】

【化４５３】

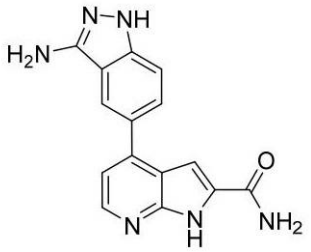


４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（１．００ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．３８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（４：１）１６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてプロピオルアミド（１．００ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃に１０時間加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、シリカ（石油エーテル６０～８０％／アセトン７：３）に通して濾過して、粗生成物を茶褐色固体として得（０．３６ｇ、４７％）、これを更には精製せずに使用した。

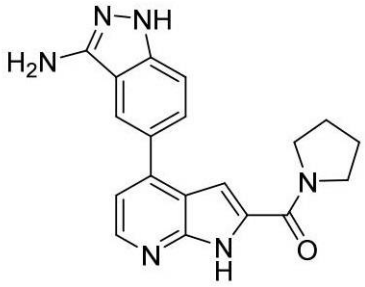
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 6.31 (br s, 2H), 6.74 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 2 protons missing. LRMS: Calculated for $C_8H_6ClN_3O$ 195.0 found 196.0 (M+1).

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリ

ジン－２－カルボキサミド
【０９５４】
【化４５４】



３－（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）プロピオルアミド（０．５０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）、K_3PO_4（４．１０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）、Ｓｐｈｏｓ（１１３ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（５８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）および２－フルオロ－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）ベンゾニトリル（１．５８ｇ、６．４ｍｍｏｌ）のジオキサン－水（５：１）１６．６ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、反応に供した。反応混合物を８０℃に終夜加熱した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、シリカに通して濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をシリカ（石油エーテル６０～８０％／アセトン４：６）に通して濾過して、茶褐色固体（０．１１ｇ）を得、これを更には精製せずにそのまま使用した。
【０９５５】
３－（２－アミノ－４－（３－シアノ－４－フルオロフェニル）ピリジン－３－イル）プロピオルアミド（６０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（０．３ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン（０．８６ｍＬ、ＥｔＯＨ中１Ｍ溶液）を加えた。反応物を８０℃で終夜撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（５ｍｇ、８％）
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.54 (br s, 2H), 7.22 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 8.6, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 11.59 (br s, 1H), 12.12 (br s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{15}H_{12}N_6O$ 292.1 found 293.1 (M+1).
【０９５６】
［実施例２３４］
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン
【０９５７】
【化４５５】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、ピロリジン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾

燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７ｇ、０．０１２２ｍｍｏｌ、３３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.76 - 2.05 (m, 4H), 3.55 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.80 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 1.7 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 12.29 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{19}ON_6$($M+H^+$) = 347.1615; Found: 347.1613

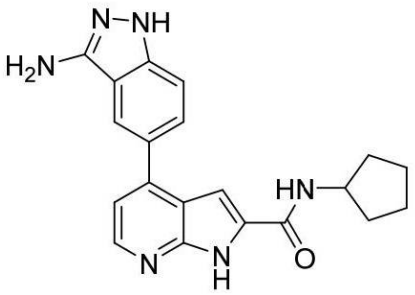
【０９５８】

［実施例２３５］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９５９】

【化４５６】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、シクロペンタンアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００５８ｇ、０．００９８６ｍｍｏｌ、２６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.47 - 1.59 (m, 4H), 1.63 - 1.74 (m, 2H), 1.85 - 1.97 (m, 2H), 4.18 - 4.31 (m, 1H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.36 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 12.25 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{21}ON_6$ ($M+H^+$) = 361.1771; Found: 361.1776

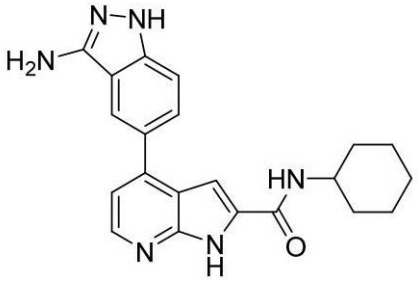
【０９６０】

［実施例２３６］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６１】

【化４５７】



エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３２）（０．０６０ｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルアミン（０．５ｍＬ、４．３６ｍｍｏｌ）および磁気撹拌子を、０．５～２ｍＬのＢｉｏｔａｇｅマイクロ波バイアル中に加え、これを使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封した。次いでＭｅＯＨ（０．１ｍＬ）を加え、バイアルを１９０℃で９０分間マイクロ波照射に供した。冷却した後、溶媒を蒸発させ、混合物を０．１Ｍ　ＮａＯＨ（水溶液、５ｍＬ）に懸濁し、ＥｔＯＡｃ（３×８ｍＬ）で抽出し、有機層を$MgSO_4$下で乾燥し、溶媒を真空で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン－ジクロロメタン：ＭｅＯＨ　９５：５）により精製して、表題化合物を茶褐色固体として得た（０．０１０ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、１５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.25 - 1.39 (m, 5H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.72 - 1.78 (m, 2H), 1.82 - 1.88 (m, 2H), 5.54 (s, 2H), 7.19 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 11.58 (s, 1H), 12.09 (s, 1H). HRMS found 375.19 $(M+H)^+$ calculated for $C_{21}H_{23}ON_6$375.19

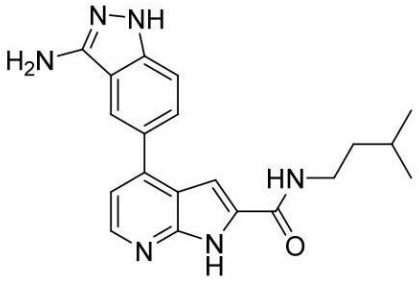
【０９６２】

［実施例２３７］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６３】

【化４５８】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０２６ｇ、０．０８０９ｍｍｏｌ、１当量）、ｉ－ペンチルアミン（９４μＬ、０．８１０ｍｍｏｌ、１０当量）、ＥｔＯＨ（５００μＬ、無水物）を入れた。バイアルを使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１７０℃に９０分間加熱した。得られた溶液を蒸発させて黄色固体を得、これをＮＭＲにより確認すると、生成物および出発物質が存在していることを示した。固体をＥｔＯＨ（３００ｕＬ、無水物）およびｉ－ペンチルアミン（２８２μＬ、３０当量）で溶解し、N_2でパージし、ｍｗ照射下１７０℃に追加の

２時間加熱した。得られた溶液を蒸発させて黄色固体を得、これをＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０１８７ｇ、０．０３１７ｍｍｏｌ、３９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.06 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.40 - 1.49 (m, 2H), 1.61 - 1.66 (m, 1H), 3.28 - 3.35 (m, 2H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.37 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.43 - 8.50 (m, 1H), 12.18 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{23}ON_6$(M+H$^+$) = 363.1928; Found: 363.1931

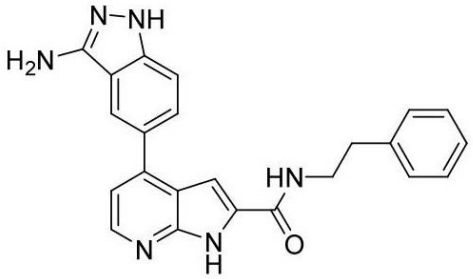
【０９６４】

［実施例２３８］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－フェネチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６５】

【化４５９】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、２－フェニルエタンアミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＥｔＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、Ｎ$_2$でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００６６ｇ、２８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.87 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.52 (app q, J = 6.8 Hz, 2H), 7.15 - 7.34 (m, 6H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.65 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 12.22 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{23}H_{21}ON_6$(M+H$^+$) = 397.1771; Found: 397.1766

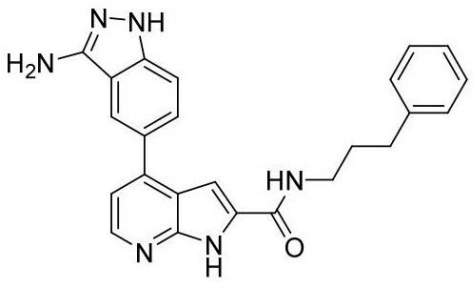
【０９６６】

［実施例２３９］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６７】

【化４６０】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、３－フェニルプロパン－１－アミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１６０℃に８時間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００５９ｇ、０．００９２４ｍｍｏｌ、２５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.78 - 1.92 (m, 2H), 2.60 - 2.70 (m, 2H), 3.31 (app q, J = 6.9 Hz, 2H), 7.14 - 7.34 (m, 6H), 7.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.38 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.56 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 12.25 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{24}H_{23}ON_6$ ($M+H^+$) = 411.1928; Found: 411.1930

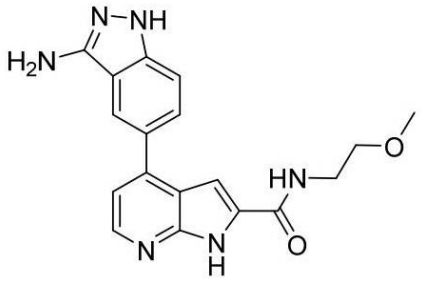
【０９６８】

［実施例２４０］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９６９】

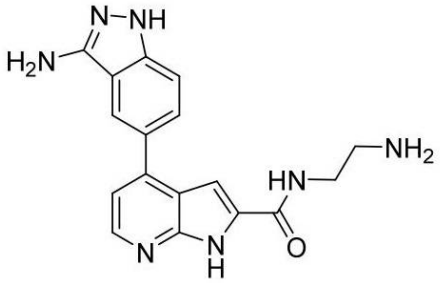
【化４６１】



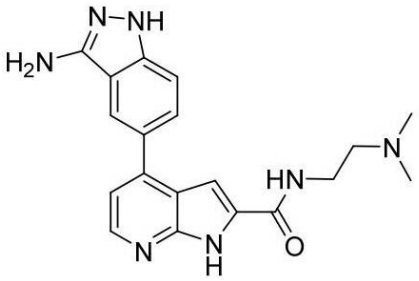
０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１５ｇ、０．０４８８ｍｍｏｌ）、２－メトキシエタンアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に５時間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０１０６ｇ、０．０１８３ｍｍｏｌ、３８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.28 (s, 3H), 3.42 - 3.50 (m, 4H), 7.26 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.61 - 8.66 (m, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{18}H_{19}O_2N_6$($M+H^+$) = 351.1564; Fo

und: 351.1567
【０９７０】
［実施例２４１］
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド
【０９７１】
【化４６２】

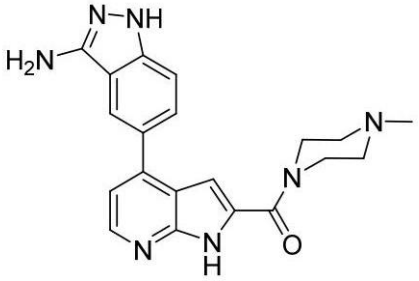


０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、エタン－１，２－ジアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７７ｇ、０．０１１４ｍｍｏｌ、３０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.99 (app q, J = 5.8 Hz, 2H), 3.52 (app q, J = 6.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.78 (bs, 3H), 8.20 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.68 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 11.81 (s, 0H), 12.27 (s, 1H).
HRMS: Calculated for $C_{17}H_{18}ON_7$ ($M+H^+$) = 420.2506; Found: 336.1563
【０９７２】
［実施例２４２］
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド
【０９７３】
【化４６３】

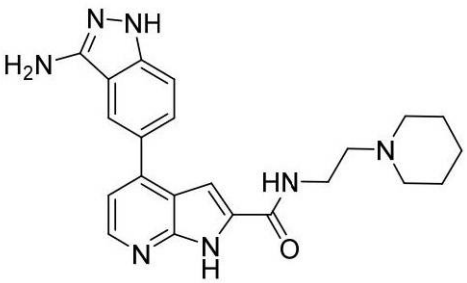


０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に５時間加熱した。次い

で反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７５ｇ、０．０１０６ｍｍｏｌ、２９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85 (d, J = 4.6 Hz, 6H), 3.27 (app q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.64 (app q, J = 6.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 11.85 (bs, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{19}H_{22}ON_7$($M+H^+$) = 364.1880; Found: 364.1880
【０９７４】
［実施例２４３］
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン
【０９７５】
【化４６４】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下２００℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００５２ｇ、０．０７２５ｍｍｏｌ、１９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.85 (s, 3H), 3.02 - 3.15 (m, 2H), 3.29 - 3.53 (m, 2H), 4.43 - 4.65 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.40 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.82 (bs, 1H), 11.72 (bs, 1H), 12.34 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{22}ON_7$ ($M+H^+$) = 376.1880; Found: 376.1876
【０９７６】
［実施例２４４］
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド
【０９７７】
【化４６５】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、２－（ピペリジン－１－イル）エタンアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００６１ｇ、０．００８１８ｍｍｏｌ、２２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.44 (m, 1H), 1.53 - 1.75 (m, 3H), 1.77 - 1.89 (m, 2H), 2.87 - 3.02 (m, 2H), 3.15 - 3.29 (m, 2H), 7.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 - 7.71 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.77 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 9.00 (bs, 1H), 11.73 (s, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{22}H_{26}ON_7$ ($M+H^+$) = 404.2193; Found: 404.2197

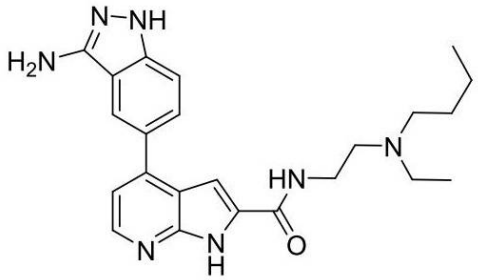
【０９７８】

［実施例２４５］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ブチル（エチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９７９】

【化４６６】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１－ブチル－Ｎ１－エチルエタン－１，２－ジアミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＥｔＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７９ｇ、０．０１０３ｍｍｏｌ、２８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.22 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.27 - 1.39 (m, 2H), 1.50 - 1.68 (m, 2H), 3.06 - 3.19 (m, 2H), 3.19 - 3.34 (m, 4H), 3.64 (app q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.78 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 9.17 (bs, 1H), 11.72 (s, 1H), 12.30 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{23}H_{30}ON_7$($M+H^+$) = 420.2506; Found: 420.2501

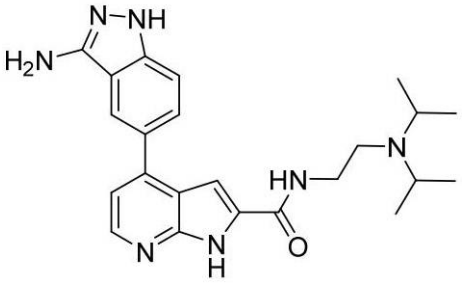
【０９８０】

［実施例２４６］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジイソプロピルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９８１】

【化４６７】



０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジイソプロピルエタン－１，２－ジアミン（０．１８３ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＥｔＯＨ（０．３６７ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、マイクロ波照射下１９０℃に９０分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７０ｇ、０．００９２ｍｍｏｌ、２５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 (d, J = 6.4 Hz, 12H), 3.16 - 3.26 (m, 2H), 3.54 - 3.63 (m, 2H), 3.65 - 3.77 (m, 2H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.84 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 11.74 (bs, 1H), 12.33 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{23}H_{30}ON_7$($M+H^+$) = 420.2506; Found: 420.2503

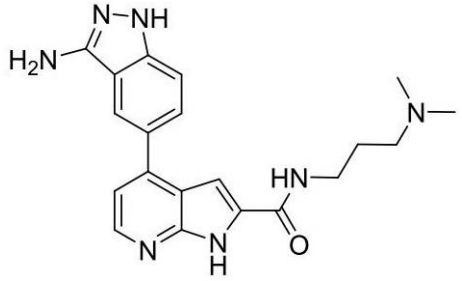
【０９８２】

［実施例２４７］

４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【０９８３】

【化４６８】



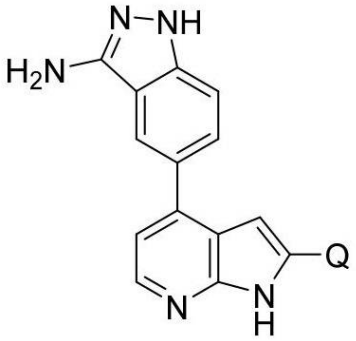
０．５～２ｍＬのＭＷバイアルに、メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（実施例２３１）（０．０１２ｇ、０．０３７３ｍｍｏｌ）、Ｎ１，Ｎ１－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（０．５ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）およびＭｅＯＨ（０．１ｍＬ、ＭＳ３Ａ上で乾燥）を入れ、使い捨てのＰＴＦＥ／シリコンセプタムを装着したアルミニウム製クリンプキャップで密封し、N_2でパージし、ｍｗ照射下１９０℃に１５分間加熱した。次いで反応混合物を真空で蒸発させ、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．００７１ｇ、０．００９８７ｍｍｏｌ、２６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.89 (m, 2H), 2.78 (d, J = 4.8 Hz, 6H), 3.06 - 3.16 (m, 2H), 3.36 (app q, J = 6.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 H

z, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.39 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.69 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 9.34 (bs, 1H), 12.23 (s, 1H). HRMS: Calculated for $C_{20}H_{24}ON_7(M+H^+)$ = 378.2037; Found: 378.2038

【０９８４】

セクション１１　－　式：

【化４６９】



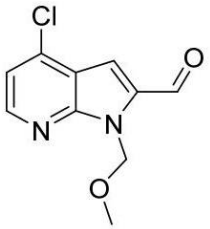
式中、Ｑは－Ｌ$_1$－Ｙ$_1$－Ｌ$_2$－Ｑ$_1$であり、Ｙ$_1$はＮ（Ｒ$_{y1}$）＿またはＱ$_1$はヘテロシクリルである。

の化合物

４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－カルバルデヒド

【０９８５】

【化４７０】



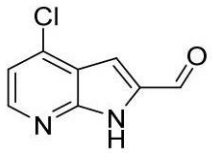
４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール（０．６６ｇ、３．３ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中溶液を、－７５℃で調製したてのリチウムジイソプロピルアミド溶液（５ｍｍｏｌ、無水ＴＨＦ（２０ｍｌ）中２Ｍ　ｎ－ブチルリチウム（２．５ｍｌ）をジイソプロピルアミン０．７ｍｌにゆっくり加えることにより調製した）にゆっくり加えた。次いで、反応混合物を－７５℃に３０分間熟成した。その後、反応物をジメチルホルムアミド（０．７７ｍｌ、１０ｍｍｏｌ）の添加によりクエンチし、－７５℃で１時間撹拌した。次いで混合物を硫酸（２Ｍ、１０ｍｌ）で処理し、ジエチルエーテルで希釈し、抽出した。分離した有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、蒸発させて、所望の化合物を黄色固体として得た（０．６８ｇ、９２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.20 (s, 3 H) 5.94 (s, 2 H) 7.50 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.54 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 10.03 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 56.65, 73.53, 113.78, 118.27, 118.65, 136.02, 138.49, 149.76, 150.92, 184.57. m/z (ESI-MS) $[M-OCH_3]^+$ 193.0.

４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド

【０９８６】

【化４７１】



４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－カルバルデヒドの無水ジクロロメタン（５ｍｌ）中冷却溶液に、０℃でブロモ－カテコールボラン（０．２８ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１．５時間撹拌した。濃厚懸濁液に、酢酸カリウム（３．２ｇ、３０ｍｍｏｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）を加え、反応物を室温で２４時間撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、残渣を水で３時間摩砕した。次いで懸濁液を真空濾過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄して、４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒドをクリーム色がかった固体として得た（０．１５ｇ、８０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.37 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.49 (d, J= 2.20 Hz, 1 H) 8.44 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 9.93 (s, 1 H) 12.96 (br. s., 1 H) .^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 110.39, 117.46, 118.84, 137.06, 138.02, 149.37, 150.54, 184.25. m/z (ESI-MS) $[M]^-$ 179.0.

【０９８７】

一般的手順Ａ：

適切なアルデヒド（１当量）および所望のアミン（１．３当量）を、室温で４８時間ジメチルアセトアミド（２ｍｌ）中にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．５当量）および酢酸（１．３当量）の存在下で反応させた。次いで反応混合物を１Ｍ炭酸ナトリウム溶液中に注ぎ入れ、氷浴中で３時間撹拌し、次いで濾過した。次いで固体を集め、カラムクロマトグラフィーにより精製した。

【０９８８】

一般的手順Ｂ：

所望の４－クロロアザインドール基質（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）および塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。

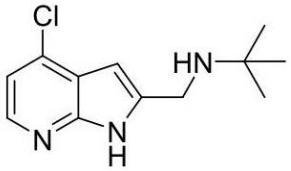
【０９８９】

［実施例２４８］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）アミン

【０９９０】

【化４７２】



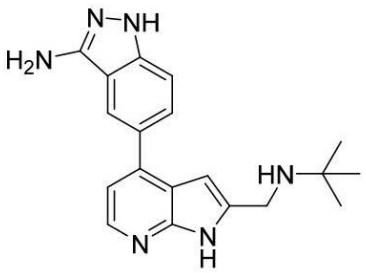
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．０８ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（０．０６ｍｌ、０．５７ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１４ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０３ｍｌ、０．６６ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を黄色固体として得た（９０ｍｇ、８６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.09 (s, 9 H) 3.82 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=4.83 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 29.33, 49.15, 50.79, 95.51, 115.63, 119.69, 133.22, 142.61, 143.58, 149.72. m/z (ESI-MS) $[M\text{-}tBu\text{-}amine]^+$ 165.1 (100%) $[M]^+$ 238.1 (20%)

５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９９１】

【化４７３】



エタノール０．８４ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）アミン（０．０３４ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５５ｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２８ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３３ｍｇ、７０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.10 (s, 9 H) 3.85 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=8.79, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.16 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.54 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 29.16, 48.94, 50.77, 96.52, 110.24, 114.38, 115.05, 118.30, 120.63, 127.12, 128.57, 139.01, 141.29, 141.63, 142.46, 149.83, 150.01. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{23}N_6$= 335.1979 found= 335.1981.

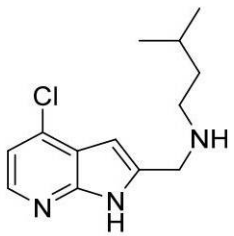
【０９９２】

［実施例２４９］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソペンチルアミン

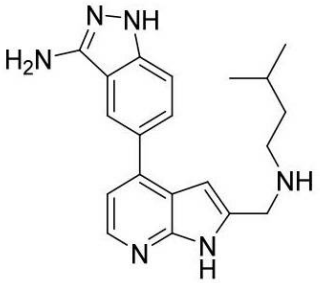
【０９９３】

【化４７４】

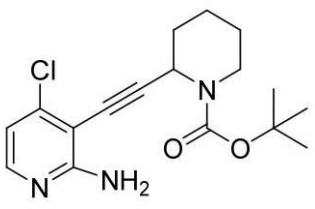


４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、イソペンチルアミン（０．１ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を茶褐色固体とし

て得た（１２５．６ｍｇ、７５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.84 (d, J=6.15 Hz, 6 H) 1.21-1.38 (m, 2 H) 1.53-1.66 (m, 1 H) 3.82 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=4.39 Hz, 1 H) .^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 23.20, 26.02, 39.20, 46.77, 47.24, 96.17, 115.70, 119.66, 133.33, 142.39, 142.79, 149.78 m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 252.1.
５－（２－（（イソペンチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【０９９４】
【化４７５】

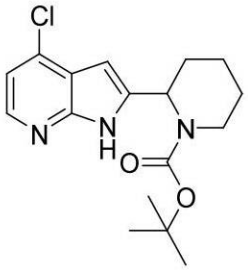


エタノール１．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソペンチルアミン（０．０８ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６４ｍｌ、０．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０１ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を赤色がかった固体として得た（４７．１ｍｇ、４２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.83 (d, J= 56.59 Hz, 6 H) 1.32 (q, J=7.03 Hz, 2 H) 1.61 (m, 1 H) 3.38 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.63-7.67 (m, 1 H) 8.13-8.15 (m, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.54 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 23.21, 26.04, 39.22, 47.03, 47.26, 94.88, 110.33, 114.46, 115.14, 118.33, 120.74, 127.20, 128.62, 140.78, 140.91, 141.64, 142.57, 150.02, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{25}N_6$= 349.2135 found= 349.2132.
【０９９５】
［実施例２５０］
ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０９９６】
【化４７６】

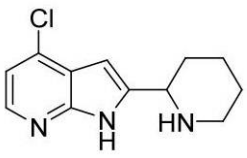


４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．０６４ｇ、０．２５５ｍｍｏｌ

）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００２ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．００８ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）２ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてｔｅｒｔ－ブチル２－エチニルピペリジン－１－カルボキシレート（０．０６４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．０４２ｇ、４０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (s, 9 H) 1.40 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 1.41-1.45 (m, 4 H) 2.42 (m., 4 H) 6.65 (br. s., 2 H) 7.18 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 19.81, 25.16, 28.29, 28.50, 40.27, 66.82,70.27, 95.83, 115.87, 119.57, 133.31, 141.73, 143.04, 152.64, 169.32. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 336.1.
ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート
【０９９７】
【化４７７】



ｔｅｒｔ－ブチル２－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０４ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０３３ｇ、０．３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００３ｇ、１０％、０．０１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（３８．８ｍｇ、９６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41 (s, 9 H) 1.51-1.64 (m, 3 H) 1.75 (d, J=3.08 Hz, 1 H) 1.81 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 1.30-2.40 (m, 1 H) 2.86-2.99 (m, 1 H) 3.96 (d, J=12.74 Hz, 1 H) 5.41-5.46 (m, 1 H) 6.14 (s, 1 H) 7.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.98 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 19.81, 25.16, 28.29, 28.50, 40.27, 66.82,70.27, 95.83, 115.87, 119.57, 133.31, 141.73, 143.04, 152.64, 169.32. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 336.1.
４－クロロ－２－（ピペリジン－２－イル）－７－アザインドール
【０９９８】
【化４７８】



トリフルオロ酢酸（０．０３ｍｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０３ｇ、０．０９ｍｍ

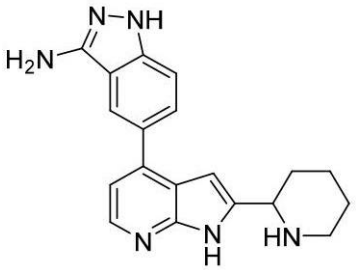
ｏｌ）のジクロロメタン（１ｍｌ）中溶液に加え、反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色固体として得た（１８ｍｇ、８５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.58-1.72 (m, 3 H) 1.78-1.95 (m, 4 H) 2.22 (d, J=14.94 Hz, 1 H) 4.11 (q, J=5.27 Hz, 1 H) 4.44 (dd, J=10.33, 1.10 Hz, 1 H) 6.62 (s, 1 H) 7.26 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.20 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 19.81, 25.16, 28.29, 77.21, 79.60, 95.83, 115.87, 119.57, 113.31, 143.04, 143.03, 154.91. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 236.1.

５－（２－（ピペリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【０９９９】

【化４７９】



エタノール０．７ｍｌ中の４－クロロ－２－（ピペリジン－２－イル）－７－アザインドール（０．０３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２５ｍｌ、０．２５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１６ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（１０．５ｍｇ、７９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.41-1.52 (m, 2 H) 1.59 (d, J= 11.86 Hz, 2 H) 1.79-1.89 (m, 1 H) 1.99 (d, J=10.55 Hz, 1 H) 2.66-2.75 (m, 1 H) 3.07(d, J= 11.86 Hz, 1 H) 3.80-3.89 (m, 1 H) 5.52 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 11.54 (br. s., 1 H) 11.58 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.57, 25.59, 32.38, 46.66, 55.04, 95.97, 110.24, 114.43, 115.07, 117.98, 120.63, 127.09, 128.47, 141.13, 141.58, 142.75, 142.91, 149.71, 150.26. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{21}N_6$ = 333.1822 found=333.1820.

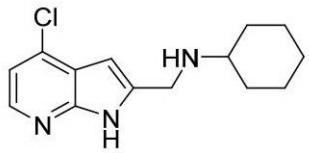
【１０００】

［実施例２５１］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－シクロヘキシルアミン

【１００１】

【化４８０】



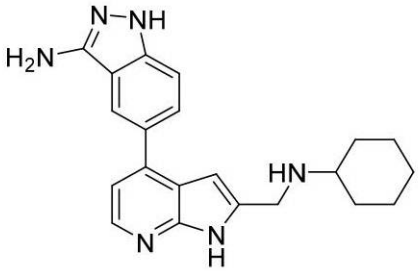
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、シクロヘキシルアミン（０．１ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０４ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃ）を行って、所望の化合物を黄色固体として得た（４０．９ｍｇ、４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98-1.10 (m, 2 H) 1.14 (m, 2 H) 1.53 (m, 2 H) 1.61-1.71 (m, 2 H) 1.81 (m, 2 H) 2.30-2.39 (m, 1 H) 3.87 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.91 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.87, 26.44, 33.29, 43.62, 55.40, 96.06, 115.70, 119.67, 120.07, 130.97, 142.80, 150.56. m/z (ESI-MS) [M- cyclohexylamine]$^{+}$165.1 (100%) [M]$^{+}$ 264.2 (40%).

５－（２－（（シクロヘキシルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１００２】

【化４８１】



エタノール０．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－シクロヘキシルアミン（０．０４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０６ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３ｍｌ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００５ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（２６．６ｍｇ、４９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.00-1.09 (m, 2 H) 1.15-1.21 (m, 2 H) 1.47-1.55 (m, 2 H) 1.58-1.69 (m, 2 H) 1.83 (m, 2 H) 2.37 (m, 1 H) 3.89 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=7.03 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.54 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 24.77, 26.31, 33.09, 43.74, 55.41, 97.78, 110.27, 111.54, 114.40, 118.26, 120.66, 127.12, 128.52, 135.65, 140.90, 142.19, 142.50, 149.90, 150.28. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$= 361.2135 found= 361.2138.

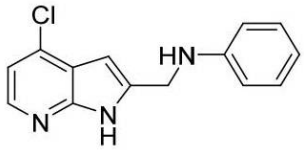
【１００３】

［実施例２５２］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アニリン

【１００４】

【化４８２】



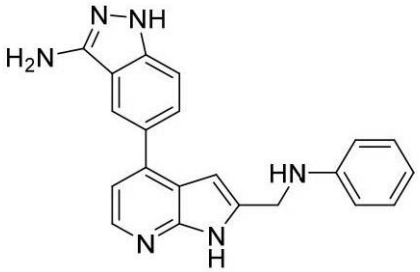
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、アニリン（０．０８ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０７ｇ、４１％）、（ＬＣ－ＭＳ純度＝９３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ δ 4.43 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 6.53 (t, J=7.03 Hz, 1 H) 6.65 (d, J=7.91 Hz, 1 H) 7.07 (t, J=7.47 Hz, 1 H) 7.11-7.17 (m, 1 H) 7.26-7.34 (m, 2 H) 7.42-7.50 (m, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H) 11.67 (s, 1 H)..^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 41.05, 96.11, 113.06, 115.83, 116.89, 121.59, 129.44, 133.43, 141.36, 142.97, 146.86,148.91. m/z (ESI-MS) $[M]^-$ 256.1.

５－（２－（（フェニルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１００５】

【化４８３】



エタノール０．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アニリン（０．０３９ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５９ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３ｍｌ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１８ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３２ｍｇ、６０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.42 (d, J=5.71 Hz, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.03 (t, J=5.93 Hz, 1 H) 6.53 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 6.59-6.69 (m, 3 H) 7.01 - 7.08 (m, 2 H) 7.13 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.18 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H) 11.67 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 41.41, 97.89, 110.34, 113.11, 114.60, 115.16, 116.80, 118.42, 120.75, 127.16, 128.56, 129.38, 139.63, 141.09, 141.63, 142.77, 149.03, 149.94, 150.35. m/z (ESI-HR MS) calculated for $C_{21}H_{19}N_6$ = 355.1666 found= 355.1665.

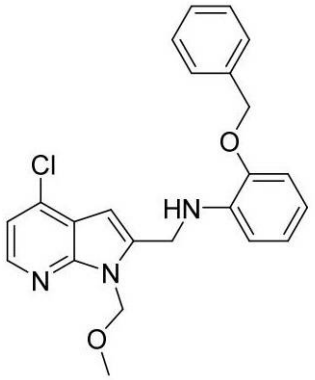
【１００６】

［実施例２５３］

２－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（（４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－イル）メチル）アニリン

【１００７】

【化４８４】



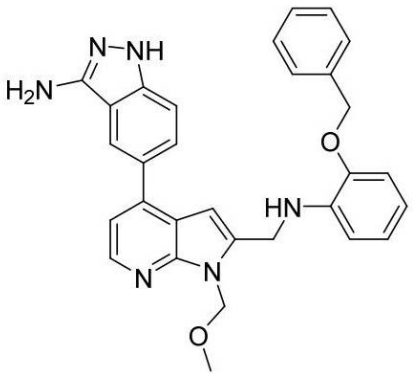
４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．３ｇ、１．３ｍｍｏｌ）を、２－（ベンゾキシ）アニリン（０．３４ｍｌ、１．７ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．４１ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）および酢酸（０．１１ｍｌ、１．９５ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（２０９ｍｇ、４０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.18 (s, 3 H) 4.65 (d, J= 6.10 Hz, 2 H) 5.17 (s, 2 H) 5.64 (t, J= 6.18 Hz, 1 H) 5.74 (s, 2 H) 6.42 (s, 1 H) 6.52-6.58 (m, 1 H) 6.64 (d, J= 7.78 Hz, 1 H) 6.74 (t, J= 7.63 Hz, 1 H) 6.94 (d, J= 8.09 Hz, 1 H) 7.25 (d, J= 5.19 Hz, 1 H) 7.30-7.35 (m, 1 H) 7.40 (t, J= 7.40 Hz, 2 H) 7.53 (d, J= 5.32 Hz, 2 H) 8.20 (d, J=5.19 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 56.31, 63.44, 69.96, 72.67, 97.60, 110.75, 112.22, 116.74, 116.99, 119.01, 121.80, 128.08, 128.93, 134.02, 137.95, 138.22, 141.99, 143.38, 146.05, 150.01. m/z (ESI-MS) [M-OCH_3]$^+$ 376.0

５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

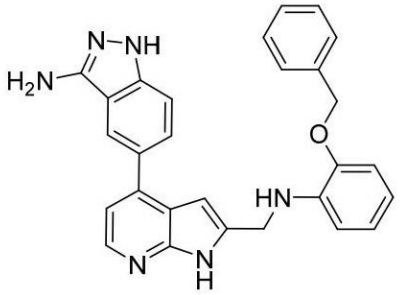
【１００８】

【化４８５】



エタノール０．７２ｍｌ中の２－（ベンジルオキシ）－Ｎ－（（４－クロロ－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－２－イル）メチル）アニリン（０．０５ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２４ｍｌ、０．２４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４

ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中６０～１００％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を白色固体として得た（５５．６ｍｇ、９１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.19 (s, 3 H) 4.64 (d, J= 5.71 Hz, 2 H) 5.12 (s, 2 H) 5.64-5.57 (m, 3 H) 5.77 (s, 2 H) 6.48-6.55 (m, 1 H) 6.69 (s, 2 H) 6.71 (d, J= 7.47 Hz, 1 H) 6.88 (d, J= 7.47 Hz, 1 H) 7.22 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.24-7.37 (m, 4 H) 7.47 (d, J= 7. 03 Hz, 2 H) 7.58 (dd, J= 8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 8.28 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.57 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 56.21, 60.32, 69.97, 72.35, 99.77, 110.44, 110.85, 112.06, 115.17, 115.89, 116.78, 117.70, 120.99, 121.77, 127.09, 128.05, 128.25, 128.91, 137.88, 138.35, 140.04, 141.66 141.89, 143.16, 146.11, 150.22, 150.39. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 505.1
５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１００９】
【化４８６】



５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１－（メトキシメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５ｍｌ）中冷却溶液に、ブロモ－カテコールボラン（０．０６５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の無水ジクロロメタン（５ｍｌ）中溶液を加え、混合物を１．５時間撹拌した。濃厚懸濁液に、酢酸カリウム（０．７３ｇ、７．５ｍｍｏｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）を加え、反応物を室温で２４時間撹拌した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣を水で３０分間摩砕した。次いで懸濁液を真空下で濾過し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。次いで濾液をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中３０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を黄色固体として得た（４０．１ｍｇ、３４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 4.14 (s, 2 H) 4.30 (s, 2 H) 5.45 (t, J= 6.18 Hz, 1 H) 5.51 (br. s, 2 H) 6.57 (s, 1 H) 6.59-6.70 (m, 2 H) 6.75-6.79 (m, 1 H) 6.80-6.88 (m, 1 H) 6.97 (d, J= 6.96 Hz, 1 H) 7.14 (d, J= 5.13 Hz, 1 H) 7.21-7.23 (m, 4 H) 7.34-7.39 (m, 1 H) 7.62 (dd, J= 8.79, 1.46 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.20 (d, J=5.13 Hz, 1 H) 11.83 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 48.69, 74.94, 95.95, 99.51, 112.39, 115.34, 118.62, 119.40, 126.53, 126.71, 128.01, 128.57, 128.63, 128.83, 132.79, 136.53, 138.74, 140.94, 141.58, 142.34, 144.21, 147.61, 149.44, 153.13, 161.00. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 461.1
【１０１０】
［実施例２５４］
Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）アミン
【１０１１】

【化４８７】



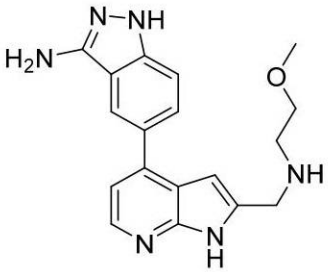
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、２－メトキシエチルアミン（０．０７ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を黄色油状物として得た（５５ｍｇ、３４％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.65 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 3.23 (s, 3 H) 3.40 (t, J=5.49 Hz, 2 H) 3.85 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.87 (br. S., 1 H) .^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 46.60, 48.31, 58.55, 72.28, 96.28, 115.73, 119.63, 133.39, 142.12, 142.86, 149.80 m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 240.1.

５－（２－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０１２】

【化４８８】



エタノール０．６ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）アミン（０．０２５ｇ、０．１ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０４ｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２ｍｌ、０．２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１ｇ、０．００５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２２．１ｍｇ、６５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.67 (t, J= 5.71 Hz, 2 H) 3.22 (s, 3 H) 3.40 (t, J=5.71 Hz, 2 H) 3.87 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.79 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.50- 11.59 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 46.86, 48.33, 58.54, 72.26, 98.00, 110.35, 114.49, 115.14, 118.30, 120.75, 127.22, 128.11, 138.84, 140.98, 141.91, 142.65, 150.04, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{18}H_{21}ON_6$= 337.1771 found= 337.1769.

【１０１３】

［実施例２５５］

Ｎ^{1}－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチル－１，２－エタンジアミン

【１０１４】

【化４８９】



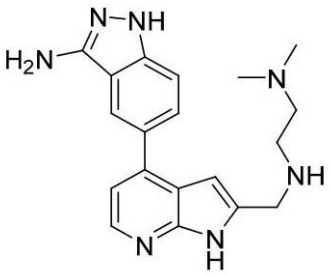
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－ジメチル－１，２－エタンジアミン（０．０９ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を黄色固体として得た（３０．７ｍｇ、１８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.11 (s, 6 H) 2.32 (t, J= 6.27 Hz, 2 H) 2.59 (t, J= 6.40 Hz, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 8.09 (d, J= 5.02 Hz, 1 H).m/z (ESI-MS) [M]$^{+}$253.1.

Ｎ^{1}－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチルエタン－１，２－ジアミン

【１０１５】

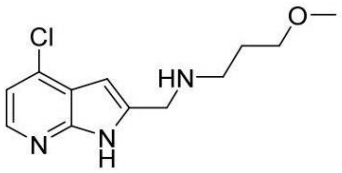
【化４９０】



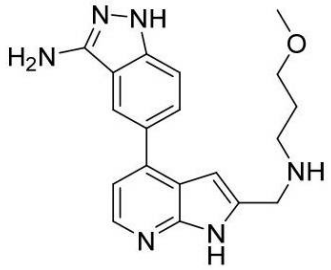
エタノール０．７ｍｌ中のＮ^{1}－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチル－１，２－エタンジアミン（０．０３ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０４６ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２４ｍｌ、０．２４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１５ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（エタノール中２％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１９．１ｍｇ、４５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.08 (s, 6 H) 2.31 (t, J= 6.37 Hz, 2 H) 2.54-2.62 (m, 2 H), 3.86 (s., 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57,1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.17 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.60 (br. s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 45.72, 46.65, 46.82, 59.29, 97.78, 110.24, 114.37, 115.06, 118.23, 120.63, 127.11, 128.54, 138.78, 140.62, 141.58, 142.51, 149.97, 150.27. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{24}N_7$= 350.

2088 found= 350.2086.
【１０１６】
［実施例２５６］
Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシプロピル）アミン
【１０１７】
【化４９１】



４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（１００）（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、２－メトキシプロピルアミン（０．０８ｍｌ、０．８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を茶褐色油状物として得た（０．１４ｇ、８３％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60-1.70 (m, 2 H), 2.53-2.58 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H) 3.36 (br. s., 2 H) 3.85 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=4.83 Hz, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 29.91, 46.50, 46.08, 58.40, 69.68, 96.39, 115.71, 119.63, 133.37, 141.86, 142.86, 145.05. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 254.1.
５－（２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０１８】
【化４９２】



エタノール２．１ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（２－メトキシプロピル）アミン（０．０９ｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１３８ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７１ｍｌ、０．７１ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１０～１５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（１０．４ｍｇ、８％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.68 (quin, J=6.70 Hz 2 H), 2.55-2.66 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H) 3.36 (m, 2 H) 3.93 (m, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.61 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 1 H) 8.12-8.16 (m, 1 H) 8.20 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.57 (s, 1 H) 11.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 29.48, 46.01, 46.44, 58.40, 70.62, 96.44, 110.37, 114.58, 115.15, 118.28, 120.79, 1

27.19, 128.51, 140.74, 141.18, 141.66, 142.93, 149.97, 150.38. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{23}ON_6$ = 351.1928 found= 351.1927.

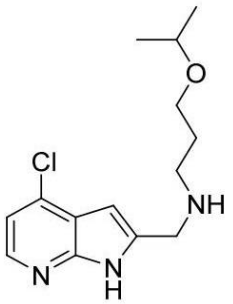
【１０１９】

［実施例２５７］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（３－イソプロポキシプロピル）アミン

【１０２０】

【化４９３】



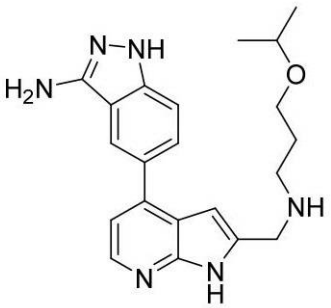
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、イソプロポキシプロピルアミン（０．１２ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を白色固体として得た（７７．４ｍｇ、４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.04 (d, J=6.02 Hz, 6 H) 1.62 (quin, J=6.65 Hz, 2 H) 2.56 (t, J=6.90 Hz, 2 H) 3.40 (t, J=6.40 Hz, 2 H) 3.48 (dt, J= 12.11, 6.12 Hz, 1 H) 3.84 (s, 2 H) 6.36 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.85 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 22.54, 30.56, 46.23, 46.57, 66.04, 70.94, 96.10, 115.61, 119.58, 133.25, 142.13, 142.70,149.68. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 282.1.

５－（２－（（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０２１】

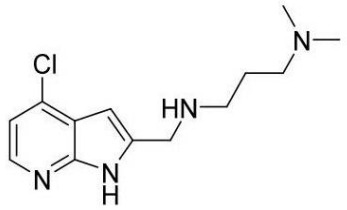
【化４９４】



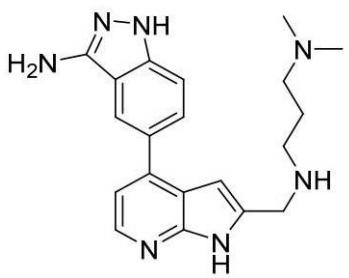
エタノール１．９ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－（３－イソプロポキシプロピル）アミン（０．０５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０７ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６４ｍｌ、０．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を黄色固体として得

た（１０．６ｍｇ、２１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J= 6.27 Hz, 6 H) 1.62 (quin, J= 6.59 Hz, 2 H) 2.54-2.61 (m, 2 H), 3.39 (t, J= 6.53 Hz, 2 H) 3.42-3.51 (m, 1 H) 3.86 (s, 2 H) 5.49 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.78 Hz, 1 H) 7.66 (dd, J=8.66,1.63 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.18 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.48-1154 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 22.52, 30.51, 46.25, 46.77, 66.07, 70.93, 96.49, 110.22, 114.39, 115.42, 119.29, 120.63, 127.09, 128.65, 138.77, 139.80, 140.09, 140.19, 149.92, 151.80. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{27}ON_6$= 379.2241 found= 379.2243.

【１０２２】
［実施例２５８］
Ｎ^{1}－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチル－１，２－プロパンジアミン
【１０２３】
【化４９５】

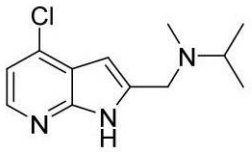


４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、Ｎ^{1}，Ｎ^{1}－ジメチル－１，２－プロパンジアミン（０．１ｍｌ、０．０８ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０８ｇ、４５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.47-1.60 (m, 2 H), 1.85 (s, 6 H), 2.20-2.25 (m, 2 H) 3.17 (s, 2 H) 3.83 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.49 (s, 1 H). m/z (ESI-MS) $[M]^{+}$267.1.
Ｎ^{1}－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－Ｎ^{3}，Ｎ^{3}－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン
【１０２４】
【化４９６】

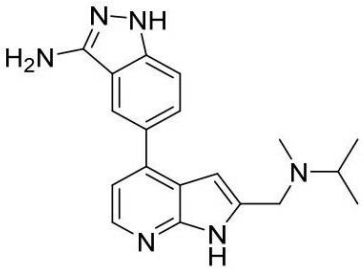


エタノール１．０８ｍｌ中のＮ^{1}－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}－ジメチル－１，２－プロパンジアミン（０．０５ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０７３ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３６ｍｌ、０．３６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル

ホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００９ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（１００％エタノールおよび１％トリエチルアミン）を行い、ＨＰＬＣにより更に精製して、表題化合物を黄色固体として得た（２７．５ｍｇ、３２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.96-2.07 (m, 2 H), 2.77 (s, 6 H), 3.04 (br. s, 2 H) 3.13 (t, J=7.53 Hz, 2 H) 4.40 (br. s., 2 H) 6.91(s, 1 H) 7.26 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.43 (d, J= 8.53 Hz, 1 H) 7.71 (dd, J=8.66, 1.63 Hz, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.34 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.88 (br. s., 2 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{26}N_7$ =364.2244 found= 364.2243.
【１０２５】
［実施例２５９］
Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミン
【１０２６】
【化４９７】



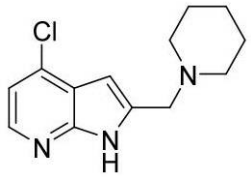
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を、イソプロピルメチルアミン（０．０７ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１７ｇ、０．８２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０５ｍｌ、０．８３ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を黄色固体として得た（１１０ｇ、８４％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.02 (d, J=6.59 Hz, 6 H) 2.13 (s, 3 H) 2.81-2.90 (m, 2 H) 3.65 (s, 2 H) 6.34 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.88 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.19, 36.96, 51.09, 52.93, 96.95, 115.71, 119.32, 131.29, 141.14, 142.89, 149.82. m/z (ESI-MS) [M- dialkylamine]$^+$ 165.1 (100%) [M]$^+$ 238.1 (20%).
５－（２－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０２７】
【化４９８】



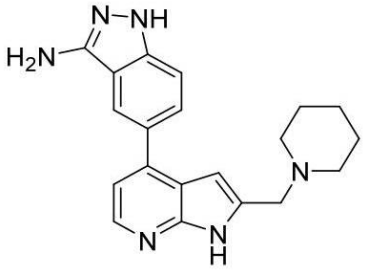
エタノール１．２ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－Ｎ－イソプロピル－Ｎ－メチルアミン（０．０５ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０８ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４２ｍｌ、０．４２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１８％メ

タノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（４６．１ｍｇ、６５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.01 (d, J=6.59 Hz, 6 H), 2.13 (s, 3 H) 2.43 (q, J=7.03 Hz, 1 H) 3.67 (s, 2 H) 5.52 (br. s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.35, 1.32 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.18 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.56 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 18.07, 36.73, 51.32, 52.72, 98.49, 110.29, 114.37, 115.04, 118.25, 120.63, 127.14, 128.54, 139.55, 140.81, 141.57, 142.53, 149.93, 150.27. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{23}N_6$= 335.1979 found=335.1981.

【１０２８】
［実施例２６０］
Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－ピペリジン
【１０２９】
【化４９９】



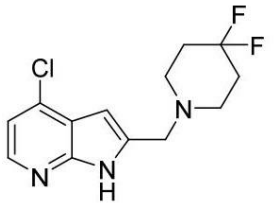
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、ピペリジン（０．０８ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を白色固体として得た（７７．２ｍｇ、４７％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (m, 2 H) 1.50 (q, J=5.49 Hz, 4 H) 2.38 (br. s., 4 H) 3.59 (s, 2 H) 6.33 (d, J= 1.76 Hz, 1 H) 7.14 (d, J = 4.83 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.96 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.43, 26.06, 54.40, 56.11, 97.58, 115.76, 119.53, 133.47, 139.32, 143.03, 149.74. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 250.2.
５－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０３０】
【化５００】



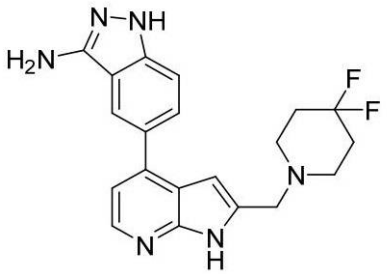
エタノール１．０ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－ピペリジン（０．０４３ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０６７ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３４ｍｌ、０．３４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通り

に反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３０．０ｍｇ、５１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.41 (m, 2 H), 1.44-1.53 (m, 4 H), 2.38 (br. s., 4 H) 3.60 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 6.53 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.19 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.55 (br. s, 1 H) 11.67 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 24.48, 26.06, 54.44, 56.45, 99.28, 110.39, 114.49, 115.14, 118.25, 120.77, 127.24, 128.57, 137.88, 141.03, 141.65, 142.78, 149.95, 150.39. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}N_6$= 347.1979 found= 347.1976.

【１０３１】
［実施例２６１］
Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４，４－ジフルオロピペリジン
【１０３２】
【化５０１】



４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、４，４－ジフルオロピペリジン塩酸塩（０．１２ｇｍ、１．０ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．１４ｍｌ、１ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０４３ｇ、２２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.92 -2.03 (m, 4 H), 2.55 (t, J=5.27 Hz, 4 H), 3.74 (s, 2 H) 6.39 (d, J=1.76 Hz,, 1 H) 7.16 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.00 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 33.97, 49.83, 54.21, 97.74, 100.44, 115.86, 119.54, 133.65, 138.77, 143.24, 149.75. ^{19}F NMR (DMSO-d_6) -95.77. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 286.1.
５－（２－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０３３】
【化５０２】



エタノール０．５４ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４，４－ジフルオロピペリジン（０．０２７ｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０３６ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１８ｍ

ｌ、０．１８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１ｇ、０．００４５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中５～１０％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を赤色がかった固体として得た（１４．３ｍｇ、４１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.92 -2.03 (m, 4 H), 2.57 (br. s., 4 H), 3.75 (s, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.06 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.36 Hz, 1 H) 7.66 (d, J=6.82 Hz, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 8.21 (d, J=5.06 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 33.41, 49.26, 53.95, 98.85, 101.35, 109.80, 113.99, 114.57, 117.67, 120.18, 126.63, 127.94, 136.73, 140.63, 141.09, 142.39, 149.39, 149.57. ^{19}F NMR (DMSO-d_6) -95.77. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{21}N_6F_2$= 383.1790 found= 383.1795.

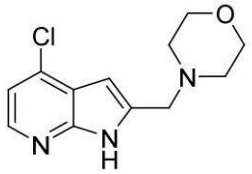
【１０３４】

［実施例２６２］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－モルホリン

【１０３５】

【化５０３】



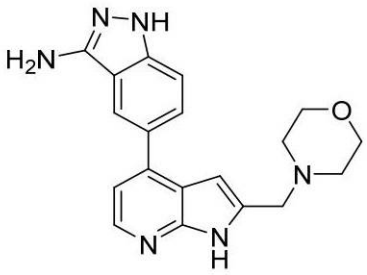
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、モルホリン（０．０７ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（１１６ｍｇ、７０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.38-2.44 (m, 4 H) 3.56-4.61 (m, 4 H) 3.64 (s, 2 H) 6.37 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 53.65, 55.64, 66.70, 97.84, 115.80, 119.50, 133.58,138.58, 143.19, 149.78. m/z (ESI-MS) $[M]^-$ 250.1.

５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０３６】

【化５０４】



エタノール１．３ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－モルホリン（０．０５５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４３ｍｌ、０．４３ｍｍｏｌ

）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００７ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～１５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を赤色がかった固体として得た（４２．８ｍｇ、５６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H), 3.58 (t, J=4.39 Hz, 4 H) 3.65 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 6.57 (d, J=1.76 Hz, 1 H) 7.14 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57,1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.20 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.54 (br. s, 1 H) 11.67 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 53.62, 55.92, 66.61, 99.48, 110.30, 114.45, 115.06, 118.14, 120.68, 127.14, 128.46, 136.99, 141.07, 142.68, 142.84, 149.85, 150.29. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{19}H_{21}ON_6$= 349.1771 found= 349.1774.

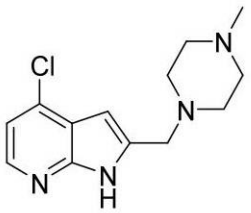
【１０３７】

［実施例２６３］

１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチルピペラジン

【１０３８】

【化５０５】



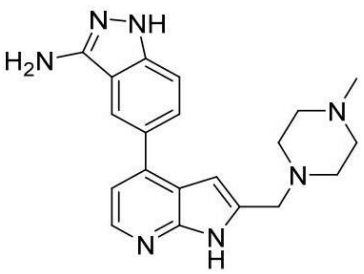
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、４－メチルピペラジン（０．０９ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中３０～１００％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、所望の化合物を白色固体として得た（１０７．１３ｍｇ、６１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.77 (s, 8 H) 2.15 (s, 3 H) 3.62 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.10 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 11.89 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 21.72, 46.21, 55.18, 97.73, 115.79, 119.51, 132.57, 138.39, 143.13, 150.75 m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 265.1.

５－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０３９】

【化５０６】



エタノール１．２ｍｌ中の１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチルピペラジン（０．０５ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０７ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（エタノール中２％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（４０．４ｍｇ、６１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.74 (s, 8 H) 2.14 (s, 3 H) 3.64 (s, 2 H) 5.50 (s, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 7.39 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.53,1.51 Hz, 1 H) 8.13-8.16 (m, 1 H) 8.20 (d, J= 5.02 Hz, 1 H) 11.66 (br. s, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 46.20, 53.05, 55.12, 55.58, 99.31, 110.33, 114.41, 115.03, 118.15, 120.66, 127.10, 128.45, 137.49, 141.03, 141.61, 142.75, 149.90, 150.25 m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{24}N_7$= 362.2088 found= 362.2085.

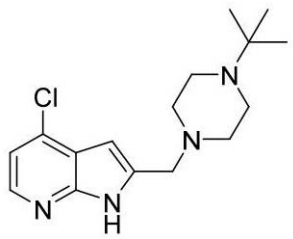
【１０４０】

［実施例２６４］

１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン

【１０４１】

【化５０７】



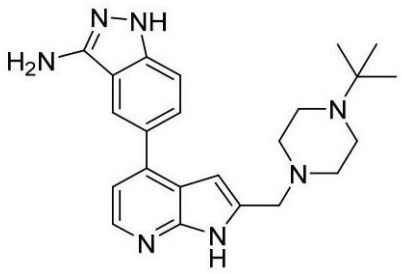
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン（０．１２２ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（１３０ｍｇ、７６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.98 (s, 9 H) 2.42 (br. s., 4 H) 3.61 (s, 2 H) 6.33 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 8.10 (d, J=4.83 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.65, 45.07, 52.92, 53.41, 54.71, 97.03, 115.17, 118.94, 132.92, 138.46, 142.48, 149.14. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 307.1.

５－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０４２】

【化５０８】



エタノール１ｍｌ中の１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－（ｔ

ｅｒｔ－ブチル）ピペラジン（０．０５ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０６３ｇ、０．２４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３２ｍｌ、０．３２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００６ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（５６ｍｇ、８６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.97 (s, 9 H) 2.43 (br. s., 4 H) 3.62 (s, 2 H) 5.53 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (d, J=10.11, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.19 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.55 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.64, 45.07, 52.94, 53.45, 55.05, 98.73, 109.79, 113.92, 114.56, 117.66, 120.16, 126.64, 127.99, 136.99, 140.49, 141.08, 142.23, 149.37, 149.78. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{23}H_{30}N_7$ = 404.2557 found=404.2562.

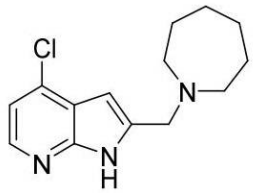
【１０４３】

［実施例２６５］

Ｎ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アザパン

【１０４４】

【化５０９】



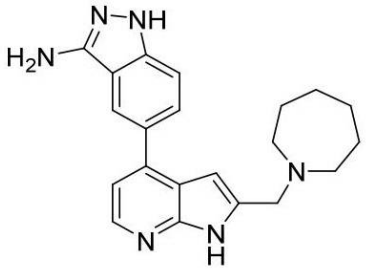
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、アザパン（０．０７ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０９ｇ、５１％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (br. s., 8 H), 2.57-2.66 (m, 4 H), 3.76 (s, 2 H) 6.31 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 4.03 Hz, 1 H) 8.09 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 11.93 (br. s., 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 27.02, 28.39, 55.41, 55.48, 97.07, 115.73, 119.60, 133.42, 140.63, 142.93, 149.75. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.1.

５－（２－（アゼパン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０４５】

【化５１０】



エタノール１．５ｍｌ中のＮ－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－アザパン（０．０６６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０９７

ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．５ｍｌ、０．５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中０～５％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３９．１ｍｇ、４３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.56 (br. s., 8 H), 2.57-2.66 (m, 4 H), 3.77 (s, 2 H) 5.52 (s, 2 H) 6.54 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.10 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.18 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.54 (s, 1 H) 11.58 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 27.04, 28.34, 55.46, 55.69, 98.80, 110.38, 114,49, 115.14, 118.31. 120.76, 127.23, 128.61, 139.13, 140.98, 141.65, 142.69, 149.98, 150.39. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found= 361.2135.

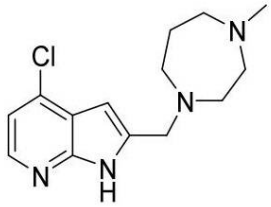
【１０４６】

［実施例２６６］

１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチル－１，４－ジアザパン

【１０４７】

【化５１１】



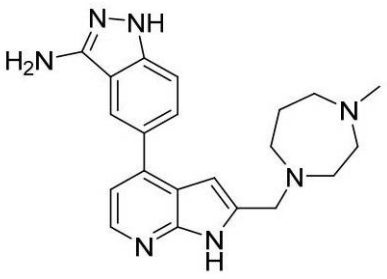
４－クロロ－７－アザインドール－２－カルバルデヒド（０．１２ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を、４－メチルアザパン（０．０９ｍｌ、０．８６ｍｍｏｌ）、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．２１ｇ、０．９９ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０６ｍｌ、０．９９ｍｍｏｌ）と一般手順Ａに記載した通りに反応させて、所望の化合物を白色固体として得た（０．０５ｇ、２７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.65-1.74 (m., 2 H), 1.85 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H) 2.61-2.74 (m, 4 H) 3.77 (s, 2 H) 6.35 (s, 1 H) 7.15 (d, J= 4.03 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=5.49 Hz, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H) 11.97 (s, 1 H).^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 27.48, 47.13, 54.27, 54.72, 55.28, 56.72, 57.70, 97.22, 115.76, 119.58, 133.46, 140.31, 142.99, 149.91. m/z (ESI-MS) $[M]^+$279.1.

５－（２－（（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０４８】

【化５１２】



エタノール０．７８ｍｌ中の１－（（４－クロロ－７－アザインドール）メチル）－４－メチル－１，４－ジアザパン（０．０３８ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５３ｇ、０．２ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２６ｍｌ、０．２６ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１６ｇ、０．００６５ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（４８ｍｇ、９８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.65-1.74 (m., 2 H), 1.85 (s, 4 H), 2.23 (s, 3 H) 2.61-2.74 (m, 4 H) 3.77 (s, 2 H) 5.52 (br. s., 2 H) 6.55 (s, 1 H) 7.13 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.38 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.65 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.19 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.61 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 27.42, 47.10, 54.28, 54.63 55.55, 56.74, 58.21, 98.98, 110.39, 114.49, 115.14, 118.29, 120.76, 127,23, 128.58, 138.81, 141.01, 141.66, 142.75, 150.01, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{26}N_7$ = 376.2244 found= 376.2245.

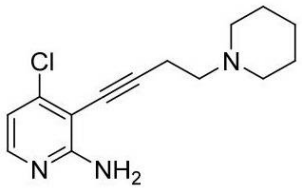
【１０４９】

［実施例２６７］

４－クロロ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０５０】

【化５１３】



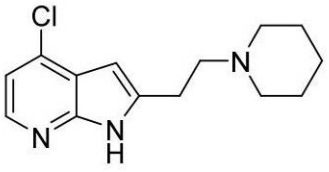
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）ピペリジン（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．０６３ｇ、４０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.39 (d, J=5.19 Hz, 2 H) 1.52 (quin, J=5.57 Hz, 4 H) 2.39 (br. s., 4 H) 2.52-2.55 (m, 2 H) 2.64-2.72 (m, 2 H) 6.65 (d, J=5.34 Hz, 3 H) 6.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 18.07, 24.52, 25.83, 54.08, 57.34, 74.94, 101.20, 102.19, 112.47, 143.22, 148.05, 161.96. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.0.

４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）ピペリジン

【１０５１】

【化５１４】



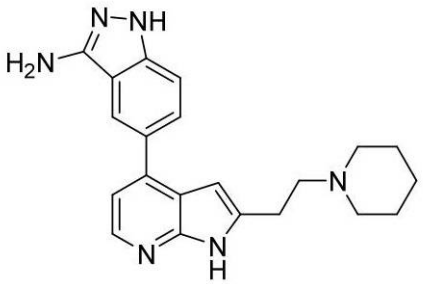
４－クロロ－３－（４－ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（１２８）（０．０５７ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０５ｇ、０．４ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００５ｇ、１０％、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（５２．６ｍｇ、９３％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31-1.45 (m, 2 H) 1.45-154 (m, 4 H) 2.40 (br. s., 4 H) 2.63 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.89 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 6.26 (s, 1 H) 7.11 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.90 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 24.66, 26.17, 54.37, 58.26, 70.06, 95.83, 115.66, 119.92, 132.95, 141.84, 142.43, 149.70. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 264.1.

５－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０５２】

【化５１５】



エタノール１．０ｍｌ中の４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）ピペリジン（０．０４５ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０６ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．３ｍｌ、０．３ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、６２％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32-1.45 (m, 2 H) 1.45-1.60 (m, 4 H) 2.43 (br. s., 4 H) 2.68 (br. s., 2 H) 2.92 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.47 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.79, 1.76 Hz, 1 H) 8.02-8.26 (m, 2 H) 11.51-11.66 (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.95, 53.71, 58.17, 66.76, 97.50, 110.34, 114.46, 115.14, 118.61, 120.70, 127.20, 128.66, 139.99, 140.55, 141.63, 142.28, 149.96, 150.38. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}N_6$ = 361.2135 found=361.2132.

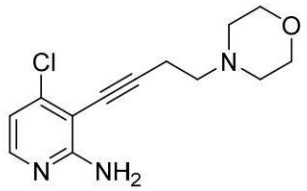
【１０５３】

［実施例２６８］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０５４】

【化５１６】



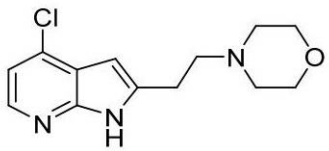
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて４－（ブタ－３－イン－１－イル）モルホリン（０．１２ｍｌ、０．８８ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３９ｇ、８９％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H) 2.56 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.70 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.59 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.51-6.78 (m, 3 H) 6.84 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.85, 53.45, 57.05, 66.58, 75.05, 101.03, 102.25, 112.61, 143.38, 148.20, 162.01. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 266.0.

４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）モルホリン

【１０５５】

【化５１７】



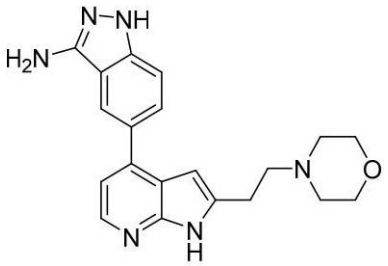
４－クロロ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１ｇ、０．９４ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００９ｇ、１０％、０．０３７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（８９．９ｍｇ、９１％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.43 (br. s., 4 H) 2.67 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 2.92 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 3.55-3.60 (m, 4 H) 6.28 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.95 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.75, 53.68, 57.85, 66.75, 95.93, 115.67, 119.92, 132.98, 141.56, 142.48, 149.72. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 266.1.

５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０５６】

【化５１８】



エタノール１．３ｍｌ中の４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）モルホリン（０．０６ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００２ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（６８．８ｍｇ、８６％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.44 (br. s., 4 H) 2.69 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 2.88-2.97 (m, 2 H) 3.58 (t, J=4.39 Hz, 4 H) 5.52 (s, 2 H) 6.48 (s, 1 H) 7.12 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J= 8.79, 0.88 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.15 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 11.54 (s, 1 H) 11.56 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.95, 53.71, 58.17, 66.76, 97.50, 110.34, 114.46, 115.14, 118.61, 120.70, 127.20, 128.66, 139.99, 140.55, 141.63, 142.28, 149.96, 150.38. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}ON_6$ = 363.1928 found= 363.1924.

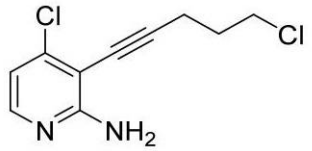
【１０５７】

［実施例２６９］

４－クロロ－３－（５－クロロペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０５８】

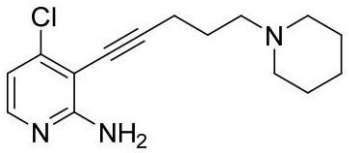
【化５１９】



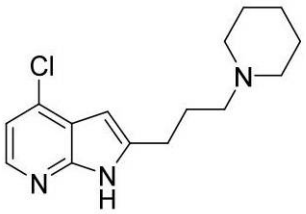
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００５ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０２ｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン－トリエチルアミン（１：４）４ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて５－クロロ－１－ペンチン（０．１ｍｌ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮した。次いで粗製物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中１０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１０２ｇ、７５％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.03 (quin, J=6.70 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 3.79 (t, J=6.59 Hz, 2 H) 6.48 (br.s., 2 H) 6.67 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 6.84 (d, J=4.83 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.48, 31.37, 44.58, 74.36, 100.42, 102.02, 112.80, 144.48, 148.25, 161.55. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 229.0.

４－クロロ－３－（５－ピペリジノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン
【１０５９】
【化５２０】

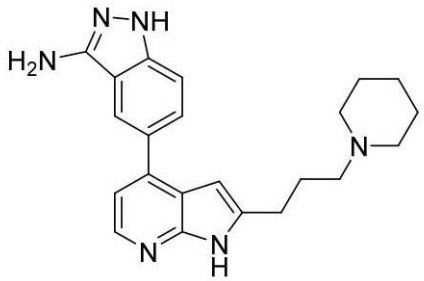


密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ピペリジン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（０．１ｇ、９０％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (d, J=5.49 Hz, 2 H) 1.48 (quin, J=5.49 Hz, 4 H) 2.03 (quin, J=7.05 Hz, 2 H) 2.31 (br. s., 4 H) 2.36 (t, J=7.14 Hz, 2 H) 2.67 (t, J=4.61 Hz, 2 H) 6.41 (br. s., 2 H) 6.66 (dd, J=5.49, 2.93 Hz, 1 H) 7.83 (d, J=5.49 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 16.88, 25.58, 30.77, 44.24, 54.10, 57.43, 73.76, 101.61, 102.30, 112.19, 143.70, 147.65, 160.95. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 292.1.
４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）ピペリジン
【１０６０】
【化５２１】



４－クロロ－３－（５－ピペリジノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のトルエン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１ｇ、０．９ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００９５ｇ、１０％、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（３０ｍｇ、４５％）。
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (d, J=5.27 Hz, 2 H) 1.43-1.57 (m, 4 H) 1.76-1.92 (m, 2 H) 2.21-2.40 (m, 6 H) 2.75 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 6.22 (s, 1 H) 7.10 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 8.05 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.97 (br. s. 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.22, 24.75, 26.17, 54.63, 58.63, 70.28, 95.40, 115.73, 119.95, 132.89, 142.38, 143.28, 149.84. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 278.2.
５－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１０６１】

【化５２２】



エタノール０．４５ｍｌ中の４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）ピペリジン（０．０５ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０８５ｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．４４ｍｌ、０．４４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００７ｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、ＨＰＬＣを使用して精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．０５８ｍｇ、７０％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.48-1.76 (m, 6 H) 2.02-2.18 (m, 2 H) 2.77-2.95 (m, 4 H) 3.01-3.15 (m, 2 H) 3.45 (d, J=11.86 Hz, 2 H) 6.56 (s, 1 H) 7.22 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.44 (d, J=8.79 Hz, 1 H) 7.73 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 8.23 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 11.54 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 24.64, 26.02, 26.56, 31.27, 54.57, 58.69, 96.98, 110.34, 114.41, 115.12, 118.62, 120.68, 127.20, 128.69, 140.44, 141.62, 141.71, 142.17, 150.08, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{22}H_{27}N_6$ = 375.2292 found= 375.2290.

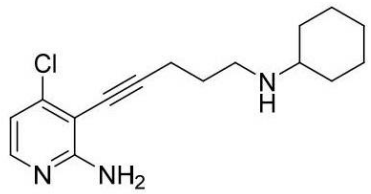
【１０６２】

［実施例２７０］

４－クロロ－３－（５－（シクロヘキシルアミノ）ペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０６３】

【化５２３】



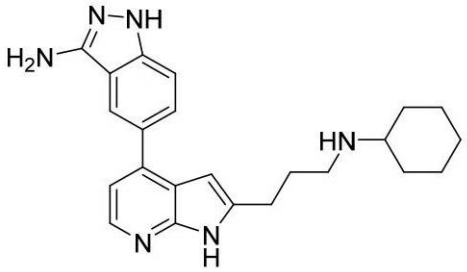
密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、シクロヘキシルアミン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（１１９ｍｇ、９３％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.54 (d, J=10.99 Hz, 2 H) 1.60-1.73 (m, 6 H) 1.81 (d, J=10.99 Hz, 4 H) 2.31-2.43 (m, 1 H) 2.56 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.68 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 6.42 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.71 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.85, 21.99, 26.43, 29.22, 33.38, 45.67, 56.65, 73.75, 102.26, 102.36, 112.80, 144.25, 148.03, 161.52. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 292.1.

５－（２－（３－（シクロヘキシルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０６４】

【化５２４】



エタノール０．８６ｍｌ中の４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）シクロヘキシルアミン（０．０４１ｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０５４ｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．２８ｍｌ、０．２８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００１８ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（ＥｔＯＡｃ中１８％メタノールおよび１％トリエチルアミン）を行って、表題化合物を白色固体として得た（３８ｍｇ、６９％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.94-1.05 (m, 2 H) 1.07-1.24 (m, 4 H) 1.53 (dd, J=11.64, 4.17 Hz, 1 H) 1.59-1.69 (m, 2 H) 1.74-1.89 (m, 4 H) 2.31-2.39 (m, 1H) 2.59 (t, J=6.81 Hz, 2 H) 2.79 (t, J=7.47 Hz, 2 H) 5.51 (s, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.11 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.36 (d, J=8.35 Hz, 1 H) 7.64 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.08-8.19 (m, 2 H) 11.53 (br. s., 1 H) 11.62 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.01, 26.45, 26.50, 29.77, 33.45, 46.37, 56.66, 96.94, 110.31, 114.40, 115.14, 118.64, 120.67, 127.19, 128.71, 140.41, 141.63, 141.87, 142.12, 150.05, 150.36. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{22}H_{27}N_7$ = 389.2322 found= 389.2319.

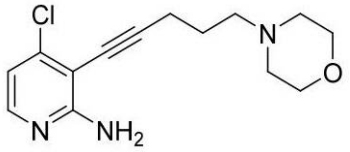
【１０６５】

［実施例２７１］

４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１０６６】

【化５２５】



密封管中、４－クロロ－３－（５－クロロペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．５ｍｌ）およびヨウ化カリウム（０．０４ｇ、０．２２ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルアミド（１．５ｍｌ）中混合物を、１１０℃に５０分間加熱した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色油状物として得た（１１５ｍｇ、９０％）。

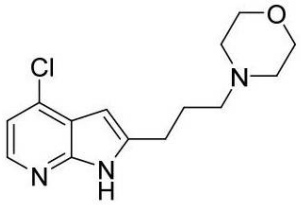
1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (quin, J=7.14 Hz, 2 H) 2.35 (br. s., 4 H) 3.41 (t, J=7.03 Hz, 2 H) 2.52-2.56 (m, 2 H) 3.57 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 6.42 (br. s., 2 H) 6.66 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz,

1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 17.77, 25.57, 53.95, 57.69, 66.77, 79.36, 100.30, 102.30, 112.82, 144.29, 148.05, 161.50. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 280.1.

４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）モルホリン

【１０６７】

【化５２６】



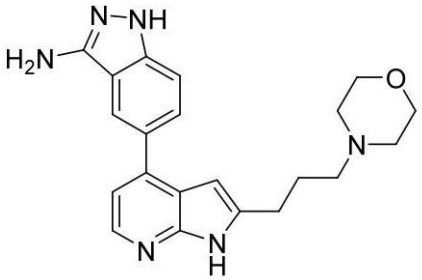
４－クロロ－３－（５－モルホリノペンター１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）のジオキサン（１ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．１ｇ、０．８９ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．０１ｇ、１０％、０．０３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１２０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（１００ｍｇ、９９％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.73 (quin, J=7.40 Hz, 2 H) 2.34 (m, 6 H) 2.77 (d, J=7.63 Hz, 2 H) 3.58 (t, J=4.58 Hz, 4 H) 6.24 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 8.07 (d, J=5.19 Hz, 1 H) 11.95 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.66, 26.12, 53.79, 58.11, 69.97, 95.35, 115.55, 119.83, 132.81, 142.32, 143.08, 149.74. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 280.1.

５－（２－（３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０６８】

【化５２７】



エタノール１．９ｍｌ中の４－（３－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）プロピル）モルホリン（０．０９ｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６４ｍｌ、０．６４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００４ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、クロマトグラフィー精製（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃ）を行って、表題化合物を白色固体として得た（９６．６ｍｇ、８０％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.88 (quin, J=7.36 Hz, 2 H) 2.27-2.42 (m, 6 H) 2.78 (t, J=7.69 Hz, 2 H) 3.57 (t, J=4.61 Hz, 4 H) 5.50 (s, 2 H) 6.39-6.51 (m, 1 H) 7.11 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.37 (d, J=8.79 Hz, 1

H) 7.64 (dd, J=8.57, 1.54 Hz, 1 H) 8.08-8.23 (m, 2 H) 11.53 (s, 1 H) 11.58 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.98, 26.40, 53.91, 58.34, 66.77, 97.01, 110.35, 114.43, 115.14, 118.6, 120.68, 127.20, 128.69, 140.46, 141.63, 141.68, 142.18, 150.09, 150.37. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{25}ON_6$ = 377.2084 found= 377.2082.

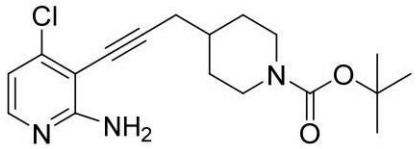
【１０６９】

［実施例２７２］

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１０７０】

【化５２８】



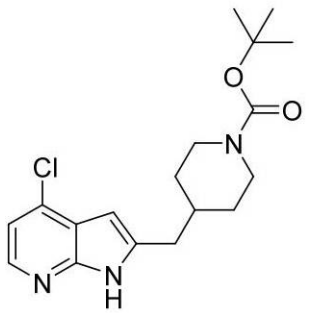
４－クロロ－３－ヨード－ピリジン－２－アミン（０．１２ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．００４ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．０１６ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）３ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いてｔｅｒｔ－ブチル４－（プロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１３ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色油状物として得た（０．１３ｇ、７７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.11-1.28 (m, 4 H) 1.39 (s, 9 H) 1.43-1.45 (m, 1 H) 1.74 (d, J=9.67 Hz, 4 H) 3.96 (d, J=12.30 Hz, 2 H) 6.41 (br. s., 2 H) 6.67 (d, J=5.71 Hz, 1 H) 7.82 (d, J=5.27 Hz, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 26.62, 28.66, 31.33, 35.35, 36.34, 74.92, 79.02, 100.39, 102.25, 112.84, 144.39, 148.11, 154.42, 161.47. m/z (ESI-MS) $[M\text{-tert-butyl}]^+$ 294.0.

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート

【１０７１】

【化５２９】



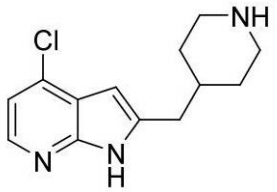
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－アミノ－４－クロロピリジン－３－イル）エチニル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２ｍｌ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０８ｇ、０．７ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．００７ｇ、１０％、０．０２８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび

１Ｍ炭酸ナトリウム溶液を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮して、生成物を黄色固体として得た（７０ｍｇ、７１％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.95-1.14 (m, 2 H) 1.38 (s, 9 H) 1.59 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.74 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.80-1.95 (m, 1 H) 2.67 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.91 (d, J=13.62 Hz, 2 H) 6.24 (s, 1 H) 7.12 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.06 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 11.87 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 28.66, 32.10, 35.07, 36.05, 70.30, 79.01, 96.55, 115.71, 119.92, 132.95, 141.21, 142.48, 154.41. m/z (ESI-MS) [M-tert-butyl]$^{+}$ 294.0.

２－（ピペリジン－４－イルメチル）－４－クロロ－７－アザインドール

【１０７２】

【化５３０】

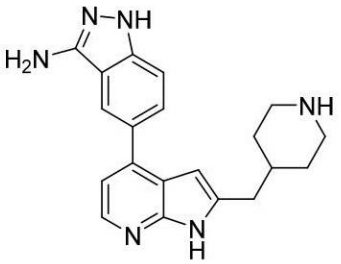


トリフルオロ酢酸（０．０７ｍｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０６４ｇ、０．１８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２ｍｌ）中溶液に加え、反応物を室温で３時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、真空下減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中８０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、生成物を黄色固体として得た（３０ｍｇ、６６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.90-1.14 (m, 2 H) 1.60 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.74 (d, J=12.74 Hz, 2 H) 1.80-1.95 (m, 1 H) 2.67 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 3.91 (d, J=13.62 Hz, 2 H) 6.62 (s, 1 H) 7.20 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 8.18 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 12.13 (br. s., 1 H).m/z (ESI-MS) [M]$^{+}$ 250.

５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０７３】

【化５３１】



エタノール０．５ｍｌ中の４－クロロ－２－（ピペリジン－２－イルメチル）－７－アザインドール（０．０３ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．０３３ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．１７ｍｌ、０．１７ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００３ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を一般的手順Ｂに記載した通りに反応させ、ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１３．５ｍｇ、２２％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.32-1.45 (m, 2 H) 1.79 (d, J= 13.

28 Hz, 2 H) 2.01 (ddd, J=10.76, 7.17, 3.74 Hz, 1 H) 2.77 (d, J=6.87 Hz, 2 H) 2.79-2.89 (m, 2 H) 3.25 (d, J= 12.36 Hz, 2 H) 6.59 (s, 1 H) 7.28 (d, J= 5.34 Hz, 1 H) 7.49 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 7.79 (d, J= 8.70 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=5.34 Hz, 1 H) 8.29 (s, 1 H) 8.60 (d, J= 9.31 Hz, 1 H) 12.02 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δppm 28.68, 33.94, 34.53, 43.62, 98.85, 111.50, 114.49, 115.48, 119.58, 121.50, 128.67, 128.89, 139.97, 140.19, 141.85, 141.89, 158.57, 158.85. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{23}N_6$ = 347.1979 found=347.1977.

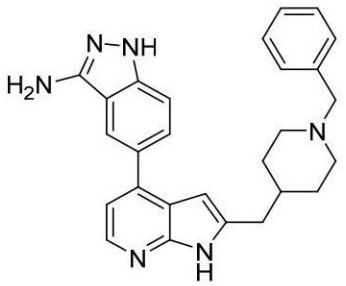
【１０７４】

［実施例２７３］

５－（２－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０７５】

【化５３２】



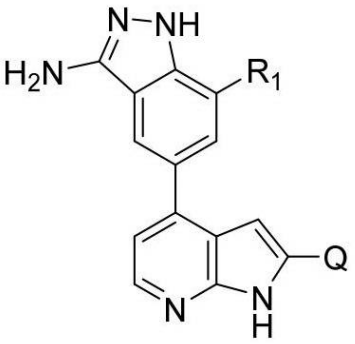
５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０１２ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（０．００４６ｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍｌ）中溶液に、１００℃でクロロメチルベンゼン（０．００４８ｍｌ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を２時間撹拌した。次いで反応混合物を濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を黄色固体として得た（０．８４ｍｇ、８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37-1.50 (m, 2 H) 1.79-1.88 (m, 2 H) 1.89-2.00 (m, 1 H) 2.73 (d, J=6.59 Hz, 2 H) 3.33 (d, J= 10.99 Hz, 4 H) 4.26 (d, J= 4.39 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.19 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 7.41 (d, J= 8.79 Hz, 1 H) 7.46 (s, 5 H) 7.70 (dd, J=8.79, 1.32 Hz, 1 H) 8.18 (s, 1 H) 8.21 (d, J= 5.27 Hz, 1 H) 11.78 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{27}H_{29}N_6$ = 437.2448 found=437.2453.

【１０７６】

セクション１２ － 式：

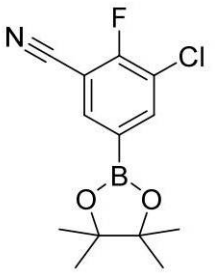
【化５３３】



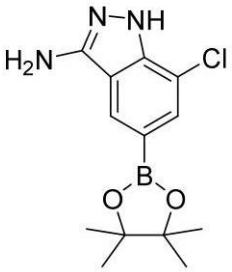
の化合物

３－クロロ－２－フルオロ－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）ベンゾニトリル
【１０７７】
【化５３４】

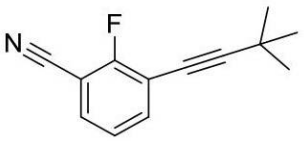


原液の調製：［Ｉｒ（ＯＭｅ）ｃｏｄ］$_2$（［（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）ダイマー］）（１０４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｐｙ（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’ジピリジル）（８４ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）およびB_2pin_2（ビス（ピナコラト）ジボロン）（２６４４ｍｇ、１０．４ｍｍｏｌ）をメスフラスコ中で混合し、ＭＴＢＥ（ｔｅｒｔ－ブチル－メチルエーテル）で２５ｍｌになるまで希釈した。次いで原液１２．６ｍｌをマイクロ波バイアル中窒素下３－クロロ－２－フルオロベンゾニトリル（０．８５ｇ、５．５ｍｍｏｌ）に加えた。次いで反応バイアルを脱酸素化し、密封し、マイクロ波中８０℃に３０分間加熱した。その後、溶媒を蒸発させ、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中０～２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（１．３ｇ、８４％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 12 H) 7.99-8.07 (m, 2 H).^{13}Ｃ ＮＭＲ (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.05, 85.32, 102.93, 113.26, 121.36, 136.54, 138.60, 141.51, 159.40.
７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン
【１０７８】
【化５３５】

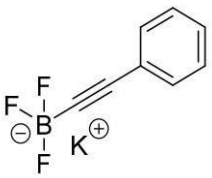


３－クロロ－２－フルオロ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（１８７）（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）のエタノール（２０ｍｌ）中溶液に、ヒドラジン水和物（０．２２ｍｌ、２．４７ｇ、６．８ｍｍｏｌ、５０～６０％）を加え、反応物を１８時間還流させた。溶媒を蒸発させ、残渣をＥｔＯＡｃおよび石油エーテル（１：１）１２ｍｌで摩砕し、次いで真空濾過し、水および石油エーテル６０～８０％で洗浄して、所望の化合物を黄色固体として得た（３２０ｍｇ、７８％）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.31 (s, 12 H) 5.68 (s, 2 H) 7.45 (s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 12.02 (br. s., 1 H). ^{13}Ｃ ＮＭＲ (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 25.17, 84.07, 102.89, 116.70, 119.82, 125.89, 128.07, 130.59, 146.33.
３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－２－フルオロベンゾニトリル

【１０７９】
【化５３６】



３－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（１ｇ、５ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（０．０４７ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）クロリド（０．１７５ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチホルムアミド－トリエチルアミン（１：４）１５ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、続いて３，３－ジメチルブター１－イン（０．６１ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応が完結した後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中５％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物を黄色固体として得た（１ｇ、９９％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 01.31 (s, 9 H) 7.38 (t, J=7.69 Hz, 1 H) 7.80 (td, J=7.58, 1.54 Hz, 1 H) 7.90 (ddd, J=7.80, 6.26, 1.76 Hz, 1 H).
カリウム（フェニルエター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート
【１０８０】
【化５３７】

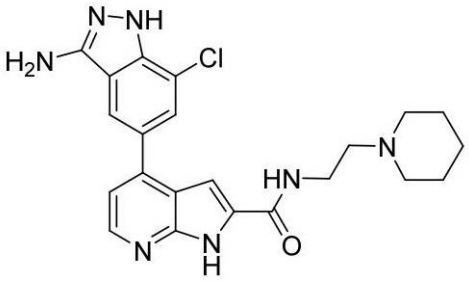


エチニルベンゼン（１．６ｍｌ、１５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３０ｍｌ）中溶液に、－７８℃でｎ－ブチルリチウム（６ｍｌ、１５ｍｍｏｌ、２．５Ｍ）を徐々に加え、溶液をこの温度で１時間撹拌した。次いで、トリメチルボレート（２．５ｍｌ、２２．５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで－２０℃に加温し、更に１時間撹拌した。飽和二フッ化水素カリウムの水溶液（７ｇ、９０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温に加温し、１８時間撹拌した。次いで溶媒を蒸発させ、残渣をアセトンで洗浄し、濾過した。次いで有機層を濃縮し、残渣を熱アセトンに溶解し、ジエチルエーテルで沈殿させた。次いで固体を集めて、表題化合物を白色固体として得た（２．８ｇ、９０％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7.28 (m, 3 H) 7.28-7.29 (m, 2 H).^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 125.53, 126.67, 128.22, 130.90.
【１０８１】
一般的手順Ａ：
所望のクロロアリール（１当量）、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－インダゾール－３－アミン（１．２～１．５当量）、塩基（２当量）の溶媒１：３中懸濁液を、密封管中窒素で脱酸素化した。次いで［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０５当量）を加え、次いで管を密封し、混合物を９０～１００℃で１８時間撹拌した。反応物を室温に冷却した後、ＥｔＯＡｃおよび水を加えた。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製した。
【１０８２】
［実施例２７４］

４－（３－アミノ－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド

【１０８３】

【化５３８】



２～５ｍＬのＢｉｏｔａｇｅ　ＭＷ管に、４－クロロ－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（１１１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ、１．３当量）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（９．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）およびジオキサン（１．８ｍＬ）を入れた。得られた懸濁液を窒素で５分間パージした後、１Ｍ　K_3PO_4水溶液（１．８ｍＬ）を加えた。反応混合物を１１０℃に１６時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。次いで合わせた有機フラクションを炭酸マグネシウムで脱水し、濾過し、溶媒を減圧下で除去し、次いで粗生成物をＨＰＬＣにより精製して、所望の生成物を淡黄色固体として得た（５４ｍｇ）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 1.36-1.48 (m, 7H), 2.36-2.53 (m, 5H) 3.39 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 7.23 (d, J = 5.05 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.00 Hz, 1H), 8.47 (bs, 1H), 12.07 (s, 1H), 12.18 (s, 1H). LRMS: Calculated for $C_{22}H_{24}ClN_7O$ 437.17; Found:438.20

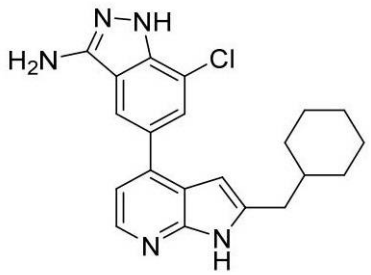
【１０８４】

［実施例２７５］

７－クロロ－５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０８５】

【化５３９】



エタノール２ｍｌ中の４－クロロ－２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．６８ｍｌ、０．６８ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパ

ラジウム（ＩＩ）触媒（０．００７ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中６０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（８１ｍｇ、６３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.92-1.03 (m, 2 H) 1.10-1.18 (m, 4 H) 1.16 (d, J=9.46 Hz,1 H) 1.66 (d, J=10.83 Hz, 4 H) 2.65 (d, J=7.02 Hz, 2 H) 5.69 (s, 2 H) 6.40 (s, 1 H) 7.14 (d, J= 4.88 Hz, 1 H) 7.67 (s, 1 H) 8.14 (d, J=1.37 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 11.56 (s, 1 H) 12.03 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 26.10, 26.44, 33.12, 36.18, 37.93, 97.45, 111.92, 114.42, 116.92, 118.46, 119.71, 125.97, 128.73, 129.89, 138.75, 140.89, 141.98, 149.89, 151.16. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{21}H_{23}N_5Cl$= 380.1636 found= 380.1641.

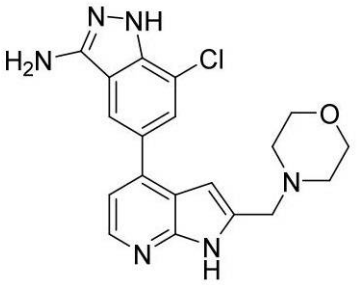
【１０８６】

［実施例２７６］

７－クロロ－５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０８７】

【化５４０】



エタノール２．２ｍｌ中の４－（（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）メチル）モルホリン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（０．１６ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７２ｍｌ、０．７２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順Ａに記載した通りに反応させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（６５ｍｇ、４７％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.42 (br. s., 4 H) 3.58 (t, J=4.17 Hz, 4 H) 3.66 (s, 2 H) 5.75 (br. s., 2 H) 6.57 (d, J= 1.76 Hz, 1 H) 7.17 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.15 (d, J= 0.88 Hz, 1 H) 8.21 (d, J= 4.83 Hz, 1 H) 11.77 (s, 1 H) 12.08 (s, 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 46.20, 53.61, 66.59, 99.19, 113.17, 114.61, 116.90, 118.04, 118.50, 119.84, 122.96, 126.00, 129.67, 139.61, 142.89, 147.45, 149.92. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 383.2.

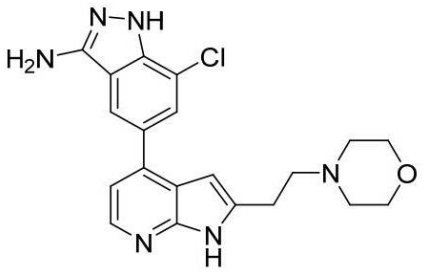
【１０８８】

［実施例２７７］

７－クロロ－５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０８９】

【化５４１】



エタノール２．２ｍｌ中の４－（２－（４－クロロ－７－アザインドール－２－イル）エチル）モルホリン（０．１ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、７－クロロ－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－インダゾール－３－アミン（０．１６ｇ、０．５６ｍｍｏｌ）、１Ｍリン酸カリウム溶液（０．７４ｍｌ、０．７４ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．００８ｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を一般的手順に記載した通りに反応させ、カラムクロマトグラフィー（石油エーテル６０～８０％中９０％ＥｔＯＡｃおよび１％トリエチルアミン）により精製して、表題化合物を白色固体として得た（６３．３ｍｇ、４３％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2.45 (br. s., 4 H) 2.70 (t, J=7.71 Hz, 2 H) 2.94 (t, J=7.63 Hz, 2 H) 3.59 (t, J=4.58 Hz, 4 H) 5.69 (br. s., 2 H) 6.38-6.54 (m, 1 H) 7.15 (d, J= 5.04 Hz, 1 H) 7.68 (d, J=1.22 Hz, 1 H) 8.11-8.21 (m, 2 H) 11.61 (s, 1 H) 12.03 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) 25.84, 53.60, 58.02, 66.68, 97.14, 110.82, 114.46, 116.17, 118.42, 119.73, 125.96, 126.99, 129.81, 138.95, 140.37, 142.18, 149.86, 150.58. m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{20}H_{22}ON_6Cl$= 397.1538 found= 397.1542.

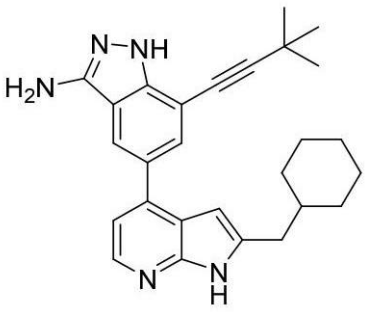
【１０９０】

［実施例２７８］

５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９１】

【化５４２】



７－クロロ－５－（２－（シクロヘキシルメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００３ｇ、０．００４ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム（０．２３ｍｌ、０．４ｍｍｏｌ）およびカリウム（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（０．０３ｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリ

ウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１３．３ｍｇ、２６％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0.93-1.04 (m, 2 H) 1.07-1.32 (m, 4 H) 1.38 (s, 9 H) 1.67 (d, J=11.80 Hz, 4 H) 1.74 (td, J=6.40, 3.51 Hz, 1 H) 2.68 (d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.49 (s, 1 H) 7.27 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.62 (d, J=1.25 Hz, 1 H) 8.20 (m, 2 H) 11.88 (br. s., 1 H) 12.01 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{27}H_{32}N_5$ = 426.2652 found= 426.2657.

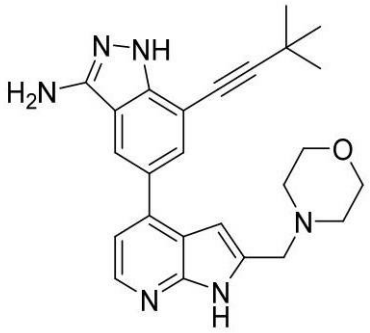
【１０９２】

［実施例２７９］

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９３】

【化５４３】



７－クロロ－５－（（２－モルホリノメチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０７ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００５ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム（０．２１ｍｌ、０．４２ｍｍｏｌ）およびカリウム（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（０．０３ｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）のジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１０．７ｍｇ、２３％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.37 (s, 9 H) 3.15 (br. s., 2 H) 3.38 (br. s., 2 H) 3.64 (br. s., 2 H) 3.95 (br. s., 2 H) 4.53 (br. s., 2 H) 6.90 (s, 1 H) 7.27 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 7.59 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.16 (d, J=1.32 Hz, 1 H) 8.35 (d, J=4.83 Hz, 1 H) 11.92 (br. s., 1 H) 12.00 (br. s., 1 H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 31.20, 31.24, 51.63, 53.13, 63.94, 74.86, 95.67, 98.45, 103.99, 106.08, 115.35, 117.88, 121.11, 121.27, 128.25, 129.42, 138.56, 141.97, 142.67, 149.71, 150.81. m/z (ESI-MS) $[M]^+$ 429.1.

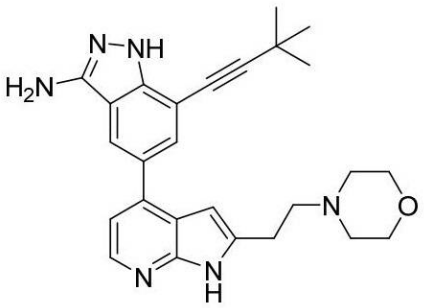
【１０９４】

［実施例２８０］

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９５】

【化５４４】



７－クロロ－５－（２－（２－モルホリノエチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００６ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム（０．２２ｍｌ、０．４５ｍｍｏｌ）およびカリウム（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（０．０３ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）の１，４ジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１０．４ｍｇ、１７％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1.38 (s, 9 H) 3.16 (br. s., 2 H) 3.25 (t, J=7.78 Hz, 2 H) 3.45-3.60 (m, 4 H) 3.67 (t, J=11.29 Hz, 2 H) 4.02 (d, J=12.05 Hz, 2 H) 6.58 (s, 1 H) 7.20 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.57 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.13 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.24 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.79-11.97 (m, 2 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{26}H_{31}ON_6$ = 443.2554 found= 443.2557.

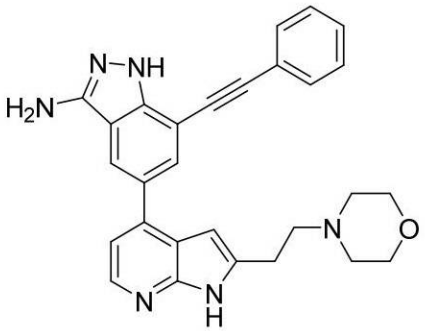
【１０９６】

［実施例２８１］

５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９７】

【化５４５】



７－クロロ－５－（２－（２－モルホリノエチル）－７－アザインドール－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．０３ｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（０．００６ｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、２Ｍ炭酸カリウム溶液（０．２２ｍｌ、０．４５ｍｍｏｌ）およびカリウム（フェニルエタ－１－イン－１－イル）トリフルオロボレート（１９３）（０

．０３ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン０．７ｍｌ中溶液を、密封管中で脱気し、１１０℃で１８時間撹拌した。その後、反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、１Ｍ炭酸ナトリウムで抽出した。抽出した有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで脱水し、減圧下で濃縮し、残渣をＨＰＬＣにより精製して、生成物を黄色固体として得た（１７ｍｇ、１６％）。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 3.15 (br. s., 2 H) 3.27 (t, J=7.91 Hz, 2 H) 3.42-3.61 (m, 4 H) 3.68 (t, J=10.92 Hz, 2 H) 3.90-4.09 (m, 2 H) 6.64 (s, 1 H) 7.27 (d, J=5.27 Hz, 1 H) 7.44-7.51 (m, 3 H) 7.72-7.76 (m, 2 H) 7.82 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.25 (d, J=1.51 Hz, 1 H) 8.28 (d, J=5.02 Hz, 1 H) 11.95 (br. s., 1 H). m/z (ESI-HRMS) calculated for $C_{28}H_{27}ON_6$ = 463.2241 found= 463.2245.

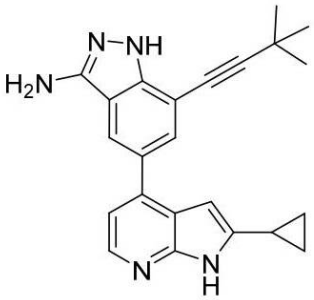
【１０９８】

［実施例２９４］

５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１０９９】

【化５４６】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（９４．６ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）、４－クロロ－２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５３．７ｍｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１８．２ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２７３ｍｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物をオレンジ色固体として得た（１１．８ｍｇ、１１％）。

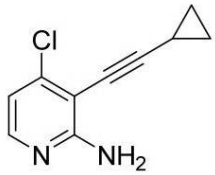
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br s, 1H, Ar-NH), 11.49 (br s, 1H, Ar-NH), 8.14 - 8.06 (m, 2H, 2xAr-H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (d, J = 4.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.61 (br s, 2H, NH_2), 2.13 - 2.03 (m, 1H, ^{c}Pr-CH), 1.37 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.03 - 0.95 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2), 0.92 - 0.85 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{23}N_5$ 369.20 found 370.3 (M+1).

実施例２９４への経路

４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン

【１１００】

【化５４７】



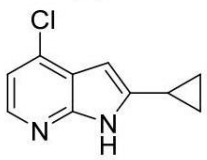
脱気した４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（８２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（４４．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：トリエチルアミン１：１（０．３ｍＭ）中溶液に、シクロプロピルアセチレン（１６２μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライト上で濾過し、酢酸エチルおよびブラインで希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物をオレンジ色油状物として得、これを静置すると固化した（２１６ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、９５％）。

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.66 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 5.10 (br s, 2H, NH_2), 1.59-1.50 (m, 1H, ^{c}Pr-CH), 0.98-0.90 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2), 0.90-0.84 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{10}H_9{}^{35}ClN_2$ 192.05 found 193.1 (M+1).

４－クロロ－２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１１０１】

【化５４８】



４－クロロ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－２－アミン（１５１ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（２０．７ｍｇ、０．０７８３ｍｍｏｌ）の乾燥トルエン（６５ｍＭ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（８６２μＬ、１．７２ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２Ｍ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→４０％］を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（２２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、１５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 11.14 (br s, 1H, NH), 8.12 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.06 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 2.13-2.06 (m, 1H, ^{c}Pr-CH), 1.13-1.09 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2), 0.98-0.93 (m, 2H, ^{c}Pr-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{10}H_9{}^{35}ClN_2$ 192.05 found 193.1 (M+1).

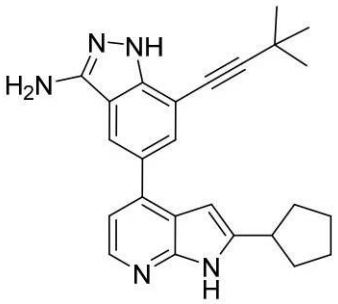
【１１０２】

［実施例２９５］

５－（２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１０３】

【化５４９】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（８８．６ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）、４－クロロ－２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５７．６ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１７．０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２５５ｍｇ、０．７８３ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにジオキサン：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで８０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を茶褐色固体として得た（１０．７ｍｇ、１０％）。

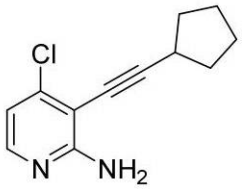
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br s, 1H, Ar-NH), 11.58 (br s, 1H, Ar-NH), 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.53 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.38 (d, J = 1.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.62 (br s, 2H, NH_2), 3.19 (pent., J = 8.0 Hz, 1H, ^{c}Pent-CH), 2.14 - 2.03 (m, 2H, ^{c}Pent-CH_2), 1.83 - 1.60 (m, 6H, ^{c}Pent-CH_2), 1.36 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{25}H_{27}N_5$ 397.23 found 398.3 (M+1).

実施例２９５への経路

４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン

【１１０４】

【化５５０】



脱気した４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（８２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（４４．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：トリエチルアミン１：１（０．３ｍＭ）中溶液に、シクロペンチルアセチレン（２８４μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライト上で濾過し、酢酸エチルおよびブラインで希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→２０％］を行って、表題化合物をオレンジ色油状物として得、これを静置すると固化した（２５５ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、９８％）。

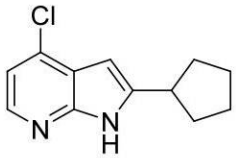
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.78 (d, J = 5.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.63 (d, J =

5.6 Hz, 1H, Ar-H), 5.28 (br s, 2H, NH_2), 2.96-2.86 (m, 1H, CH), 2.01-1.95 (m, 2H, CH_2), 1.82-1.68 (m, 6H, CH_2), 1.65-1.55 (m, 2H, CH_2). LRMS: Calculated for $C_{12}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 220.08 found 221.2 (M+1).

４－クロロ－２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

【１１０５】

【化５５１】



４－クロロ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－２－アミン（２３０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）のジオキサン（４ｍＬ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２９３ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（２７．６ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。ジエチルエーテル：石油エーテル１：２から摩砕して、表題化合物を淡茶褐色固体として得た（６１．０ｍｇ、０．２７６ｍｍｏｌ、２７％）。濾液を、マイクロ波照射下１３０℃で３０分間１８－クラウン－６（１５ｍｇ、０．０５６７ｍｍｏｌ）およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（７００μＬ、１．４０ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２Ｍ）を使用する上記条件に再度供した。合わせた濾液および再度供した濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→４０％］を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（９２．６ｍｇ、０．４２０ｍｍｏｌ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.86 (br s, 1H, NH), 8.09 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 3.34-3.21 (m, 1H, CH), 2.25-2.13 (m, 2H, CH_2), 1.92-1.70 (m, 6H, CH_2). LRMS: Calculated for $C_{12}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 220.08 found 221.2 (M+1).

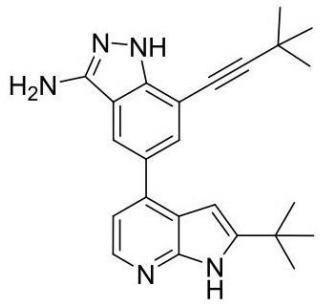
【１１０６】

［実施例２９６］

５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１０７】

【化５５２】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（９３．３ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）、２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン（５２．２ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（１６．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１６３ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤ

ＭＦ：水（４：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（１３．５ｍｇ、１４％）。

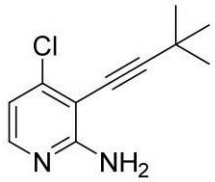
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (br s, 1H, NH), 11.63 (br s, 1H, NH), 8.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 8.13 (s, 1H, Ar-H), 7.54 (s, 1H, Ar-H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (s, 1H, Ar-H), 5.63 (br s, 2H, NH_2), 1.38 (s, 9H, ^{t}Bu), 1.36 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{24}H_{27}N_5$ 385.23 found 386.3 (M+1).

実施例２９６への経路

４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン

【１１０８】

【化５５３】



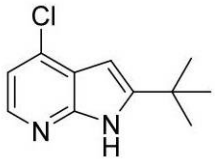
脱気した４－クロロ－３－ヨードピリジン－２－アミン（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（８２．８ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（４４．９ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）のＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド：トリエチルアミン１：１（０．３ｍＭ）中溶液に、３，３－ジメチル－１－ブチン（２９０μＬ、２．３６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、セライト上で濾過し、酢酸エチルおよびブラインで希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物を黄色固体として得た（２４６ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、定量的）。

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.67 (d, J = 5.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.07 (br s, 2H, NH_2), 1.36 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{11}H_{13}{}^{35}ClN_2$ 208.08 found 209.2 (M+1).

２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン

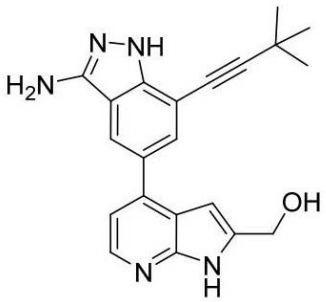
【１１０９】

【化５５４】

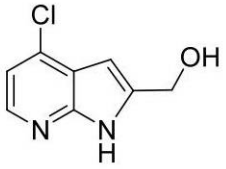


４－クロロ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－２－アミン（２３６ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（２９．９ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）の乾燥トルエン（６５ｍＭ）中溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．２５ｍＬ、２．４９ｍｍｏｌ、テトラヒドロフラン中２Ｍ）を加え、混合物を１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフ

ィー［揮発油：酢酸エチル０→４０％］を行って、表題化合物を淡黄色固体として得た（６５．３ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ、２８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.99 (br s, 1H, NH), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.08 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 6.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H, Ar-H), 1.48 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{11}H_{13}ClN_2$ 208.08 found 209.2 (M+1).
【１１１０】
［実施例２９７］
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール
【１１１１】
【化５５５】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（５６．７２ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（３ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール（２７．７７ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１４８．５７ｍｇ、０．４５６ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（９．９０ｍｇ、０．０１５２ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【１１１２】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（４１ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、７５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.78 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{21}H_{21}N_5O$ requires 359.43 found 360.3 (M+H).
実施例２９７への経路
（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール
【１１１３】
【化５５６】



メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）のテトラヒドロフラン２ｍＬ中溶液に、アルゴン雰囲気下室温でＴＨＦ中水素化アルミニウムリチウム１Ｍ溶液（０．５ｍＬ、５．６８ｍｍｏｌ、４当量）を滴下添加した。得られた反応混合物を７０℃に３時間加熱した。

【１１１４】

次いで反応物を０℃に冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）および水（１０ｍＬ）を順次加え、得られた懸濁液をセライトに通して濾過した。濾液をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層および水性層を分離した。水性層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させて、表題化合物（１２９．６５ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ、５０％）を得、これは次のステップのために十分に純粋であった。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.91 (s, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.36 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 4.6 Hz, 2H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_8H_7ClN_2O$ requires 182.6 found 183.1 (M+H).

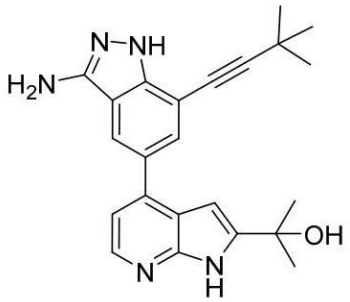
【１１１５】

［実施例２９８］

２－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール

【１１１６】

【化５５７】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（５６．０４ｍｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（３ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール（３２ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１４６．６１ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（９．７７ｍｇ、０．０１５０ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【１１１７】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（３０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、５５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.52 (br. s, 1H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.61 (s, 2H), 5.20 (s, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{23}H_{25}N_5O$ req

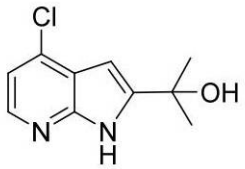
uires 387.49 found 388.3 (M+H).

実施例２９８への経路

２－（４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール

【１１１８】

【化５５８】



メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１当量）のテトラヒドロフラン１．５ｍＬ中溶液に、アルゴン雰囲気下０℃で２．５Ｍメチルマグネシウムブロミドのジエチルエーテル中溶液（１．１４ｍＬ、２．８４ｍｍｏｌ、２当量）を滴下添加した。次いで得られた反応混合物を４０℃で終夜撹拌した。

【１１１９】

反応物を氷冷したNH_4Clの飽和溶液中にゆっくり注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物（２６９．２２ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、９０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 1.54 (s, 6H) ppm. LRMS (ESI +ve): Calculated for $C_{10}H_{11}ClN_2O$ requires 210.6 found 211.2 (M+H).

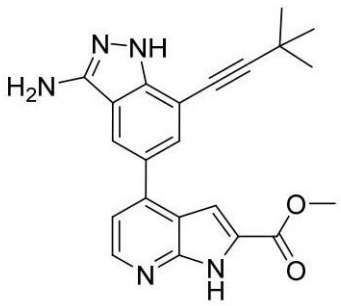
【１１２０】

［実施例２９９］

メチル４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート

【１１２１】

【化５５９】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（３５４．１４ｍｇ、１．０４４ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（５ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下メチル４－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．９４９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（９２７．６１ｍｇ、２．８４７ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（６１．８５ｍｇ

、０．０９４９ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。

【１１２２】

冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を白色固体として得た（７３．５３ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.63 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.69 (br. s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. LRMS: Calculated for $C_{22}H_{21}N_5O_2$requires 387.44 found 388.1 (M+H).

セクション１３　－　イミダゾピリジン

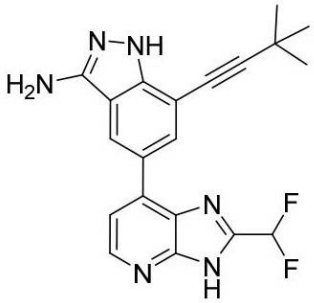
【１１２３】

［実施例３００］

５－（２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１２４】

【化５６０】



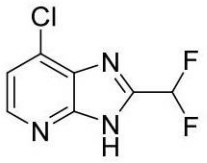
マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１２５ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、７－クロロ－２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（７５．０ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（２４．０ｍｇ、０．０３６８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３６０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を黄色固体として得た（１１．７ｍｇ、８％）。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (br s, 1H, NH), 11.78 (br s, 1H, NH), 8.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 3.79 (p, J = 8.7 Hz, 1H, ^{c}Bu-CH), 2.48 - 2.31 (m, 4H, ^{c}Bu-CH_2), 2.14 - 2.02 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 2.02 - 1.88 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 1.37 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{18}F_2N_6$380.16 found 381.3 (M+1).

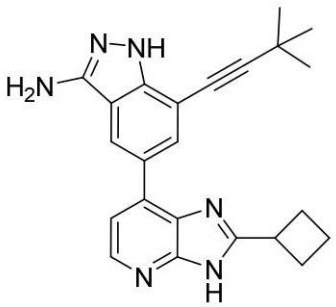
実施例３００への経路

７－クロロ－２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

【１１２５】
【化５６１】



４－クロロピリジン－２，３－ジアミン（１４４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびカルボン酸（７０μＬ、１．１ｍｍｏｌ）のポリリン酸（４ｍＬ）中溶液を、密封したマイクロ波バイアル中１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水および氷で希釈し、ｐＨ７（ＮａＯＨペレット続いて２Ｍ　ＮａＯＨ溶液）に調節した。混合物を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を淡茶褐色固体として得（１６６ｍｇ、８１％）、これを更には精製せずに使用した。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.38 (br s, 1H, NH), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.32 (t, J = 52.9 Hz, 1H, CF_2H). LRMS: Calculated for $C_7H_4{}^{35}ClF_2N_3$ 203.01 found 204.1 (M+1).
【１１２６】
［実施例３０１］
５－（２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１１２７】
【化５６２】



マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（９７．１ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）、７－クロロ－２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（６５．４ｍｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２５．０ｍｇ、０．０３８４ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２８０ｍｇ、０．８５９ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］続いて分取ＨＰＬＣ精製を行って、約１５％の不純物を含む表題化合物を白色固体として得た（５．５ｍｇ、５％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.91 (br s, 1H, NH), 11.78 (br s, 1H, NH), 8.53 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J = 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.25 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (d, J = 5.2 Hz, 1H, Ar-H), 5.58 (br s, 2H, NH_2), 3.79 (p, J = 8.7 Hz, 1H, ^{c}Bu-CH), 2.48 - 2.31 (m, 4H, ^{c}Bu-CH_2), 2.

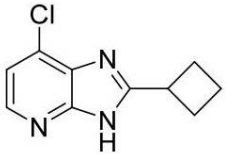
14 - 2.02 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 2.02 - 1.88 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 1.37 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{23}H_{24}N_6$ 384.21 found 385.4 (M+1).

実施例３０１への経路

７－クロロ－２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

【１１２８】

【化５６３】



４－クロロピリジン－２，３－ジアミン（１４４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびカルボン酸（１０５μＬ、１．１ｍｍｏｌ）のポリリン酸（４ｍＬ）中溶液を、密封したマイクロ波バイアル中１３０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水および氷で希釈し、ｐＨ７（ＮａＯＨペレット続いて２Ｍ　ＮａＯＨ溶液）に調節した。表題化合物を真空濾過により集めて、黒色固体とし（２１１ｍｇ、１００％）、これを更には精製せずに使用した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15 (br s, 1H, NH), 8.16 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 3.74 (p, J = 8.6 Hz, 1H, ^{c}Bu-CH), 2.47 - 2.39 (m, 2H, ^{c}Bu-CH_2), 2.38 - 2.30 (m, 2H, ^{c}Bu-CH_2), 2.12 - 2.01 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2), 1.96 - 1.88 (m, 1H, ^{c}Bu-CH_2). LRMS: Calculated for $C_{10}H_{10}{}^{35}ClN_3$ 207.06 found 208.2 (M+1).

【１１２９】

［実施例３０８］

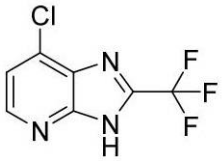
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

実施例３０８への経路

７－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン

【１１３０】

【化５６４】

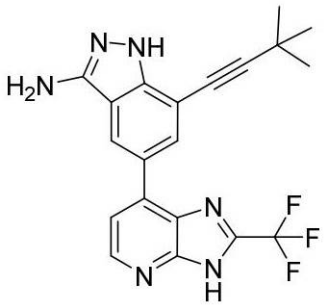


４－クロロピリジン－２，３－ジアミン（１４４ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（８０μＬ、１ｍｍｏｌ）のポリリン酸（４ｍＬ）中溶液を、密封したマイクロ波バイアル中１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、水および氷で希釈し、ｐＨ７（ＮａＯＨペレット続いて２Ｍ　ＮａＯＨ溶液）に調節した。混合物を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮して、表題化合物を淡茶褐色固体として得（１８７ｍｇ、８５％）、これを更には精製せずに使用した。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 15.09 (br s, 1H, NH), 8.50 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H, Ar-H). LRMS: Calculated for $C_7H_3ClF_3N_3$ 221.57 found 222.1 (M+1).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７３７

【１１３１】
【化５６５】

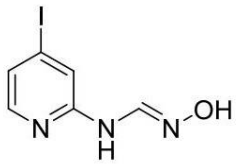


マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１２３ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）、７－クロロ－２－（トリフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン（８０ｍｇ、０．３６１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（３５３ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルにＤＭＦ：水（９：１）を加え、混合物を脱気し、次いで１００℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を塩化リチウム溶液（１０重量／容量％）で５回洗浄し、乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。分取ＨＰＬＣ精製続いて酢酸エチルから再結晶化して、表題化合物を黄色固体として得た（４７ｍｇ、３３％）。

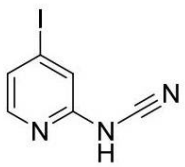
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 14.78 (br s, 1H, NH), 11.90 (br s, 1H, NH), 8.58 (s, 1H, Ar-H), 8.52 (d, J = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 8.32 (s, 1H, Ar-H), 7.66 (d, J = 4.8 Hz, 1H, Ar-H), 5.66 (br s, 2H, NH_2), 1.38 (s, 9H, ^{t}Bu). LRMS: Calculated for $C_{20}H_{17}F_3N_6$ 398.4 found 399.3 (M+1).

【１１３２】
追加の実施例
一般的手順
一般的手順１：鈴木カップリング
マイクロ波バイアルに、アルゴン雰囲気下塩化アリール（１～１．１当量）、アリールＢＰｉｎ（１～１．１当量）、パラジウム触媒［１０ｍｏｌ％］および炭酸セシウム（２～３当量）を加えた。バイアルにジオキサン：水またはＤＭＦ：水（９：１～４：１）を加え、混合物を脱気し、次いでマイクロ波照射下８０℃で１８時間または１２０℃で９０分間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、ＤＭＦを使用する場合、有機相をＬｉＣｌ　１０重量／容量％溶液で５回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。
【１１３３】
一般的手順２：バックワルドカップリング
マイクロ波バイアルに、不活性雰囲気下Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$［２～５ｍｏｌ％］およびＸａｎｔｐｈｏｓ［３～１０ｍｏｌ％］を、続いて乾燥溶媒を加え、これを室温～８０℃で１０分間撹拌して、触媒溶液を得た。別のマイクロ波バイアルに、不活性雰囲気下ハロゲン化アリール（１当量）、アミン（１～１．５当量）および塩基（１～２当量）を、続いて溶媒および触媒溶液を加えた。混合物を脱気し、６０～１１０℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび飽和炭酸ナトリウム溶液で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。
【１１３４】

一般的手順３：テトラヒドロピラン保護
丸底フラスコに、不活性雰囲気下アミン（１当量）およびＰＴＳＡ［１０ｍｏｌ％］を加えた。乾燥ＴＨＦ続いて３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２当量）を加え、反応物を６５℃で１８時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、有機相を分離した。水性相を酢酸エチルで３回抽出し、合わせた有機相を乾燥（硫酸マグネシウム）し、濾過し、真空で濃縮した。
【１１３５】
一般的手順４：ニトロ還元
丸底フラスコに、ニトロ化合物（１当量）およびメタノール中の炭素担持パラジウム（１０％、水含有）［１０ｍｏｌ％］を加えた。フラスコを水素ガスで５分間パージし、次いで室温で５時間撹拌した。混合物を冷却し、真空で濃縮した。
【１１３６】
［実施例３０９］
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド　ＳＵ１７７０
ＳＵ１７７０への経路
Ｎ’－ヒドロキシ－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ホルムイミドアミド
【１１３７】
【化５６６】



Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１．６ｇ、１．８ｍＬ、１３．６４ｍｍｏｌ、３当量）を、４－ヨードピリジン－２－アミン（１ｇ、４．５５ｍｍｏｌ、１当量）の２－プロパノール（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素下２時間還流させた。反応混合物を５０℃に冷却し、ヒドロキシルアミン塩酸塩（０．６ｇ、９．１ｍｍｏｌ、２当量）を加え、反応混合物を窒素下５０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＤＣＭ（２０ｍＬ）とＮａＯＨ水溶液（２Ｎ、５ｍＬ）との混合物中で３０分間撹拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（０．４２ｇ、１．６ｍｍｏｌ、３５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.20 (s, 1H), 9.43 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.3 Hz, 1H).
Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シアナミド
【１１３８】
【化５６７】



ＰＯＣｌ$_3$（０．７ｇ、０．４ｍＬ、４．５６ｍｍｏｌ、１．２当量）を、窒素でパージしながら０℃でＮ’－ヒドロキシ－Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）ホルムイミドアミド（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、１当量）の無水ＤＭＡ（５ｍＬ）中溶液に滴下添加した。反応混合物を窒素下室温で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と

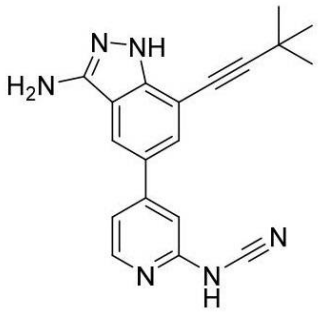
ＮａＯＨ水溶液（１Ｎ、５ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製して、表題化合物を白色固体として得た（０．４７ｇ、１．９ｍｍｏｌ、５０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 4.11 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド　ＳＵ１７７０

【１１３９】

【化５６８】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（６６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－ヨードピリジン－２－イル）シアナミド（４０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１５６ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（１７ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中１０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨを使用して摩砕して、表題生成物を黄色固体として得た（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.82 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.74 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

LCMS: For C19H18N6 requires 330.40 found 331.3 (M+H).

【１１４０】

［実施例３１０］

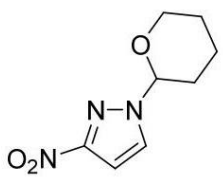
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５９

ＳＵ１７５９への経路

３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

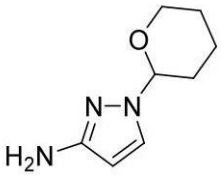
【１１４１】

【化５６９】



３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１１３．１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＰＴＳＡ（１７．２

ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびジヒドロピラン（１８３μＬ、２ｍｍｏｌ）を使用して、一般的手順３に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物（１９７ｍｇ、定量的）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.19 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.57 (dd, J = 9.6, 2.5 Hz, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.71 - 3.63 (m, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 2H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.60 - 1.49 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.16, 132.77, 102.85, 87.63, 66.92, 29.26, 24.31, 21.32.
LCMS $C_3H_2N_3O_2^-$ requires [M-THP]$^-$, 112.02. Observed: [M-THP]$^-$, 122.2.
１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン
【１１４２】
【化５７０】

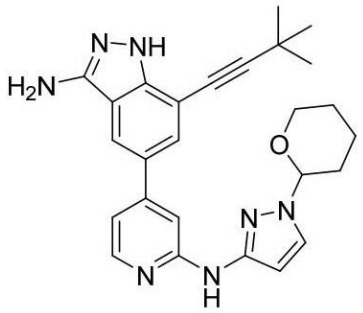


３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９７．２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を使用し一般的手順４に従って表題化合物を得、これを更には精製せずに使用した（１６７ｍｇ、定量的）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.43 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.46 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 10.2, 2.3 Hz, 1H), 4.59 (br s, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.18, 129.39, 93.26, 86.09, 66.55, 29.59, 24.75, 22.36.
４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
【１１４３】
【化５７１】



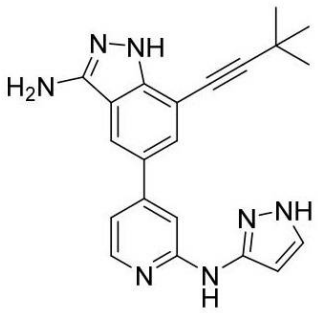
２－ブロモ－４－クロロピリジン（９２５ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（８０４ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（５４．１ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２７８．３ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（１．５６８ｇ、４．８１ｍｍｏｌ）を使用してトルエン中９０℃で１８時間、一般的手順２に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］を行って、表題化合物（３５８ｍｇ、２７％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 5.4, 0.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.28 (dd, J = 10.5, 2.1 Hz, 1H), 3.92

(d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.87 (m, 2H), 1.70 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.48 (m, 2H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.02, 149.23, 149.01, 143.13, 129.31, 114.02, 108.43, 96.54, 86.35, 66.66, 29.62, 24.69, 22.10.
LCMS $C_{13}H_{15}{}^{39}ClN_4O$ requires $[M+H]^+$ 278.09, observed $[M+H]^+$ 279.2.
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１１４４】
【化５７２】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１１８．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（６８．１ｍｇ、０．２４４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Ｃｌ$_2$（２２．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２２８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中ＭＷ照射下１２０℃で６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］を行って、表題化合物（７６．１ｍｇ、７１％）を得た。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 5.3, 0.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.59 (br s, 2H), 5.30 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.66 - 3.56 (m, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 1H), 1.58 - 1.49 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.81, 150.53, 149.70, 148.52, 148.12, 141.37, 129.27, 127.87, 127.32, 119.04, 114.93, 111.84, 106.12, 105.50, 103.20, 96.47, 86.08, 74.43, 66.34, 30.69, 29.49, 27.90, 24.76, 22.00.
LCMS $C_{26}H_{29}N_7O$ requires $[M-THP+H]^+$ 372.19, observed $[M-THP+H]^+$ 372.3.
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５９
【１１４５】

【化５７３】



丸底フラスコに、７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（６６．４ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ：ＤＣＭ　１：１（５ｍＬ）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、得られた沈殿物を真空濾過により集めた。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを行って、表題化合物（２８．５ｍｇ、５３％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.56 (d, J = 0.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 5.3, 0.5 Hz, 1H), 6.30 (br s, 1H), 5.60 (br s, 2H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.00, 150.50, 148.66, 148.07, 141.34, 128.08, 127.45, 119.08, 114.91, 111.80, 105.99, 105.43, 103.30, 74.48, 30.70, 27.91. Three C not observed.

LCMS $C_{21}H_{21}N_7$requires $[M+H]^+$ 372.19, observed $[M+H]^+$ 372.2.

【１１４６】

［実施例３１１］

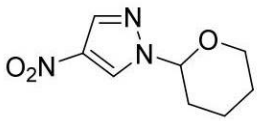
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６０

ＳＵ１７６０への経路

４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【１１４７】

【化５７４】



４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１１３．１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、ＰＴＳＡ（１７．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびジヒドロピラン（１８３μＬ、２ｍｍｏｌ）を使用して、一般的手順３に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→２５％］を行って、表題化合物（１９７ｍｇ、定量的）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 5.50 (dd, J = 9.7, 2.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 2H), 1.73 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.50 (m, 2H).

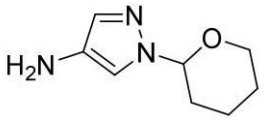
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 135.37, 129.47, 87.47, 66.94, 29.15, 24.31, 21.38. One C not observed.

LCMS $C_3H_2N_3O_2^-$requires $[M-THP]^-$, 112.02. Observed: $[M-THP]^-$, 122.2.

１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン

【１１４８】

【化５７５】



４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１９７．２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（５．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を使用し一般的手順４に従って表題化合物を得、これを更には精製せずに使用した（１６７ｍｇ、定量的）。

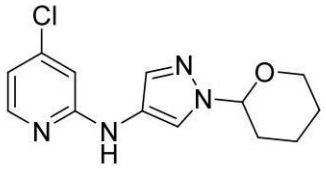
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.10 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.16 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.85 (br s, 2H), 3.60 - 3.50 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 131.30, 129.97, 114.35, 86.71, 66.55, 29.72, 24.69, 22.18.

４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【１１４９】

【化５７６】



２－ブロモ－４－クロロピリジン（３８５ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（３３４ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（９ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（３４．７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を使用してトルエン中６０℃で１８時間、一般的手順２に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→５０％］を行って、表題化合物（４２２ｍｇ、７６％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.06 (s, 1H), 8.11 - 8.07 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.73 - 6.68 (m, 2H), 5.34 (dd, J = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.66 - 3.57 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.55 - 1.47 (m, 2H).

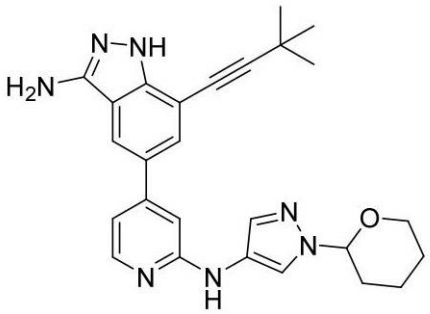
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.58, 149.27, 142.59, 130.74, 123.61, 118.47, 112.96, 108.07, 86.90, 66.71, 29.74, 24.63, 22.06.

LCMS $C_{13}H_{15}{}^{39}ClN_4O$ requires $[M+H]^+$ 278.09, observed $[M+H]^+$ 279.2.

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１５０】

【化５７７】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１１８．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（９７．６ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２２．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２２８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中ＭＷ照射下１２０℃で６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→１００％］を行って、表題化合物（９４．９ｍｇ、６０％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.97 - 6.91 (m, 2H), 5.59 (br s, 2H), 5.35 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 2H), 1.36 (s, 9H).

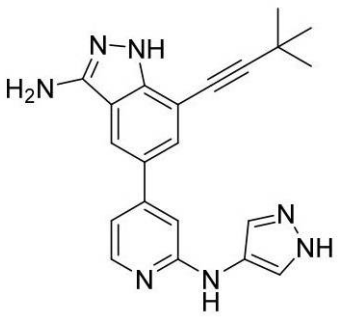
^{13}C NMR not obtained.

LCMS $C_{26}H_{29}N_7O$ requires $[M+H]^+$ 445.24, observed $[M-THP+H]^+$ 456.3.

５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６０

【１１５１】

【化５７８】



丸底フラスコに、７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（８５．２ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ：ＤＣＭ　１：１（５ｍＬ）を加え、混合物を室温で１８時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈し、得られた沈殿物を真空濾過により集めた。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーを行って、表題化合物（３５ｍｇ、５１％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.44 (br s, 1H), 11.80 (br s, 1H), 8.72

(br s, 1H), 8.13 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.75 (br s, 2H), 7.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.94 - 6.90 (m, 2H), 5.60 (br s, 2H), 1.36 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 156.77, 150.48, 148.20, 147.98, 141.31, 127.81, 127.42, 123.52, 118.86, 114.90, 110.64, 105.46, 105.37, 103.21, 74.47, 30.70, 27.90.

【１１５２】

［実施例３１２］

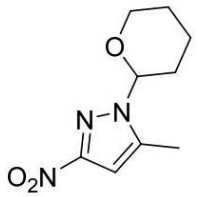
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７４５

ＳＵ１７４５への経路

５－メチル－３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【１１５３】

【化５７９】



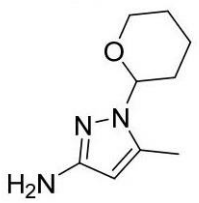
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．３ｇ、１．５ｍＬ、１５．８ｍｍｏｌ、２当量）を、５－メチル－３－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、７．９ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で蒸発させた。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（１．２ｇ、５．７ｍｍｏｌ、７２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 6.89 (s, 1H), 5.59 (dd, J = 9.5, 2.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.86 (m, 1H), 3.69 (dtd, J = 8.9, 6.6, 4.6 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.20 (dddd, J = 13.3, 11.8, 9.4, 4.1 Hz, 1H), 2.01 (dtd, J = 13.3, 4.2, 1.6 Hz, 1H), 1.93 (dt, J = 13.2, 3.5 Hz, 1H), 1.76 - 1.63 (m, 1H), 1.56 (dq, J = 10.2, 5.9, 4.8 Hz, 2H).

５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン

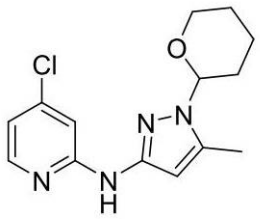
【１１５４】

【化５８０】

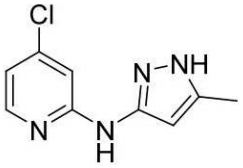


Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．１ｇ、０．０２当量）を、５－メチル－３－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（１ｇ、４．７ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成

物を緑色油状物として得た（０．８ｇ、４．４ｍｍｏｌ、９４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 5.31 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.86 (ddd, J = 11.0, 4.1, 2.1 Hz, 1H), 3.56 (td, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.75 (dq, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.62 (tdd, J = 12.8, 10.4, 4.5 Hz, 1H), 1.48 (p, J = 4.2 Hz, 2H).
４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
【１１５５】
【化５８１】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（６２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（３１９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．６ｇ、８．３ｍｍｏｌ、１．５当量）、５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－アミン（１ｇ、５．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３．６ｇ、１１ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、３１％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.52 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.29 (dd, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.02 (dt, J = 12.8, 4.2 Hz, 1H), 1.87 (dq, J = 13.3, 3.4 Hz, 1H), 1.69 (tq, J = 12.7, 4.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.47 (m, 2H).
４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン
【１１５６】
【化５８２】



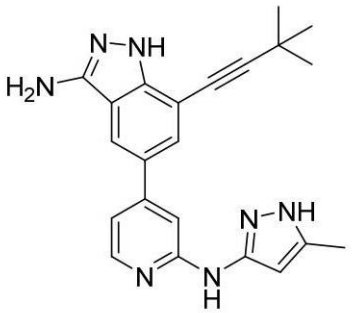
トリフルオロ酢酸（７．５ｇ、５ｍＬ、６５．８ｍｍｏｌ、４０当量）を、０℃で４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。生成した沈殿物を濾過し、水（５ｍＬ）次いでＤＣＭ（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥して、表題生成物を白色固体として得た（３００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、８５％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.07 (d, J = 5.

5 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.77 (dd, J = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.20 (s, 3H).

７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７４５

【１１５７】

【化５８３】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、４－クロロ－Ｎ－（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．３１ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、２．９４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中５％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（２６０ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、４６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.49 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).

LCMS: For $C_{22}H_{23}N_7$ requires 385.48 found 386.3 (M+H).

【１１５８】

［実施例３１３］

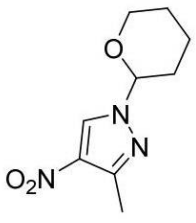
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５０

ＳＵ１７５０への経路

３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール

【１１５９】

【化５８４】



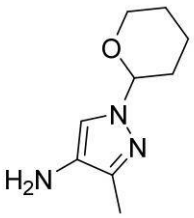
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．０ｇ、２．２ｍＬ、２３．６ｍｍｏｌ、２当量）を、３－メチル－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１．５ｇ、１１．８ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２２５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（２．４ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、９６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 5.42 (dd, J = 9.9, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.5, 8.6, 6.7 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.66 (dtd, J = 15.3, 11.4, 11.0, 6.5 Hz, 1H), 1.55 (q, J = 3.7 Hz, 2H).

３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン

【１１６０】

【化５８５】



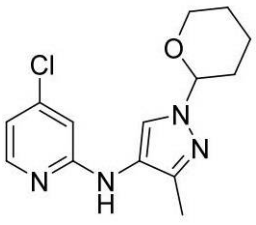
Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．２４ｇ、０．０２当量）を、３－メチル－４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（２．４ｇ、１１．３６ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を黄色固体として得た（１．８ｇ、９．９ｍｍｏｌ、８７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.05 (s, 1H), 5.08 (dd, J = 10.1, 2.5 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.63 - 3.50 (m, 1H), 2.12 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.79 (dt, J = 12.7, 3.2 Hz, 1H), 1.62 (dq, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 1.49 (dd, J = 7.5, 3.8 Hz, 1H).

４－クロロ－Ｎ－（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン

【１１６１】

【化５８６】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（９７ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（４９８ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（３ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．３ｇ、６．８８ｍｍｏｌ、０．８当量）、３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（１．５６ｇ、８．６ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（２．８ｇ、８．６ｍｍｏｌ、１当量

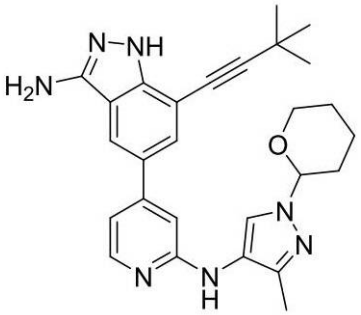
）のトルエン（６ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を９０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（４００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、２０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.39 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 5.25 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.98 - 3.85 (m, 1H), 3.60 (ddd, J = 11.5, 8.2, 5.9 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.06 (tdd, J = 12.6, 10.1, 4.0 Hz, 1H), 1.94 (dtd, J = 9.5, 3.9, 2.0 Hz, 1H), 1.87 (dt, J = 12.8, 3.2 Hz, 1H), 1.65 (dtdd, J = 16.2, 12.4, 9.2, 3.8 Hz, 1H), 1.58 - 1.48 (m, 2H).

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１６２】

【化５８７】



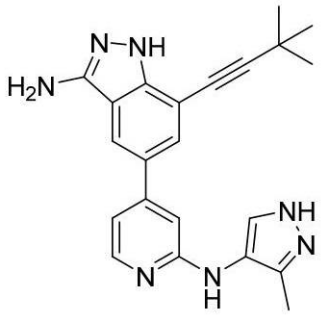
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３８ｇ、１．１ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．２７ｇ、０．９２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．６ｇ、１．８４ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１５０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（３００ｍｇ、６４ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 3H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.27 (dd, J = 10.2, 2.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.67 - 3.56 (m, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.86 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 1H), 1.53 (td, J = 8.6, 7.2, 3.9 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５０

【１１６３】

【化５８８】



トリフルオロ酢酸（２．９ｇ、２ｍＬ、２５．６ｍｍｏｌ、４０当量）を、０℃で７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３ｇ、０．６４ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、４０％）。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.90 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). LC-MS: For $C_{22}H_{23}N_7$ requires 385.48 found 386.4 (M+H).

【１１６４】

［実施例３１４］

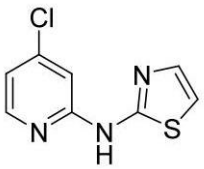
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン　ＳＵ１７６２

ＳＵ１７６２への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン

【１１６５】

【化５８９】



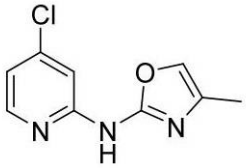
酢酸パラジウム（ＩＩ）（５６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（２８９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．４ｇ、７．５ｍｍｏｌ、１．５当量）、チアゾール－２－アミン（０．５ｇ、４．９９ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３ｇ、１０ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（２ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。粗製の残渣をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中で３０分間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨ（２×３ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（３１５ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、３０％）。

^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.40 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.6 Hz, 1H

), 7.02 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H).
LCMS: For $C_8H_6ClN_3S$ requires 211.67 found 212.3 (M+H).
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン　ＳＵ１７６２
【１１６６】
【化５９０】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（３０９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン（１６０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．５ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（水中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（２３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.87 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.4, 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).
LCMS: For $C_{21}H_{20}N_6S$ requires 388.49 found 389.2 (M+H).
【１１６７】
［実施例３１５］
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン　ＳＵ１７４６
ＳＵ１７４６への経路
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン
【１１６８】
【化５９１】



２－ブロモ－４－クロロピリジン（１９２．４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、４－メチルオキサゾール－２－アミン（９８．１ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１１．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（５７．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）およびCs_2

CO_3（６５１．６ｍｇ、２ｍｍｏｌ）を使用してトルエン中１１０℃で１８時間、一般的手順２に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル０→３０％］を行って、表題化合物（６３．６ｍｇ、３０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (br s, 1H), 8.22 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.42 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 5.4, 1.3 Hz, 1H), 2.07 (d, J = 0.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.87, 153.44, 149.48, 144.05, 135.08, 128.74, 116.92, 109.47, 11.72.

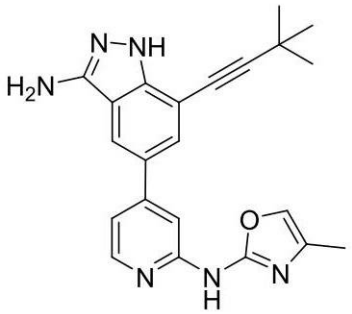
LCMS $C_9H_8{}^{35}ClN_3O$ requires $[M+H]^+$, 209.04. Observed: $[M+H]^+$, 210.2.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン

ＳＵ１７４６

【１１６９】

【化５９２】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１１８．７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン（７３．４ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｔｂｐｆ）Cl_2（２２．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２２８．１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中１２０℃で２．５時間、一般的手順１に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→２０％］を行って、表題化合物（５５．８ｍｇ、４１％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.84 (br s, 1H), 10.59 (br s, 1H), 8.32 - 8.22 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.24 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.62 (br s, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 155.56, 153.14, 150.55, 149.50, 148.37, 141.35, 135.04, 128.47, 127.73, 127.58, 119.32, 114.94, 114.70, 107.01, 105.57, 103.36, 74.46, 30.67, 27.90, 11.77.

LCMS $C_{22}H_{22}N_6O$ requires $[M+H]^+$, 386.19. Observed: $[M+H]^+$, 387.3.

【１１７０】

［実施例３１６］

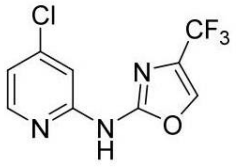
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン　ＳＵ１７５３

ＳＵ１７５３への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン

【１１７１】

【化５９３】



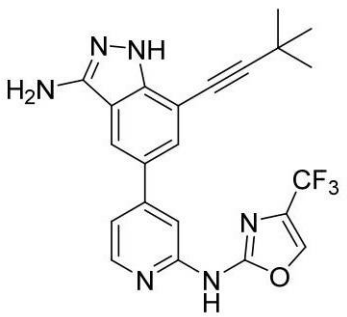
酢酸パラジウム（ＩＩ）（３７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１９１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（９４０ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン（０．５ｇ、３．３ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（２ｇ、６．６ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（２×２０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（３００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、３４％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.55 (s, 1H), 8.51 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 5.4, 1.8 Hz, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 162.92, 157.08, 153.15, 149.98, 144.77,134.84, 130.01, 129.70, 122.35, 118.32, 110.59.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン　ＳＵ１７５３

【１１７２】

【化５９４】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（３０９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン（２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．５ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１２４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中７０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（水中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、４５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.89 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.51 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 1.37 (s, 9H).

【１１７３】

［実施例３１７］

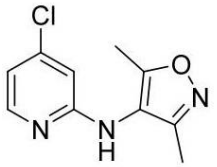
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン　ＳＵ１７６４

ＳＵ１７６４への経路

Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン

【１１７４】

【化５９５】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（２０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（１５４．５０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、０．１５当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、アルゴン雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、アルゴン雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（５１３．８１ｍｇ、２．７ｍｍｏｌ、１．５当量）、３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン（２００ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（１，１６０ｇ、３．５６ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を６０℃で１８時間撹拌した。

【１１７５】

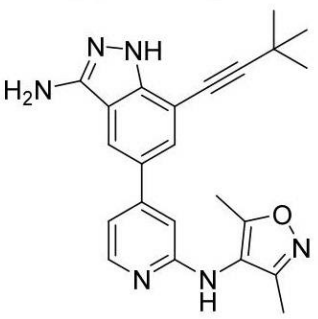
次いで反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を固体として得た（２５９ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、６５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J = 5.5, 1.8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.04 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 62.8, 158.5, 158.3, 149.4, 143.3, 115.9, 113.7, 107.1, 10.6, 9.6 ppm.

Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン　ＳＵ１７６４

【１１７６】

【化５９６】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１８３．２０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン（１００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２９３．２４ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（４５．６２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。次いで反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２×１０ｍＬ）およびブライン（１×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。

【１１７７】

粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％から９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題生成物を固体として得た（１３１．５６ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、７３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.79 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 2H), 7.49 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.60 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm.

LCMS (ESI +ve): Calculated for $C_{23}H_{24}N_6O$ requires 400.49 found 401.3 (M+H).

【１１７８】

［実施例３１８］

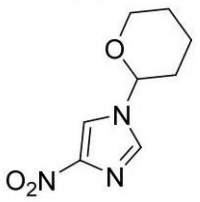
５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６９

ＳＵ１７６９への経路

４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール

【１１７９】

【化５９７】

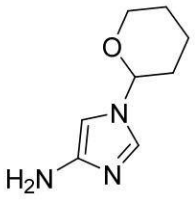


３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１．８５ｇ、２．０ｍＬ、２２．１ｍｍｏｌ、２．５当量）を、４－ニトロ－１Ｈ－イミダゾール（１ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１５０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＭＳＯ（１ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（１．７ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１００％）。

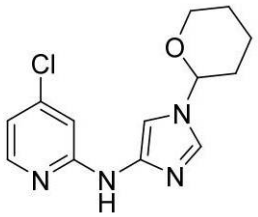
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.50 - 5.44 (m, 1H), 3.97 (dtd, J = 11.7, 3.7, 2.0 Hz, 1H), 3.64 (ddd, J = 11.6, 7.5, 5.2 Hz, 1H), 1.98 (ddd, J = 10.8, 8.7, 4.1 Hz, 2H), 1.89 (dtd, J = 13.4, 3.9, 1.9 Hz, 1H), 1.70 - 1.58 (m, 1H), 1.54 (ddt, J = 9.1, 6.0, 3.9 Hz, 2H).

１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン

【１１８０】
【化５９８】

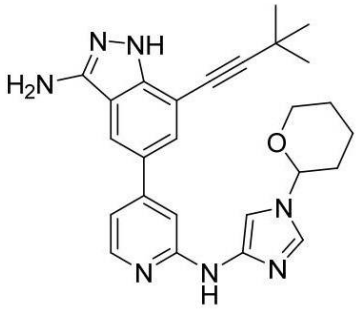


Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．２ｇ、０．０２当量）を、４－ニトロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール（１．７ｇ、８．８５ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で６時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を茶褐色油状物として得た（１．３ｇ、７．７８ｍｍｏｌ、８８％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 7.4, 5.1 Hz, 1H), 3.91 (dp, J = 11.4, 2.4 Hz, 1H), 3.56 (ddd, J = 14.1, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.69 - 1.54 (m, 1H), 1.50 (tp, J = 8.3, 4.8, 4.1 Hz, 2H).
４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン
【１１８１】
【化５９９】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（４７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（２４３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（０．８ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１当量）、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－アミン（０．７ｇ、４．２ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（２ｇ、６．３ｍｍｏｌ、１．５当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．４ｍｍｏｌ、３４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.12 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.72 (dd, J = 5.5, 1.9 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 3.96 (ddd, J = 12.2, 4.4, 2.4 Hz, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 1.92 (ddt, J = 11.5, 7.7, 3.8 Hz, 3H), 1.65 (tt, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 1.55 (ddt, J = 12.0, 8.1, 3.6 Hz, 2H).
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
【１１８２】

【化６００】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．４４ｇ、１．３ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリジン－２－アミン（０．３ｇ、１．１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．７ｇ、２．２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１７９ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を氷冷水（１５ｍＬ）上に注ぎ入れ、濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の固体をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ（水中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（１００ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、２０％）。

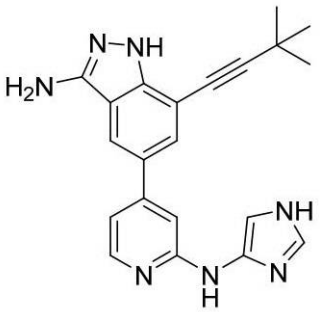
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.80 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.29 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 1H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.66 (td, J = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

LC-MS: For $C_{26}H_{29}N_7O$ requires 455.57 found 456.3 (M+H).

５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６９

【１１８３】

【化６０１】



塩酸（２Ｎ、２．２ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ、１０当量）を、７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（ＳＵ１７６８、０．１ｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を還流状態下２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、炭酸ナトリウムの飽和溶液（１０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と水

（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をＨＰＬＣ（水中６０％ＭｅＣＮ）に通して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、７０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.79 (s, 1H), 11.68 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 5.5, 1.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 1.38 (s, 9H). LCMS: For $C_{21}H_{21}N_7$ requires 371.45 found 372.3 (M+H).

【１１８４】

［実施例３１９］

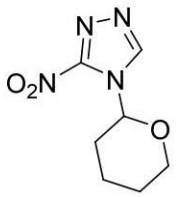
５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５１

ＳＵ１７５１への経路

３－ニトロ－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール

【１１８５】

【化６０２】



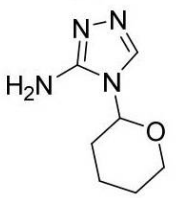
３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．２ｇ、２．５ｍＬ、２６．３ｍｍｏｌ、２当量）を、３－ニトロ－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（１．５ｇ、１３．１５ｍｍｏｌ、１当量）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２５０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水ＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃で３時間撹拌した。有機溶媒を減圧下で濃縮した。粗製の混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中６０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色油状物として得た（２．６ｇ、１３．１２ｍｍｏｌ、１００％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.08 (s, 1H), 5.75 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 11.4, 8.5, 4.7 Hz, 1H), 2.08 (ddd, J = 10.1, 8.6, 4.3 Hz, 2H), 1.94 (dt, J = 13.6, 4.6 Hz, 1H), 1.70 (ddq, J = 19.4, 9.9, 5.1 Hz, 1H), 1.64 - 1.51 (m, 2H).

４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン

【１１８６】

【化６０３】

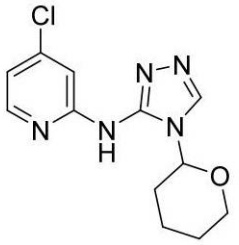


Ｐｄ／Ｃ　１０％（０．２７ｇ、０．０２当量）を、３－ニトロ－４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール（２．５ｇ、１２．６ｍ

ｍｏｌ、１当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物をH_2ガス下室温で４時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドに通して濾過し、減圧下で蒸発させて、表題生成物を黄色固体として得た（２ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、９４％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.13 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (dd, J = 9.9, 2.6 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.9, 3.7 Hz, 1H), 3.57 (ddd, J = 11.3, 8.9, 4.7 Hz, 1H), 2.00 (dtd, J = 12.9, 9.8, 9.2, 4.9 Hz, 1H), 1.88 (ddt, J = 28.2, 12.9, 3.8 Hz, 2H), 1.60 (td, J = 10.4, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 1.51 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H).
４－クロロ－Ｎ－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン

【１１８７】

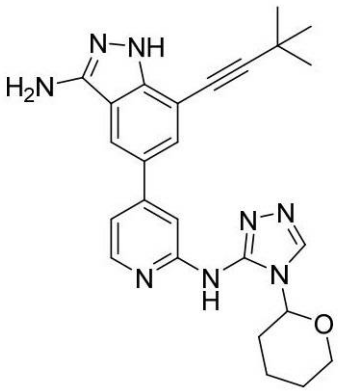
【化６０４】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（３４４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（２ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（１．７ｇ、８．９ｍｍｏｌ、１．５当量）、４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－アミン（１ｇ、６．０ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（３．９ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、２当量）のトルエン（５ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を１１０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（０．６５ｇ、２．３ｍｍｏｌ、３９％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.10 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.18 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 5.4, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (dd, J = 9.8, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.66 (ddd, J = 13.7, 7.1, 5.0 Hz, 1H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.96 (dp, J = 11.3, 3.9 Hz, 2H), 1.68 (dtd, J = 12.7, 9.1, 8.7, 5.8 Hz, 1H), 1.55 (dq, J = 9.7, 5.4, 4.5 Hz, 2H).
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１１８８】

【化６０５】

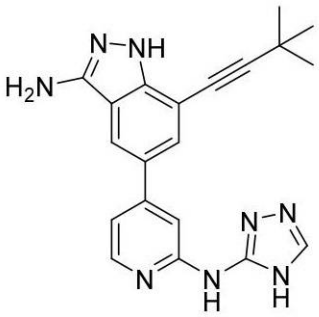


７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．１５ｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－２－アミン（０．１ｇ、０．３６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．２４ｇ、０．７２ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（５９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を更には精製せずに次のステップに使用した（０．３ｇ）。

５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７５１

【１１８９】

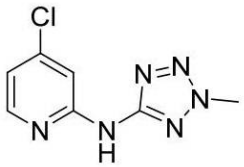
【化６０６】



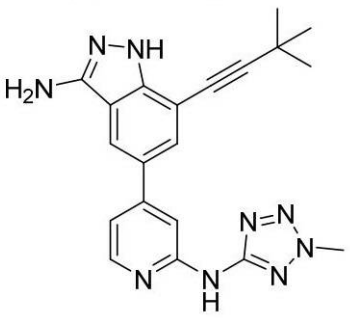
トリフルオロ酢酸（３ｇ、２ｍＬ、２６．３ｍｍｏｌ、４０当量）を、０℃で７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（４－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（０．３ｇ、０．６６ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）中溶液に加えた。反応混合物を室温で５時間撹拌した。反応物を$NaHCO_3$の飽和溶液（５ｍＬ）でクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、３％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 13.14 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.13 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz,

1H), 7.26 (d, J = 39.9 Hz, 2H), 5.63 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).
LCMS: For $C_{20}H_{20}N_8$requires 372.44 found 372.9 (M+H).
【１１９０】
［実施例３２０］
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６６
ＳＵ１７６６への経路
４－クロロ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン
【１１９１】
【化６０７】



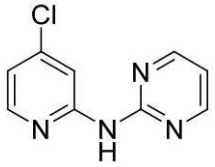
酢酸パラジウム（ＩＩ）（１１３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（５８４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（２．３ｇ、１２．１２ｍｍｏｌ、１．５当量）、２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－アミン（１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（５ｇ、１５．２ｍｍｏｌ、１．５当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。得られた沈殿物を濾過し、水（３×１０ｍＬ）および石油エーテル（３×１０ｍＬ）で洗浄し、真空乾固して、表題生成物を茶褐色固体として得、更には精製せずに次のステップに使用した。
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６６
【１１９２】
【化６０８】



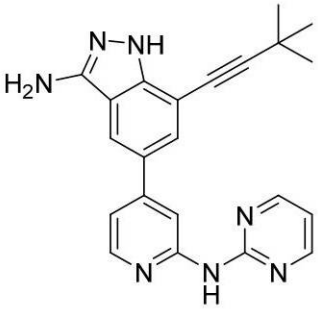
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（７７０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－クロロ－Ｎ－（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）ピリジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（３００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、セライトに通して濾過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィ

ー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（５×３ｍＬ）を使用して摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（２２０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ、３０％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.93 - 7.89 (m, 1H), 7.55 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.32 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ 163.10, 154.67, 151.05, 150.00, 148.97, 141.88, 128.13, 128.03, 119.76, 115.44, 114.73, 106.91, 106.06, 103.91, 74.90, 31.18, 28.41.
LCMS: For $C_{20}H_{21}N_9$ requires 387.45 found 388.3 (M+H).

【１１９３】
［実施例３２１］
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６７
ＳＵ１７６７への経路
Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミン
【１１９４】
【化６０９】



酢酸パラジウム（ＩＩ）（１１８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．０５当量）およびｘａｎｔｐｈｏｓ（６０８ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、０．１当量）の無水トルエン（１ｍＬ）中混合物を、窒素雰囲気下１５分間撹拌した。得られた混合物を、窒素雰囲気下２－ブロモ－４－クロロピリジン（２．４ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、ピリミジン－２－アミン（１ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（５ｇ、１５．８ｍｍｏｌ、１．５当量）のトルエン（４ｍＬ）中混合物に加えた。反応混合物を８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（３×１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中３０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．９ｇ、４．２ｍｍｏｌ、４０％）。
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６７
【１１９５】
【化６１０】



７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン

（７７０ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）ピリミジン－２－アミン（４００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１ｇ、３．８ｍｍｏｌ、２当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（３００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、マイクロ波中１２０℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、氷冷水（１０ｍＬ）上に注ぎ入れ、濾過し、水（２×５ｍＬ）で洗浄し、乾燥した。粗製の沈殿物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中９０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製（水中６０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を白色固体として得た（２９０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ、４０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.84 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 5.65 (s, 2H), 1.38 (s, 9H).

LCMS: For $C_{22}H_{21}N_7$ requires 383.46 found 384.3 (M+H).

【１１９６】

［実施例３２２］

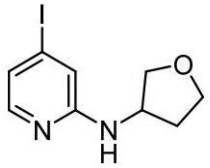
７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７６３

ＳＵ１７６３への経路

４－ヨード－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン

【１１９７】

【化６１１】



密封した１０ｍＬのマイクロ波バイアル中、２－フルオロ－４－ヨードピリジン（２００ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、１当量）をＤＭＳＯ（３ｍＬ）に溶解した。次いでテトラヒドロフラン－３－アミン（９３．２２ｍｇ、０．０９２ｍＬ、１．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）およびトリエチルアミン（１３４．５８ｍｇ、０．１８５ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、得られた反応混合物をマイクロ波照射下１００℃で４時間加熱した。

【１１９８】

次いで反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中２０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題生成物（１９４ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ、７５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.89 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 3.81 (dt, J = 14.7, 6.8 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 3.48 (dd, J = 8.8, 3.7 Hz, 1H), 2.14 (td, J = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 1.74 (dt, J = 12.3, 5.5 Hz, 1H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 158.8, 148.3, 120.0, 116.9, 105.7, 72.8, 66.3, 51.1, 32.4 ppm.

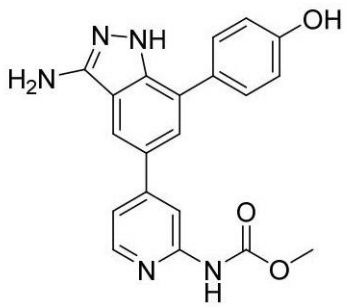
LCMS (ESI +ve): Calculated for $C_9H_{11}IN_2O$ requires 290.10 found 291.1 (M+H).

７－（３，３－ジメチルブター１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ

１７６３
【１１９９】
【化６１２】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（１４２．４８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１．１当量）の脱気したジオキサン／水の９：１溶液（８ｍＬ）中溶液に、アルゴン雰囲気下４－ヨード－Ｎ－（テトラヒドロフラン－３－イル）ピリジン－２－アミン（１１０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（３７１．４３ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、３当量）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウムクロリド（２６．６７ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で終夜撹拌した。
【１２００】
冷却した反応物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、水（１０ｍＬ）およびブライン（２×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮し、粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０％から１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、続いてＨＰＬＣ精製を行って、表題化合物を固体として得た（１０３ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、７２％）。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.81 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.70 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.82 (m, 2H), 3.73 (dd, J = 13.9, 7.9 Hz, 1H), 3.53 (dd, J = 8.7, 3.8 Hz, 1H), 2.18 (dd, J = 12.6, 7.3 Hz, 1H), 1.81 (dt, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H) ppm.
LCMS (ESI +ve): Calculated for $C_{22}H_{25}N_5O$ requires 375.48 found 376.3 (M+H).
【１２０１】
［実施例３２３］
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７４４
【化６１３】



【１２０２】
メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－

２－イル）カルバメート（１．１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１当量）、（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．６１ｇ、４．４４ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（２．９ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、３当量）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）（３２２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（８ｍＬ）および水（２ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を冷水（１０ｍＬ）上に注ぎ入れた。生成した沈殿物を濾過し、水（５ｍＬ）で洗浄し、乾燥し、カラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中２０％ＭｅＯＨ）を使用して精製し、続いてＭｅＯＨ（×１）およびＥｔ$_2$Ｏ（×２）で摩砕して、表題生成物を白色固体として得た（０．４ｇ、１．１ｍｍｏｌ、３７％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.63 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

LCMS: For $C_{20}H_{17}N_5O_3$requires 375.39 found 376.3 (M+H).

【１２０３】

［実施例３２４］

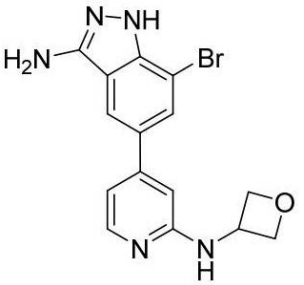
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール　ＳＵ１７４９

ＳＵ１７４９への経路

７－ブロモ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン

【１２０４】

【化６１４】



７－ブロモ－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－インダゾール－３－アミン（６７．６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、４－ヨード－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリジン－２－アミン（５５．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、$Pd_2Cl_2(PPh_3)_2$（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．２ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１８時間、一般的手順１に従った。ＤＣＭから摩砕して、表題化合物（２９．０ｍｇ、４０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.94 (br s, 1H), 8.12 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (br d, J = 6.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.66 (br s, 2H), 5.00 - 4.90 (m, 1H), 4.83 (app. t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.47 (app. t, J = 6.4 Hz, 2H).

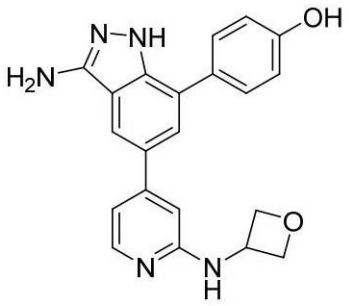
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 158.36, 150.70, 148.24, 147.62, 140.07, 129.22, 127.03, 118.28, 116.04, 110.55, 104.91, 102.67, 77.95, 46.02.

LCMS $C_{15}H_{14}{}^{79}BrN_5O$ requires $[M+H]^+$, 359.04. Observed: $[M+H]^+$, 360.1.

４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール　ＳＵ１７４９

【１２０５】

【化６１５】



７－ブロモ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（１０２ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）、（４－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（７８．１ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（２０．７ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２７６．８ｍｇ、０．８４９ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１時間、一般的手順１に従った。フラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→５０％］続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー［水：アセトニトリル０→５０％］を行って、表題化合物（３２．０ｍｇ、３０％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.65 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.76 (br s, 1H), 6.46 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.55 (br s, 2H), 4.26 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 1H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 157.62, 156.96, 150.35, 150.25, 139.42, 135.64, 129.12, 127.66, 127.22, 124.12, 123.07, 117.36, 115.84, 115.52, 106.57, 104.04, 64.01, 51.63.

LCMS $C_{21}H_{19}N_5O_2$ requires $[M+H]^+$, 373.15. Observed: $[M+H]^+$, 374.3.

【１２０６】

［実施例３２５］

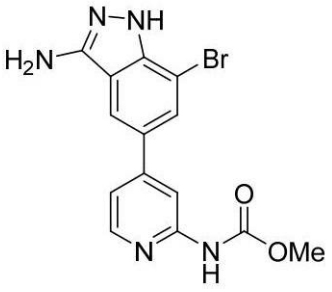
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５５

ＳＵ１７５５への経路

メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

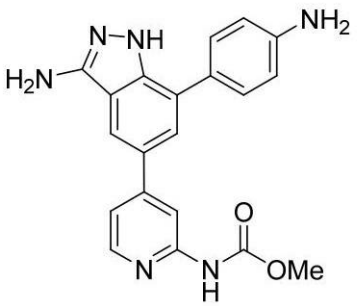
【１２０７】

【化６１６】



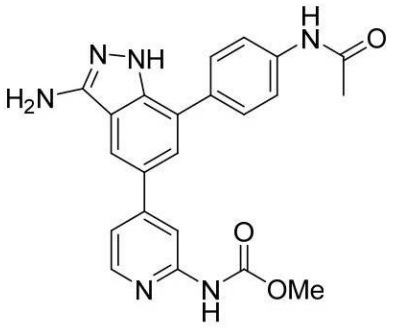
７－ブロモ－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン（５０７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、メチル（４－ヨードピリジン－２－イル）カルバメート（４１７ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、Pd_2Cl_2（PPh_3）$_2$（１０５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１．４６６ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中７０℃で１８時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカ上でのフラッシュカラムクロマトグラフィー［ＤＣＭ：Ｍ

ｅＯＨ　０→１００％］を行って、表題化合物（２０２ｍｇ、３７％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (br s, 1H), 10.23 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 5.3, 1.1 Hz, 1H), 5.71 (br s, 2H), 3.71 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ Compound previously characterised.
LCMS $C_{14}H_{12}{}^{79}BrN_5O_2$ requires [M+H]$^+$, 361.02. Observed: [M+H]$^+$, 362.0.
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５５
【１２０８】
【化６１７】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（７４．７ｍｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（６７．７ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dppf)Cl_2$（１４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→１００％］を行い、続いて逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー［水：アセトニトリル０→５０％］を行って、表題化合物（４８．４ｍｇ、６２％）を得た。
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 10.17 (br s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 3H), 6.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.52 (br s, 2H), 5.30 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.19, 152.88, 150.29, 148.59, 148.23, 139.32, 128.58, 128.05, 124.94, 124.52, 122.83, 116.72, 116.38, 115.68, 114.20, 109.08, 51.82. One C not observed.
LCMS $C_{20}H_{18}N_6O_2$ requires [M+H]$^+$, 374.15. Observed: [M+H]$^+$, 375.1.
【１２０９】
［実施例３２６］
メチル（４－（７－（４－アセトアミドフェニル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５６
【１２１０】

【化６１８】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（７２．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Ｎ－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）アセトアミド（７８．３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー［水：メタノール５→３０％］を行い、続いてメタノールから摩砕して、表題化合物（１３．０ｍｇ、１６％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 10.19 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.60 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 168.42, 154.21, 152.92, 150.44, 150.04, 148.29, 139.19, 138.98, 131.88, 128.31, 128.07, 123.95, 123.76, 119.34, 118.03, 116.44, 109.13, 51.84, 24.07. One C not observed.

LCMS $C_{22}H_{20}N_6O_3$ requires $[M+H]^+$, 416.16. Observed: $[M+H]^+$, 417.2.

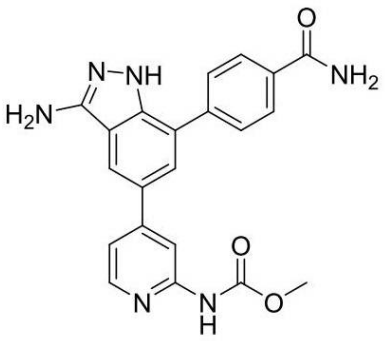
【１２１１】

［実施例３２７］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５２

【１２１２】

【化６１９】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．１５ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）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）（４４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し

、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、５％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.31 (s, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H).

【１２１３】

［実施例３２８］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５７

【１２１４】

【化６２０】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（７２．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）モルホリン（９０．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（１４．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１９５．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→１００％］を行って、表題化合物（４７．０ｍｇ、３４％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 10.20 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.61 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65 - 3.58 (m, 4H), 2.46 - 2.38 (m, 4H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.19, 152.92, 150.40, 149.94, 148.28, 139.27, 137.43, 136.07, 129.52, 127.99, 127.82, 124.24, 123.86, 118.33, 116.37, 115.89, 109.07, 66.23, 62.17, 53.22, 51.82.

LCMS $C_{25}H_{26}N_6O_3$ requires $[M+H]^+$, 458.21. Observed: $[M+H]^+$, 459.2.

【１２１５】

［実施例３２９］

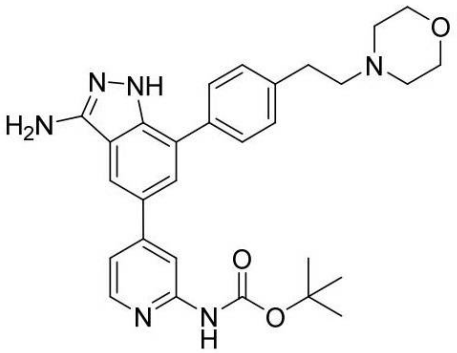
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７７２

ＳＵ１７７２への経路

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート

【１２１６】

【化６２１】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（１２１．３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェネチル）モルホリン（１４２．８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dppf)Cl_2$（２１．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（２９３．２ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中９０℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：酢酸エチル：メタノール０→１００％→８０％］を行って、表題化合物（９０．４ｍｇ、５９％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (app. s, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.61 (br s, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 4H), 2.86 - 2.78 (m, 2H), 2.62 - 2.54 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (s, 4H), 1.49 (s, 9H).

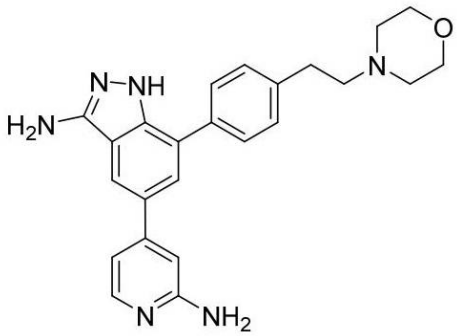
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 153.10, 152.82, 150.40, 149.93, 148.21, 140.00, 139.20, 135.00, 129.27, 128.19, 127.87, 124.23, 123.91, 118.17, 116.21, 115.90, 109.16, 79.58, 66.19, 59.95, 53.27, 32.08, 28.06.

LCMS $C_{29}H_{34}N_6O_3$ requires $[M+H]^+$, 514.63. Observed: $[M+H]^+$, 515.3.

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン　ＳＵ１７７２

【１２１７】

【化６２２】



ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（３５ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（３ｍＬ）中懸濁液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。過剰の飽和炭酸ナトリウム溶液を加え、混合物を室温で３０分間撹拌した。混合物をＤＣＭおよび水で希釈し、有機相を分離した。水性層をＤＣＭで３回抽出し、合わせた有機層を廃棄した。水性層中の沈殿物を真空濾過により集めて、表題化合物（１０．０ｍｇ、３５％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11.62 (br s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d,

J = 5.1 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.88 (br s, 2H), 5.53 (br s, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 4H), 2.85 - 2.78 (m, 2H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.46 (app. br s, 4H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 160.42, 150.28, 148.81, 148.25, 139.94, 139.09, 135.14, 129.26, 128.73, 127.81, 124.08, 123.66, 117.59, 115.85, 110.12, 104.69, 66.21, 59.98, 53.29, 32.09.
LCMS $C_{24}H_{26}N_6O$ requires $[M+H]^+$, 414.51. Observed: $[M+H]^+$, 415.3.

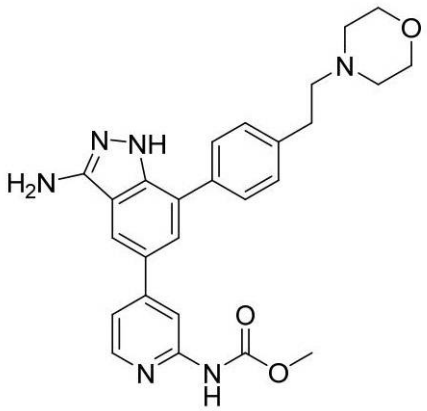
【１２１８】

［実施例３３０］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７７３

【１２１９】

【化６２３】



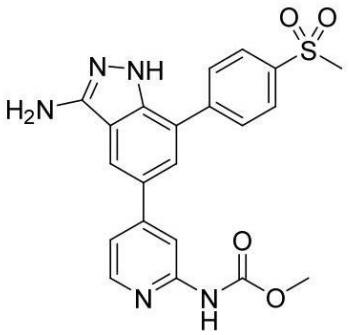
アルゴンでフラッシュした密封管中、メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）、４－（４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェネチル）モルホリン（０．４８ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１．１当量）、Ｐｄ－ＤＰＰＦ（０．０５１ｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、５ｍｏｌ％）および炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、３．０当量）を使用して、脱気したてのジオキサン：水の混合物（９：１、１０ｍＬ）中で、一般的手順１に従い、得られた混合物を８０℃で１８時間撹拌した。次いで反応物を冷却し、酢酸エチルと水との間で分配した。水性層を抽出（３×２０ｍＬ）し、合わせた有機層を減圧下で濃縮し、次いで水中０から７０％アセトニトリルの濃度勾配で溶出する自動逆相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、標的生成物を薄茶褐色固体として得た（０．０４２ｇ、６％）。
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.71 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.61 (t, J = 4.6 Hz, 4H), 2.82 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 4H).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 154.2, 152.9, 149.9, 148.3, 140.0, 135.0, 129.3, 128.0, 127.8, 124.2, 116.3, 109.1, 66.2, 59.9, 53.2, 51.8, 32.1.
LCMS (ESI+, m/z) expected for Chemical Formula: $C_{26}H_{28}N_6O_3$ is 472.5 found 473.3 (M+H), 471.3 (M-H)

【１２２０】

［実施例３３１］

メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５８

【１２２１】
【化６２４】

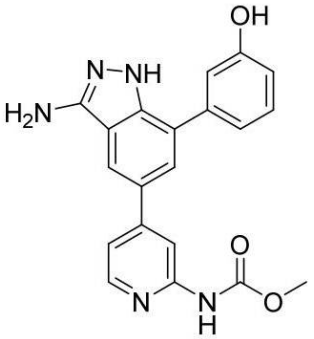


メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．１５ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１当量）、（４－（メチルスルホニル）フェニル）ボロン酸（０．１２ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（７４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中３０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、６％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.88 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.06 (q, J = 8.2 Hz, 4H), 7.73 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). .

LCMS: For $C_{21}H_{19}N_5O_4S$ requires 437.47 found 438.1 (M+H).

【１２２２】
［実施例３３２］
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７４８
【１２２３】
【化６２５】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１当量）、（３－ヒドロキシフェニル）ボロン酸（０．２９ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．１４ｍｍｏｌ、３当量）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）（１５２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で２時間撹

拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を使用して精製して、表題生成物を白色固体として得た（５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、１０％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.66 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 5.3, 1.7 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 1H), 6.91 - 6.85 (m, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

LC-MS: For $C_{20}H_{17}N_5O_3$requires 375.39 found 376.3 (M+H).

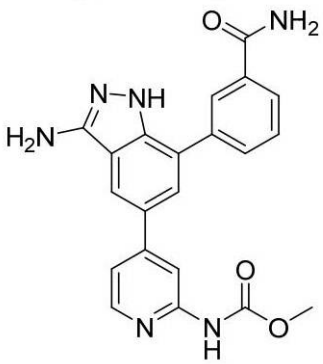
【１２２４】

［実施例３３３］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７５４

【１２２５】

【化６２６】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（０．１５ｇ、０．４ｍｍｏｌ、１当量）、３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド（０．１５ｇ、０．６ｍｍｏｌ、１．５当量）、炭酸セシウム（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、３当量）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）（７４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ、０．２５当量）のジオキサン（２ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下８０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（２ｍＬ）との間で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、蒸発させた。粗製の残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（H_2O中４０％ＭｅＣＮ）を使用して精製し、続いてＨＰＬＣ精製（H_2O中５０％ＭｅＣＮ）を行って、表題生成物を黄色固体として得た（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１８％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.82 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 8.19 - 8.12 (m, 2H), 7.90 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 5.66 (s, 2H), 3.71 (s, 3H).

LCMS: For $C_{21}H_{18}N_6O_3$ requires 402.41 found 403.3 (M+H).

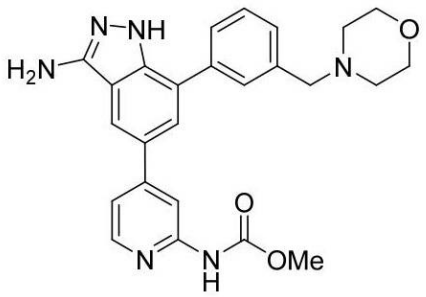
【１２２６】

［実施例３３４］

メチル（４－（３－アミノ－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート　ＳＵ１７６５

【１２２７】

【化６２７】



メチル（４－（３－アミノ－７－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート（３６．２ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、（３－（モルホリノメチル）フェニル）ボロン酸（４４．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｐｐｆ）Cl_2（７．３ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（９７．７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を使用してジオキサン：水９：１中１００℃で１６時間、一般的手順１に従った。塩基性シリカを使用するフラッシュカラムクロマトグラフィー［揮発油：ＴＨＦ０→１００％］を行い、続いてメタノールから摩砕して、表題化合物（７ｍｇ、１５％）を得た。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.72 (br s, 1H), 10.21 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (app. d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (app. t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.38 (app. d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.63 (br s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.63 - 3.53 (m, 7H), 2.46 - 2.33 (m, 5H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-d_6) δ 154.19, 152.92, 150.47, 149.93, 148.30, 139.20, 138.69, 137.22, 128.88, 128.50, 128.27, 128.03, 124.35, 123.98, 118.41, 116.37, 115.93, 109.08, 66.21, 62.36, 53.25, 51.80.

LCMS $C_{25}H_{26}N_6O_3$ requires $[M+H]^+$, 458.21. Observed: $[M+H]^+$, 459.3.

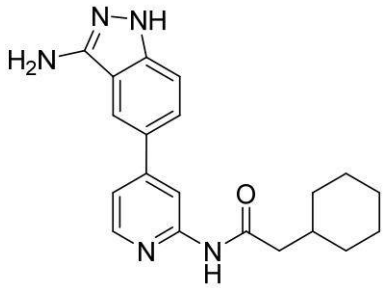
【１２２８】

［実施例３３５］

Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド　ＳＵ１３４０

【１２２９】

【化６２８】



Ｎ－（４－クロロピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド（０．３０７ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、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－インダゾール－３－アミン（０．３６２ｇ、１．４ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）触媒（０．０６３ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３．０ｍＬ、窒素下で脱気した）中懸濁液に、K_3PO_4（１Ｍ、１．２ｍＬ）を加え、反応混合物を８０℃で２４時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、飽和$NaHCO_3$水溶液およびブラインで洗浄した。有機物を減圧下で濃縮し、得られた残

渣をカラムクロマトグラフィー（１００％ヘキサン～１／１ヘキサン／ＥｔＯＡｃ～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、表題化合物を灰白色固体として得た（０．０６１ｇ、０．１７ｍｍｏｌ、４２％）。

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.69 (m, 4H), 1.79 (m, 1H), 2.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 1.2, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.31 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.41 (br s, 1H), 11.56 (br s, 1H).

HRMS: For $C_{20}H_{24}ON_5$ requires 350.1975 found 350.1795. $(M+H)^+$

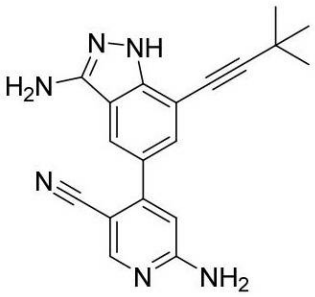
【１２３０】

［実施例３３６］

６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル　ＳＵ１７１０

【１２３１】

【化６２９】



７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－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－インダゾール－３－アミン（０．５ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、６－アミノ－４－クロロニコチノニトリル（０．２３ｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）および１，１’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）フェロセンパラジウムクロリド（１４４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、０．１５当量）のジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中溶液を、窒素雰囲気下７０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）と水（５ｍＬ）との間で抽出した。有機層をブライン（２×５ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で蒸発させた。粗製の残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中８０％ＥｔＯＡｃ）を使用して精製して、表題生成物を黄色固体として得た（０．４ｇ、１．２ｍｍｏｌ、８２％）。

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 1.37 (s, 9H), 5.64 (s, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.35 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 11.89 (s, 1H).

LCMS: For $C_{19}H_{18}N_6$ requires 330.4 found 331.3 (M+H).

【１２３２】

生物学的アッセイ

ＩＫＫアッセイ

ＩＫＫαおよびＩＫＫβ阻害活性を、ＨＴＳｃａｎ（商標）ＩＫＫβキナーゼアッセイ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、米国）のプロトコルに基づく解離増強リガンド蛍光免疫測定法（ＤＥＬＦＩＡ）；Ａｄａｐｔａ　ＩＫＫαアッセイ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによって実施される）；Ｚ’－ＬＹＴＥ（商標）ＩＫＫβアッセイ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓによって実施される）の３つの異なるアッセイを使用して決定した。

【１２３３】

ＤＥＬＦＩＡアッセイ

組換えＩＫＫαまたはＩＫＫβ、３７ｎＭ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、英国ダンディー所在

）を、試験化合物の存在下および非存在下、Ｖ底ウェルの９６ウェルプレート中で、アッセイ緩衝液（４０ｍＭ　トリス－ＨＣｌ（ｐＨ７．５）、２０ｍＭ　$MgCl_2$、ＥＤＴＡ　１ｍＭ、ＤＴＴ　２ｍＭおよびＢＳＡ　０．０１ｍｇ／ｍｌ）中、ＩκＢ－α（Ｓｅｒ３２）（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ、英国ヒッチン所在）ビオチン化ペプチド基質（０．３７５μＭ）および４０μＭ　ＡＴＰとインキュベートした。アッセイプレートを３０℃で６０分間インキュベートし、その後、５０ｍＭ　ＥＤＴＡ、ｐＨ８を添加することによってキナーゼ反応をクエンチした。得られた混合物をストレプトアビジンコーティング９６ウェルプレート（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンズフィールド所在）に移し、３０℃で１時間インキュベートして、基質ペプチドを固定した。洗浄緩衝液（０．０１Ｍリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、０．０５％　Ｔｗｅｅｎ－２０、ｐＨ７．４）で３回洗浄した後、リン酸化基質（ホスホ－ＩκＢ－α）（Ｓｅｒ３２／３６）（５Ａ５）マウスｍＡｂに対する一次抗体（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ、英国ヒッチン所在）（洗浄緩衝液中１％ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）による１：１０００希釈）を添加し、３７℃で２時間インキュベートした。

【１２３４】

さらに３回洗浄した後、二次ユーロピウム標識（ｅｕｒｏｐｉａｔｅｄ）抗体（１％ＢＳＡ／洗浄緩衝液に１：５００希釈された、Ｅｕ－Ｎ１標識抗マウスＩｇＧ、（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンフィールド所在））を添加し、３０℃で３０分間インキュベートした。さらに５回洗浄した後、ＤＥＬＦＩＡ増強溶液（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンフィールド所在）を添加し、光から保護して、室温で１０分間インキュベートさせて、化学蛍光検出を促進した。相対蛍光単位（ＲＦＵ）シグナルを、時間分解蛍光モードにおいて、Ｗａｌｌａｃ　Ｖｉｃｔｏｒ　１４２０マルチラベルカウンター（Ｐｅｒｋｉｎ　Ｅｌｍｅｒ、英国ビーコンフィールド所在）で測定した。カウンターを、４００μｓの遅延で３４０ｎｍの励起波長に設定した後、６１５ｎｍで放射光を検出した。リン酸化基質の見かけのK_iを、チェン－プルソフ式を使用して各化合物について計算した。

【１２３５】

Ａｄａｐｔａ　ＩＫＫαアッセイ

反応を、低容量白色３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇモデル４５１２）で実施した。

試験化合物を、ウェル内の１％ＤＭＳＯ（最終）中でスクリーニングした。１０点滴定については、５０ｍＭの開始濃度から３倍段階希釈を行った。

【１２３６】

２×ＣＨＵＫ（ＩＫＫアルファ）キナーゼを、５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ　ｐＨ７．５、０．０１％　ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ　$MgCl_2$および１ｍＭ　ＥＧＴＡ中で調製した。最終的な１０μＬのキナーゼ混合物は、３２．５ｍＭ　ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、０．００５％　ＢＲＩＪ－３５、５ｍＭ　$MgCl_2$および０．５ｍＭ　ＥＧＴＡ中５０～２５０ｎｇのＣＨＵＫ（ＩＫＫアルファ）からなっていた。アッセイは、化合物がキナーゼの固有のＡＴＰアーゼ活性を阻害する能力を測定するため、基質を必要としなかった。

【１２３７】

５μＬの２×キナーゼ混合物を、１００ｎＬの１００％ＤＭＳＯ中１００×試験化合物および２．４μＬの３０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ緩衝液の存在下で、水中４×作業濃度に希釈した２．５μＬのＡＴＰ溶液とインキュベートした。

【１２３８】

３０秒間プレートを振盪し、１０００×ｇで１分間遠心分離した後、得られたキナーゼ反応物を室温で１時間インキュベートさせた後、５μＬの検出混合物を添加した。

【１２３９】

前もってＴＲ－ＦＲＥＴ希釈緩衝液で調製した検出混合物は、ＥＤＴＡ（３０ｍＭ）、Ｅｕ－抗ＡＤＰ抗体（６ｎＭ）、およびＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（商標）６４７標識ＡＤＰトレーサーからなっていた。検出混合物は、５～１５０μＭのＡＴＰのためのトレーサ

ーのＥＣ$_{60}$濃度を含有していた。
【１２４０】
３０秒間プレートを振盪し、１０００×ｇで１分間遠心分離した後、検出混合物を室温で１時間平衡化させた。次いで、Ａｄａｐｔａ（商標）ＴＲ－ＦＲＥＴ用に構成された蛍光プレートリーダーを使用してプレートを読み取り、データを分析した。
【１２４１】
アッセイウェルからの発光比を計算することによってＡＤＰ形成を決定した。したがって、以下の式に示されるように、トレーサー（アクセプター）発光の強度を６１５ｎｍでのＥｕ（ドナー）発光の強度で割ることによって、発光比を計算した。
【１２４２】
発光比＝ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ６４７発光（６６５ｎｍ）／ユーロピウム発光（６１５ｎｍ）
【１２４３】
Ｚ’－ＬＹＴＥ（商標）ＩＫＫβアッセイ
反応を、低容量ＮＢＳ、黒色３８４ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇモデル４５１４）で実施した。
試験化合物を、ウェル内の１％ＤＭＳＯ（最終）中でスクリーニングした。１０点滴定については、５０ｍＭの開始濃度から３倍段階希釈を行った。
【１２４４】
２×ＩＫＢＫＢ（ＩＫＫβ）／Ｓｅｒ／Ｔｈｒ０５混合物を、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ中で調製した。最終的な１０μＬキナーゼ反応物は、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ中０．６２～４ｎｇのＩＫＢＫＢ（ＩＫＫβ）および２μＭ Ｓｅｒ／Ｔｈｒ ０５からなっていた。
【１２４５】
５μＬの２×キナーゼ反応物を、１００ｎＬの１００％ＤＭＳＯ中１００×試験化合物および２．４μＬのキナーゼ緩衝液の存在下で、キナーゼ緩衝液（５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ ｐＨ７．５、０．０１％ ＢＲＩＪ－３５、１０ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ）中４×作業濃度に希釈した２．５μＬのＡＴＰ溶液とインキュベートした。
【１２４６】
得られたキナーゼ反応物を室温で１時間インキュベートさせた後、５μＬの１：６４希釈の現像試薬Ｂを添加し、得られた現像反応物を室温でもう１時間インキュベートした。次いで、プレートを蛍光プレートリーダーで読み取り、データを分析した。
【１２４７】
以下の式に示されるように、４００ｎｍでのドナーフルオロフォアの励起後のドナー発光（すなわち、クマリン）対アクセプター発光（すなわち、フルオレセイン）の発光比を計算するレシオメトリック法（ｒａｔｉｏｍｅｔｒｉｃ ｍｅｔｈｏｄ）を使用して反応進行を定量化した。
【１２４８】
発光比 ＝ クマリン発光（４４５ｎｍ）／フルオレセイン発光（５２０ｎｍ）
【１２４９】

【表２】

生物学的データ

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
1	SU1407	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-クロロ-1H-インダゾール-3-アミン	55	880
2	SU1112	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-メチル-1H-インダゾール-3-アミン	72	461
3	SU1581	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-3-アミン	38	194
4	SU1397	7-クロロ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	4	93
5	SU1481	7-ブロモ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6	26
6	SU1492	7-エチニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26	137
7	SU1398	7-フェニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	35	1257
8	SU1265	5-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	2	33
9	SU1457	5-(2-(tert-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	19	109
10	SU1291	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸	5	335
11	SU1482	7-ブロモ-5-(7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	39	258
12	SU1078	5-(2-(エチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	8	38
13	SU1101	5-(2-(プロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	49	251
14	SU1134	5-(2-(イソプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	76	587
15	SU1127	5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	171	796
16	SU1135	5-(2-(イソペンチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	65	838

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
17	SU1122	5-(2-(ヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	114	1341
18	SU1126	5-(2-(シクロヘキシルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	571	>10000
19	SU1224	5-{2-[(*Trans*-4-メチルシクロヘキシル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1*H*-インダゾール-3-アミン	170	>10000
20	SU1103	2-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オール	46	630
21	SU1104	3-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	15	796
22	SU1144	4-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ブタン-1-オール	22	1467
23	SU1155	5-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)ペンタン-1-オール	33	335
24	SU1179	5-{2-[(*trans*-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ピリジン-4-イル}-1*H*-インダゾール-3-アミン	100	>10000
25	SU1125	5-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	221	>10000
26	SU1142	5-(2-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	34	754
27	SU1196	5-(2-((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	76	2514
28	SU1177	3-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-1-オール	65	460
29	SU1145	3-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)(メチル)アミノ)プロパン-1-オール	1900	>10000
30	SU1096	5-(2-((2-モルホリノエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	340	377
31	SU1119	5-(2-((2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	495	>10000
32	SU1153	N^1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-N3-メチルプロパン-1,3-ジアミン	340	>10000
33	SU1084	N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	76	159

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
34	SU1247	N-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ベンズアミド	26	350
35	SU1181	エチル(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	15	470
36	SU1157	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素	20	838
37	SU1182	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-プロピル尿素	70	4100
38	SU1185	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-イソペンチル尿素	100	4200
39	SU1188	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-シクロペンチル尿素	114	970
40	SU1189	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-シクロヘキシル尿素	228	>10000
41	SU1180	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-ヒドロキシエチル)尿素	21	754
42	SU1183	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-ヒドロキシプロピル)尿素	114	670
43	SU1193	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-メトキシエチル)尿素	76	1592
44	SU1198	3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1-メチル尿素	418	>10000
45	SU1190	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-ベンジル尿素	152	357
46	SU1194	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェネチル尿素	571	>10000
47	SU1184	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-2-イルメチル)尿素	38	838
48	SU1186	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イルメチル)尿素	76	840
49	SU1199	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-4-イルメチル)尿素	304	1844
50	SU1217	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェニル尿素	12	293

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
51	SU1251	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-フルオロフェニル)尿素	14	126
52	SU1219	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-クロロフェニル)尿素	36	400
53	SU1230	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-イソプロピルフェニル)尿素	14	419
54	SU1204	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)尿素	14	419
55	SU1228	3-(3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ウレイド)ベンズアミド	21	503
56	SU1237	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-フェノキシフェニル)尿素	237	3500
57	SU1231	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-(ベンジルオキシ)フェニル)尿素	38	4200
58	SU1270	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-((4-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)尿素	80	1970
59	SU1272	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-((3-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)尿素	93	1781
60	SU1274	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(3-((2-フルオロベンジル)オキシ)フェニル)尿素	76	2479
61	SU1277	3-(3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ウレイド)-N-フェニルベンズアミド	171	419
62	SU1238	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-フルオロフェニル)尿素	22	115
63	SU1226	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-クロロフェニル)尿素	48	1718
64	SU1227	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(tert-ブチル)フェニル)尿素	76	2900
65	SU1218	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(4-(メチルスルホニル)フェニル)尿素	27	419

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
66	SU1258	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(o-トリル)尿素	46	1050
67	SU1263	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-エチルフェニル)尿素	300	4200
68	SU1271	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(2-イソプロピルフェニル)尿素	100	1900
69	SU1225	1-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-(ピリジン-3-イル)尿素	42	1190
70	SU1677	5-(2-アミノ-3-エチニルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		
71	SU1673	5-(2-アミノ-3-(シクロプロピルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		
72	SU1499	5-(2-アミノ-3-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6 *1*	268 *65*
73	SU1536	5-(2-アミノ-3-(シクロペンチルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	12 *2*	289 *206*
74	SU1493	5-(2-アミノ-3-(シクロヘキシルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	12 *3*	342 *342*
75	SU1539	5-(2-アミノ-3-(フェニルエチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	10 *1*	152 *101*
76	SU1594	5-(2-アミノ-3-((4-アミノフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	8	32
77	SU1593	5-(2-アミノ-3-((3-アミノフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	4	22
78	SU1598	5-(2-アミノ-3-((2-アミノフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	17	59
79	SU1596	メチル 3-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンゾエート	17	128
80	SU1597	メチル 4-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンゾエート	2	15

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
81	SU1595	5-(2-アミノ-3-((2-メトキシフェニル)エチニル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	15	484
82	SU1591	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-フェニルペンタ-4-イン-1-オン	19	537
83	SU1515	3-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)プロパ-2-イン-1-オール	6 *1*	402 *36*
84	SU1503	4-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタ-3-イン-1-オール	1 *1*	103 *53*
85	SU1495	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタ-4-イン-1-オール	4 *1*	96 *25*
86	SU1590	6-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルヘキサ-5-イン-2-オール	28	390
87	SU1497	4-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	8 *4*	294 *36*
88	SU1534	5-(2-アミノ-3-(3-(tert-ブトキシ)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	133 *8*	2340 *442*
89	SU1537	1-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)シクロペンタン-1-オール		
90	SU1531	1-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)シクロヘキサン-1-オール	36 *3*	1406 *205*
91	SU1532	1-((2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)シクロヘプタン-1-オール	105 *7*	3087 *505*
92	SU1501	5-(2-アミノ-3-(3-アミノ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	7 *6*	325 *87*
93	SU1509	5-(2-アミノ-3-(4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	32 *7*	880 *254*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
94	SU1510	5-(2-アミノ-3-(4-モルホリノブタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	38	922
95	SU1508	5-(2-アミノ-3-(5-(ピペリジン-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	91 *12*	3270 *545*
96	SU1490	5-(2-アミノ-3-(5-モルホリノペンタ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	350 *21*	1151 *705*
97	SU1601	5-(2-アミノ-3-(3-(ピペリジン-4-イル)プロパ-1-イン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	15	105
98	SU1538	3-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-N-メチルプロピオルアミド	>10,000	>10,000
99	SU1588	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-1-モルホリノペンタ-4-イン-1-オン	15 *3*	531 *264*
100	SU1523	5-(2-アミノ-3-シクロプロピルピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	1788	>10000
101	SU1664	4-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ブタン-1-オール	*5580*	
102	SU1665	1-(2-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)エチル)シクロヘキサン-1-オール	*8980*	
103	SU1671	5-(2-アミノ-4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)ペンタン-1-オール	*24800*	
104	SU1411	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-フェニル-1H-インダゾール-3-アミン	54 *3*	838 *162*
105	SU1444	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-フルオロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	40	500
106	SU1412	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	162	1006
107	SU1437	7-(3-アミノフェニル)-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	14	545
108	SU1415	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェノール	10	680

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
109	SU1413	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-メトキシフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	55	587
110	SU1424	(3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェニル)メタノール	29	290
111	SU1423	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンズアルデヒド	12	100
112	SU1422	エチル 3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンゾエート	152	1467
113	SU1445	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンズアミド	43	840
114	SU1429	3-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド	7	461
115	SU1421	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	79	2000
116	SU1414	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	162	1006
117	SU1416	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェノール	17	235
118	SU1426	(4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェニル)メタノール	29	406
119	SU1430	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(ジメチルアミノ)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	84	2514
120	SU1420	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンズアミド	56	1592
121	SU1427	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド	27	1483
122	SU1417	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	52	1257
123	SU1643	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(tert-ブチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*160*	*1500*
124	SU1428	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(2-クロロフェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	224	1760
125	SU1425	(2-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェニル)メタノール	183	796

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
126	SU1443	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド	571	5029
127	SU1431	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(ピリジン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	114	1676
128	SU1436	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	35	1300
129	SU1438	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(フラン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	10 *5*	511 *135*
130	SU1440	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(チオフェン-3-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	43	612
131	SU1442	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(チオフェン-2-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	21	224
132	SU1446	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(チアゾール-5-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26	316
133	SU1441	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(1H-ピラゾール-5-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	46	412
134	SU1639	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*3*	*300*
135	SU1670	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		
136	SU1674	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(シクロプロピルエチニル)-1H-インダゾール-3-アミン		
137	SU1433	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	53 *11*	1467 *2295*
138	SU1434	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(フェニルエチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	81	5029
139	SU1435	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ブタ-3-イン-1-オール	186	4610
140	SU1609	4-(3-アミノ-5-(2-アミノピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	281 *39*	3000 *3088*
141	SU1642	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*14*	*380*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
142	SU1640	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*20*	*700*
143	SU1661	5-(2-アミノピリミジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*517*	
144	SU1669	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブチル)-1H-インダゾール-3-アミン	*15*	*318*
145	SU1672	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(2-シクロヘキシルエチル)-1H-インダゾール-3-アミン		
146	SU1675	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(2-シクロプロピルエチル)-1H-インダゾール-3-アミン		
147	SU1676	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-フェネチル-1H-インダゾール-3-アミン		
148	SU1636	5-(2-アミノ-5-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*23*	*2330*
149	SU1638	5-(2-アミノ-3-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*8*	*220*
150	SU1666	5-(2-アミノ-6-フルオロピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	573	
151	SU1660	4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2,6-ジアミン	*931*	
153	SU1645	5-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*4*	*100*
154	SU1691	5-(2-(シクロブチルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*120*	*1690*
155	SU1699	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*15*	*784*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
156	SU1646	5-(2-(シクロペンチルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン		
157	SU1693	5-(2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*141*	*2800*
158	SU1701	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*195*	*16300*
159	SU1702	3-((4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)プロパンニトリル	*22*	*1960*
160	SU1697	2-((4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)エタン-1-オール	*8*	*1340*
161	SU1698	N1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)エタン-1,2-ジアミン	*128*	*7610*
162	SU1692	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((2-メトキシエチル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	35	1110
163	SU1641	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*> 3000*	*> 30000*
164	SU1644	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	*15*	*350*
165	SU1682	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)プロピオンアミド	*7*	*780*
166	SU1708	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパンアミド		
167	SU1688	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*15*	*1110*
168	SU1648	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)イソブチルアミド	*273*	*2580*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
169	SU1649	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)ピバルアミド		
170	SU1696	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-シクロプロピルアセトアミド	*26*	*1550*
171	SU1647	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチルブタンアミド	*122*	*5680*
172	SU1695	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロブタンカルボキサミド	*89*	*3330*
173	SU1652	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロペンタンカルボキサミド	*298*	*23800*
174	SU1689	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-ヒドロキシアセトアミド	*20*	*611*
175	SU1690	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-メトキシアセトアミド	*24*	*1110*
176	SU1654	5-(2-(シクロプロピルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*19*	
177	SU1655	N-(4-(3-アミノ-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド		
178	SU1658	N-(4-(3-アミノ-7-(フェニルエチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	*22*	
179	SU1704	メチル(4-(3-アミノ-7-(シクロプロピルエチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*10*	*962*
180	SU1703	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*5*	*826*
181	SU1705	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-アミノ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*20*	*515*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
182	SU1707	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-メトキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*34*	*363*
183	SU1709	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-モルホリノプロパ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*47*	*721*
184	SU1711	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-モルホリノブタ-1-イン-1-イル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
185	SU1694	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)尿素		
186	SU1686	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-メチル尿素	*34*	*3490*
187	SU1650	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-エチル尿素	*438*	*8100*
188	SU1651	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-プロピル尿素		
189	SU1653	1-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3-フェニル尿素	*113*	*19300*
190	SU1680	メチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*12*	*1170*
191	SU1683	エチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*20*	*1590*
192	SU1668	*tert*-ブチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
193	SU1656	(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)スルファミン酸	*5,520*	
194	SU1700	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	*373*	*4900*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
195	SU1667	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-6-フルオロピリジン-2-イル)アセトアミド	*21,800*	
196	SU1663	*N*-(4-(3-アミノ-7-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	.	
197	SU1662	*N*-(4-(3-アミノ-7-(ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	*25*	*70*
199	SU1518	7-(フラン-3-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6	45
200	SU1492	7-エチニル-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26 *3.3*	137 *158*
201	SU1399	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	62 *11*	1391 *1205*
202	SU1525	7-(シクロプロピルエチニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	13 *2*	181 *470*
203	SU1526	7-(シクロペンチルエチニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	26 *16*	452 *1530*
204	SU1506	7-(シクロヘキシルエチニル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	169 *198*	1178 *13500*
205	SU1519	3-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)プロパ-2-イン-1-オール	366	3100
206	SU1505	4-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	81 *9*	1519 *294*
207	SU1521	1-((3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロペンタン-1-オール	82	1467
208	SU1522	1-((3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロヘキサン-1-オール	76	528
209	SU1517	1-((3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロヘプタン-1-オール	153	2334

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
210	SU1432	7-(5-モルホリノペンタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	23 *27*	3100 *1030*
211	SU1479	7-(4-(ピペリジン-1-イル)ブタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	19	356
212	SU1419	7-(5-(ピペリジン-1-イル)ペンタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	30 *12*	2374 *1135*
213	SU1472	7-(6-(ピペリジン-1-イル)ヘキサ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	40	2514
214	SU1476	6-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ヘキサ-5-イン酸	21	268
215	SU1475	7-(3-アミノ-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)ヘプタ-6-イン酸	38	256
216	SU1478	7-(4-フェノキシブタ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	16	81
217	SU1473	7-(6-フェノキシヘキサ-1-イン-1-イル)-5-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	243	1260
218	SU1544	5-(2-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	5 *1*	63 *17*
219	SU1483	5-(2-シクロヘキシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	42 *14*	461 *280*
220	SU1527	5-(2-ネオペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	58 *2*	838 *483*
221	SU1480	5-(2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	38 *8*	461 *655*
222	SU1545	5-(2-(2-シクロヘキシルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	19 *26*	134 *268*
223	SU1603	5-(2-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*1*	*111*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
224	SU1396	(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノール	5 *1*	503 *28*
225	SU1290	2-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール	26	419
226	SU1391	3-(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)ペンタン-3-オール	95	922
227	SU1535	5-(2-(tert-ブトキシメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	29 *2*	754 *388*
228	SU1529	5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	12 *1*	97 *32*
229	SU1530	5-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	27 *1*	272 *225*
230	SU1528	5-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *1*	260 *60*
231	SU1289	メチル 4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート	9	419
232	SU1279	エチル 4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート	10	1257
233	SU1687	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド		
234	SU1300	(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン	19 *32*	272 *790*
235	SU1313	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-シクロペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	6	70
236	SU1309	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-シクロヘキシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	10 *2*	79 *20*
237	SU1292	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-イソペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	3	130

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
238	SU1320	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-フェネチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	23	90
239	SU1315	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-フェニルプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	5	60
240	SU1298	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-メトキシエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	5	30
241	SU1326	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-アミノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	4	122
242	SU1299	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	377
243	SU1306	(4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン	72 *13*	1031 *630*
244	SU1314	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	109
245	SU1321	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ブチル(エチル)アミノ)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	29	193
246	SU1327	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ジイソプロピルアミノ)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	9	104
247	SU1305	4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	46
248	SU1453	5-(2-((tert-ブチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	202 *34*	4023 *1430*
249	SU1458	5-(2-((イソペンチルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	56	1467
250	SU1514	5-(2-(ピペリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	380 *41*	>10000 *810*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
251	SU1454	5-(2-((シクロヘキシルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	74 *6*	1299 *405*
252	SU1469	5-(2-((フェニルアミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	6	59
253	SU1606	5-(2-(((2-(ベンジルオキシ)フェニル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5*	*330*
254	SU1459	5-(2-(((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	18	389
255	SU1462	N^1-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)-N^2,N^2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン	30	1634
256	SU1464	5-(2-(((3-メトキシプロピル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	46	2556
257	SU1463	5-(2-(((3-イソプロポキシプロピル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	40	2221
258	SU1466	N^1-((4-(3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メチル)-N^3,N^3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン	16 *10*	1131 *245*
259	SU1455	5-(2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	110 *32*	2137 *790*
260	SU1460	5-(2-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	91 *27*	1718 *454*
261	SU1464	5-(2-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	49 *11*	2389 *286*
262	SU1456	5-(2-(モルホリノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	22 *2*	277 *269*
263	SU1461	5-(2-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	62 *14*	2430 *300*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
264	SU1620	5-(2-((4-(tert-ブチル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5*	*285*
265	SU1467	5-(2-(アゼパン-1-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	91 *13*	2514 *350*
266	SU1468	5-(2-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	46 *11*	1802 *380*
267	SU1513	5-(2-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	53 *8*	1383 *235*
268	SU1512	5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *1*	251 *138*
269	SU1489	5-(2-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *4*	507 *46*
270	SU1491	5-(2-(3-(シクロヘキシルアミノ)プロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*4*	*65*
271	SU1511	5-(2-(3-モルホリノプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	11 *1*	126 *111*
272	SU1600	5-(2-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	5 *1*	50 *53*
273	SU1604	5-(2-((1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5*	*200*
274	SU1418	4-(3-アミノ-7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-N-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド	8	126
275	SU1624	7-クロロ-5-(2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*37*	*376*
276	SU1633	7-クロロ-5-(2-(モルホリノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*4*	*70*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
277	SU1625	7-クロロ-5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*1*	*51*
278	SU1623	5-(2-(シクロヘキシルメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*380*	*>10,000*
279	SU1632	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(モルホリノメチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*13*	*370*
280	SU1622	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*30*	*360*
281	SU1626	5-(2-(2-モルホリノエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(フェニルエチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*47*	*331*
282	SU1733	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキサゾール-2-アミン	*19*	*594*
283	SU1717	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*215*	*>10000*
284	SU1719	7-(シクロプロピルエチニル)-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*12*	*386*
285	SU1730	メチル(4-(3-アミノ-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*37*	*274*
286	SU1736	メチル(4-(3-アミノ-7-((3-メチルオキセタン-3-イル)エチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
287	SU1713	4-(3-アミノ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)-2-メチルブタ-3-イン-2-オール	*93*	*2050*
288	SU1728	5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*24*	*500*
289	SU1729	N-(4-(3-アミノ-7-(シクロプロピルエチニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*42*	*570*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
290	SU1714	N-(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*55*	*242*
291	SU1735	メチル(4-(3-アミノ-7-(5-モルホリノペンタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
292	SU1716	N-(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド	*9*	*44*
293	SU1732	メチル(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブチル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*19*	*278*
294	SU1721	5-(2-シクロプロピル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*57*	*322*
295	SU1725	5-(2-シクロペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*545*	*1160*
296	SU1731	5-(2-(*tert*-ブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*449*	*1080*
297	SU1727	(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)メタノール	*2*	*268*
298	SU1723	2-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル)プロパン-2-オール	*16*	*540*
299	SU1720	メチル 4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート	*10*	*>370*
300	SU1734	5-(2-(ジフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*13*	*1340*
301	SU1726	5-(2-シクロブチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*82*	*1240*
302	SU1738	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*62 nM*	*148 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
303	SU1739	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((1-メチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*36 nM*	*68 nM*
304	SU1740	メチル(4-(3-アミノ-7-((1-ヒドロキシシクロペンチル)エチニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*64 nM*	*275 nM*
305	SU1741	1-((3-アミノ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-7-イル)エチニル)シクロペンタン-1-オール	*96 nM*	*1090 nM*
306	SU1742	メチル(4-(3-アミノ-7-フェニル-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
307	SU1743	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
308	SU1737	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(トリフルオロメチル)-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-7-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*223 nM*	*>3330 nM*
309	SU1770	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)シアナミド	*421 nM*	*8660 nM*
310	SU1759	5-(2-((1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*48 nM*	*205 nM*
311	SU1760	5-(2-((1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*10 nM*	*280 nM*
312	SU1745	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*45 nM*	*210 nM*
313	SU1750	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*24 nM*	*940 nM*
314	SU1762	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)チアゾール-2-アミン	*911 nM*	*10,000 nM*
315	SU1746	N-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-メチルオキサゾール-2-アミン	*54 nM*	*836 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
316	SU1753	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメチル)オキサゾール-2-アミン	*335 nM*	*>30,000 nM*
317	SU1764	*N*-(4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-アミン	*318 nM*	*4040 nM*
318	SU1769	5-(2-((1H-イミダゾール-4-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*66 nM*	*502 nM*
319	SU1751	5-(2-((4*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*27 nM*	*486 nM*
320	SU1766	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*5 nM*	*18.5 nM*
321	SU1767	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-(ピリミジン-2-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-3-アミン	*202 nM*	*4580 nM*
322	SU1763	7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-5-(2-((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリジン-4-イル)-1*H*-インダゾール-3-アミン	*45 nM*	*3130 nM*
323	SU1744	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-ヒドロキシフェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*9.8 nM*	*83 nM*
324	SU1749	4-(3-アミノ-5-(2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-インダゾール-7-イル)フェノール	*8090 nM*	*4730 nM*
325	SU1755	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-アミノフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*6 nM*	*79 nM*
326	SU1756	メチル(4-(7-(4-アセトアミドフェニル)-3-アミノ-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*14 nM*	*87 nM*
327	SU1752	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-カルバモイルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*614 nM*	*3790 nM*
328	SU1757	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*24 nM*	*407 nM*

実施例	SU ID	IUPAC 名	IKKα (nM)	IKKβ (nM)
329	SU1772	5-(2-アミノピリジン-4-イル)-7-(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)-1H-インダゾール-3-アミン	*14 nM*	*108 nM*
330	SU1773	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(2-モルホリノエチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*>10,000 nM*	*>10,000 nM*
331	SU1758	メチル(4-(3-アミノ-7-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
332	SU1748	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-ヒドロキシフェニル)-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
333	SU1754	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-カルバモイルフェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート		
334	SU1765	メチル(4-(3-アミノ-7-(3-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)カルバメート	*38 nM*	*429 nM*
335	SU1340	*N*-(4-(3-アミノ-1*H*-インダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-シクロヘキシルアセトアミド	*340 nM*	*4200 nM*
336	SU1710	6-アミノ-4-(3-アミノ-7-(3,3-ジメチルブタ-1-イン-1-イル)-1H-インダゾール-5-イル)ニコチノニトリル	*>10,000 nM*	*>10,000 nM*

【１２５０】
非イタリック体で引用されたＩＫＫαおよびＩＫＫβの数字は、上記のＤＥＬＦＩＡアッセイからのものである。
【１２５１】
イタリック体で引用されたＩＫＫαおよびＩＫＫβの数字は、上記のＡｄａｐｔａアッセイからのものである。
【１２５２】
系列からの標本を用いた細胞におけるターゲットエンゲージメント試験
細胞培養
ＰＣ３Ｍ細胞を、１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎児血清（ＦＣＳ）、Ｌ－グルタミン（２７ｍｇ／ｍｌ）およびペニシリン／ストレプトマイシン（２５０単位／ｍｌ；１００μｇ／ｍｌ）を補充したＲＰＭＩ１６４０培地で増殖させた。全ての細胞を、３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で、加湿雰囲気中でインキュベートした。細胞を、７５ｃｍ^{3}通気フラス

コ内の１０ｍｌ培地中で単層として培養し、継代培養が必要とされるまで増殖させた。
【１２５３】
細胞の継代培養
細胞をおよそ７０～８５％コンフルエントになるまで単層として増殖させ、次いで、培地を吸引し、細胞を１．５ｍｌの滅菌５％（ｗ／ｖ）トリプシン溶液で２回洗浄した。トリプシンを吸引し、フラスコを軽く叩いて、確実に細胞を完全に分離させた。次いで、フラスコを１０ｍｌ培地で洗浄して、継代のために回収した細胞を、新鮮な培地を含むフラスコおよびプレートに適宜再懸濁した。
【１２５４】
ＳＵ化合物による前立腺がんＰＣ３Ｍ細胞株の処理
ノンカノニカルＮＦ－κＢ経路に対する阻害剤の効果の決定：ＰＣ３Ｍ細胞を、およそ８５％コンフルエントになるまで１２ウェルプレートで増殖させ、刺激前に２４時間血清飢餓を行った。血清飢餓後、細胞をビヒクル（Ｖ；０．０５％（ｖ／ｖ）以下のＤＭＳＯ）または増加する濃度（０．０１～１０ｍＭ）の実施例化合物（ＳＵ阻害剤ＳＵ１ＸＸＸ）で１時間前処理した後、リンホトキシン（ＬＴ$_{1a2b}$）（２０ｎｇ／ｍｌ）に４時間曝露させた後、全細胞抽出液を調製した。
【１２５５】
カノニカルＮＦ－κＢ経路に対する阻害剤の効果の決定：ＰＣ３Ｍ細胞を、およそ８５％コンフルエントになるまで１２ウェルプレートで増殖させ、刺激前に２４時間血清飢餓を行った。血清飢餓後、細胞をビヒクル（Ｖ；０．０５％（ｖ／ｖ）以下のＤＭＳＯ）または増加する濃度（０．０１～１０ｍＭ）の実施例化合物（ＳＵ阻害剤－ＳＵＸＸＸＸ）で１時間前処理した後、ＴＮＦα（１０ｎｇ／ｍｌ）に０．５時間曝露させた後、全細胞抽出液を調製した。
【１２５６】
試料調製（全細胞抽出液（ＷＣＥ））およびウエスタンブロット
試料調製
Ｌａｅｍｍｌｉ（１９７０：Ｎａｔｕｒｅ、２２７、６８０－５）によって詳述される１×試料緩衝液（６３ｍＭトリス／ＨＣｌ［ｐＨ６．８］、２ｍＭ　$Na_4P_2O_7$、５ｍＭ　ＥＤＴＡ、１０％（ｖ／ｖ）グリセロール、２％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ、０．００７％（ｗ／ｖ）ブロモフェノールブルーおよび５０ｍＭ　ＤＴＴ；ＤＴＴ－ＳＢと呼ばれる）を使用して、全細胞抽出液を調製した。浴付き培地を最初に吸引し、細胞を１ｍｌの冷ＰＢＳで１回洗浄した。２５０μｌのＤＴＴ－ＳＢを各ウェルに添加して、細胞を溶解し、セルスクレーパーを使用して細胞物質を回収した。試料を２１ｇの針に３～５回通過させて、ゲノムＤＮＡをせん断した。次いで、試料をエッペンドルフに入れて５分間沸騰させた（タンパク質ポリペプチドを変性させるため）。試料を直ちに使用したか、またはさらなる使用のために－２０℃で凍結した。
【１２５７】
ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動
ＳＤＳ－ポリアクリルアミドゲル電気泳動（ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）を使用した電気泳動移動度に基づいて、調製したタンパク質試料を分離した。分離ゲルを、Ｎ－メチレンビス－アクリルアミド（３０：０．８）を使用して、０．３７５Ｍトリス（ｐＨ８．８）、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳおよび１０％（ｗ／ｖ）過硫酸アンモニウム（ＡＰＳ）および１０％（ｖ／ｖ）グリセロールを含有する最終的に異なるパーセンテージの１０％（ｖ／ｖ）または７．５％（ｖ／ｖ）アクリルアミドに調製した。Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトラメチルエチレンジアミン（ＴＥＭＥＤ）０．０５％（ｖ／ｖ）を添加した後、アクリルアミドゲルを室温で重合した。溶液を、０．０５ｃｍ間隔の２つのガラスプレート（Ｂｉｏｒａｄ　Ｐｒｏｔｅａｎ　ＩＩＩ設定）間に注入し、これを、１～１．５ｃｍ間隔を残して垂直スラブ配向で組み立てて、重合が起こるまで、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳを重ね合わせた。ゲルが重合した後、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳを除去し、スタッキングゲルを添加した。スタッキングゲルは、１２５ｍＭトリス、（ｐＨ６．８）０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ、０

．０５％（ｗ／ｖ）ＡＰＳおよび０．０５％（ｖ／ｖ）ＴＥＭＥＤ中１０％（ｖ／ｖ）アクリルアミド：Ｎ－メチレンビス－アクリルアミド（３０：０．８）から構成された。スタッキングゲルを添加した直後、テフロンコーム（１０または１５ウェル）を重合前に挿入して（約１０～１５分）、ローディングのためのウェルを形成した。重合後、コームをウェルから取り出し、ゲルをＰｒｏｔｅａｎ　ＩＩＩ（商標）（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）電気泳動槽（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）で組み立て、電気泳動緩衝液（２５ｍＭトリス、ｐＨ７．５、１２９ｍＭグリシン、０．１％（ｗ／ｖ）ＳＤＳ）で満たした。Ｈａｍｉｌｔｏｎ（商標）マイクロシリンジを使用して、一定体積（２～５μｌ）の既知の分子量のプレ染色分子量（ＭＷ）マーカーを、調製した細胞溶解液と並行してウェルにロードした。試料緩衝液中に存在するブロモフェノール色素がゲルの底を超えて移動するまで、試料を１３０Ｖの定電圧で電気泳動した。

【１２５８】

タンパク質のニトロセルロース膜への電気泳動転写

ゲル電気泳動後、分離したタンパク質ポリペプチドを含有するゲルを、電気泳動ブロッティングによってニトロセルロース膜に転写した。各ゲルを２つの吸取紙の３ｍｍシートと２つの外側スポンジとの間のニトロセルロースシート上にしっかり配置し、転写カセットに組み立てた。これを、ニトロセルロースがアノードの方を向くように、Ｂｉｏ－Ｒａｄ　Ｍｉｎｉ　Ｔｒａｎｓ－Ｂｌｏｔ（商標）槽内のトランスブロットバッファー（２５Ｍトリス、１９ｍＭグリシン、２０％（ｖ／ｖ）メタノール）に浸漬した。氷嚢を転写槽に添加することによって冷却しながら、３００ｍＡの定電流を１．７５時間印加した。

【１２５９】

抗血清を使用したタンパク質の免疫学的検出

タンパク質をニトロセルロース膜に転写した後、次いで、トリス緩衝生理食塩水、０．１％Ｔｗｅｅｎ（ＴＢＳＴ）緩衝液ブロッキング溶液（１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、２０ｍＭトリス、ｐＨ７．４、０．１％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ－２０）中５％（ｗ／ｖ）ウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）中でのインキュベーションによって、膜を非特異的結合について「ブロッキング」し、プラットフォームシェーカー上で２時間、穏やかに前後に揺り動かした。次いで、５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡブロッキング緩衝液を廃棄し、標的タンパク質に特異的な適切な濃度の抗血清（一次抗体）を含有する０．５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡ　ＴＢＳＴ　ｐＨ７．４溶液で置き換えた。これを冷蔵室内において４℃で一晩、ローラー上で放置した。翌日、膜をプラットフォームシェーカー上で１５分間、ＴＢＳＴで５分ごとに洗浄した。この洗浄サイクル後、膜を、一次抗体の種に対して産生されるＩｇＧ抗体（西洋ワサビペルオキシダーゼとコンジュゲートしている）である二次抗体とインキュベートした。これをＴＢＳＴ緩衝液（ｐＨ７．４）中０．５％（ｗ／ｖ）ＢＳＡに添加し（１：１００００）、プラットフォームシェーカー上で、室温で１．５時間放置した。次いで、この後、膜を前記のようにＴＢＳＴで１５分間５分ごとに洗浄した。次いで、この第２の洗浄サイクル後、増強化学発光（ＥＣＬ）試薬を使用して膜を現像した。最終洗浄からのＴＢＳＴ緩衝液を廃棄し、５ｍｌのＥＣＬ溶液１（２．５ｍＭルミノール、１．２ｍＭクマリン酸および１００ｍＭトリス／ＨＣｌ溶液［ｐＨ８．５］）と５ｍｌのＥＣＬ溶液２（１００ｍＭトリス／ＨＣｌ溶液［ｐＨ８．５］および６．２７ｍＭ　H_2O_2）の両方を添加し、膜を２分間洗い流した。次いで、膜を組織にブロットした（過剰のＥＣＬ溶液を除去するため）後、露光カセットに入れ、クリングフィルムで覆った。最後に、膜を暗室内で現像し、Ｋｏｄａｋ　Ｘ－ＯＭＡＴ　ＬＳフィルムを、使用する抗体の感度に応じて、適切な量の時間にわたって膜に曝露した。フィルムをＫｏｄａｋ　Ｍ３５－Ｍ－Ｘ－ＯＭＡＴプロセッサーによって現像した。次いで、フィルムをスキャンし、Ｓｃｉｏｎイメージソフトウェア（Ｓｃｉｏｎ　Ｃｏｒｐ、米国メリーランド州所在）を使用してデンシトメトリーによって定量化した。

【１２６０】

結果　－　図２～図９

全細胞溶解液を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを使用した分離のために調製し、ノンカノニカルお

よびカノニカルＮＦ－ｋＢシグナル伝達経路に関連するタンパク質についての特異的抗体を使用してウエスタンブロット（上記参照）によって分析した。ＧＡＰＤＨをローティング対照として使用した。少なくとも３つの独立した実験からのブロットを走査デンシトメトリーによって定量化し、それぞれをＧＡＰＤＨ発現に正規化し、刺激試料（ＬＴ$_{1a2b}$＋ビヒクル（４時間；ノンカノニカルＮＦ－ｋＢマーカーの場合）またはＴＮＦａ＋ビヒクル（３０分間；カノニカルＮＦ－ｋＢマーカーの場合））と比較した平均±Ｓ．Ｅ．Ｍとして計算した。曲線あてはめに従って、ＩＣ$_{50}$値を決定した。

【１２６１】

図２　－　ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前にＳＵ１６４４で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６２】

図３。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１９０（ＳＵ１６８０）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１９０（ＳＵ１６８０）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６３】

図４。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８６（ＳＵ１６８６）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１８６（ＳＵ１６８６）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６４】

図５。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１６７（ＳＵ１６８８）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１６７（ＳＵ１６８８）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６５】

図６。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１５５（ＳＵ１６９９）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１５５（ＳＵ１６９９）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６６】

図７。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１８０（ＳＵ１７０３）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベルおよびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６７】

図８。ＰＣ３Ｍ細胞におけるリンホトキシン刺激ｐ１００リン酸化に対する化合物実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果。細胞を、リンホトキシンで４時間刺激する１時間前に実施例１３７（ＳＵ１４３３）で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。３つの独立した実験からブロットを定量化し、ＧＡＰＤＨに対して正規化したタンパク質のレベル（図示せず）およびＩＣ$_{50}$を決定した。

【１２６８】

図９。ＰＣ３Ｍ細胞におけるｐ１０５およびｐ６５のＴＮＦａ刺激リン酸化ならびにＩｋＢａ分解に対する化合物実施例１６４（ＳＵ１６４４）、実施例１９０（ＳＵ１６８０）、実施例１８６（ＳＵ１６８６）、実施例１６７（ＳＵ１６８８）、実施例１５５（ＳＵ１６９９）および実施例１８０（ＳＵ１７０３）の効果。細胞を、ＴＮＦａで０．５時間刺激する１時間前に化合物で前処理した。全細胞溶解液を調製し、ＧＡＰＤＨをローティング対照として使用してＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離した。結果は２つの独立した実験を表す。

【１２６９】

系列からの標本を用いた細胞における表現型効果

細胞培養

ＰＣ３、ＰＣ３Ｍ、ＬＮＣａＰ　ＡＩ細胞をＲＰＭＩ１６４０培地で増殖させ、ＰＡＮＣ１およびＭｉａＰａｃ－２細胞を、１０％（ｖ／ｖ）ウシ胎児血清（ＦＣＳ）（ＬＮＣａｐ　Ａｌｓの場合、活性炭処理）、Ｌ－グルタミン（２７ｍｇ／ｍｌ）およびペニシリン／ストレプトマイシン（２５０単位／ｍｌ；１００μｇ／ｍｌ）を補充したダルベッコ改変イーグル培地（ＤＭＥＭ）で増殖させた。全細胞を３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で、加湿雰囲気中でインキュベートした。細胞を７５cm^3通気フラスコ内の１０ｍｌ培地で単層として培養し、継代培養が必要とされるまで増殖させた。

【１２７０】

細胞の継代培養

細胞をおよそ７０～８５％コンフルエントになるまで単層として増殖させ、次いで、培地を吸引し、細胞を１．５ｍｌの滅菌５％（ｗ／ｖ）トリプシン溶液で２回洗浄した。トリプシンを吸引し、フラスコを軽く叩いて、確実に細胞を完全に分離させた。次いで、フラスコを１０ｍｌ培地で洗浄して、継代のために回収した細胞を、新鮮な培地を含むフラスコおよびプレートに適宜再懸濁した。

【１２７１】

細胞生存率決定：細胞（１０００個細胞／１００μｌ）を９６ウェルプレートに蒔き、ＳＵ１４３３で処理する前に、３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で２４時間インキュベートした。ＳＵ１４３３で４８時間インキュベートした後、ａｌａｍａｒＢｌｕｅ（登録商標）アッセイ（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ、英国所在）を使用して細胞生存率を測定した。培地を除去し、１：１０の培地対ａｌａｍａｒ　ｂｌｕｅ溶液で置き換えた。３７℃および５％CO_2で１時間インキュベートした後、蛍光を、蛍光プレートリーダーにおいて５３０～５６０ｎｍ励起波長および５９０ｎｍ発光波長で測定した。全ての処理を２連ウェルで測定し、少なくとも３回繰り返した。結果は、未処理対照の生存率±ＳＤを表す。

【１２７２】

結果　－　図１０

図１０。実施例１３７（ＳＵ１４３３）で４８時間の処理は、ＰＣ３Ｍ、ＬＮＣａＰ、ＰＡＮＣ１およびＭｉａＰａｃａ－２細胞の生存率を低下させた。

【１２７３】

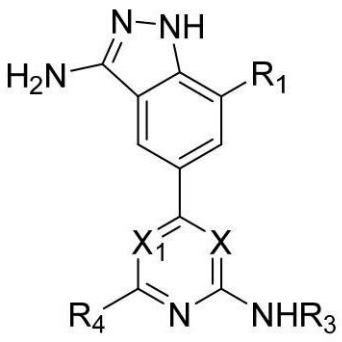
細胞クローン原性能力決定：細胞を１２５個細胞／ウェルの密度で６ウェルプレートに蒔き、実施例化合物（ＳＵ１ＸＸＸ）で処理する前に３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で２４時間インキュベートした。処理のために、全ての培地を除去し、実施例化合物（ＳＵＸＸＸＸ）（培地で希釈）で置き換えた。コロニー形成を可能にするために、細胞を３７℃および５％（ｖ／ｖ）CO_2で８日間インキュベートした後、１００％メタノール中で固定し、１％（ｖ／ｖ）Ｇｉｅｍｓａ（ＢＤＨ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｓｕｐｐｌｉｅｓ）溶液で染色することによって可視化し、カウントした。全ての処理を２連ウェルで測定し、少なくとも３回繰り返した。結果は、未処理対照の生存率±ＳＤを表す。

【１２７４】

結果　－　図１１および図１２

図１１。８日間の連続処理後のＰＣ３ＭおよびＰＡＮＣ１細胞のクローン原性能力に対

する実施例１３７（ＳＵ１４３３）の効果。
【１２７５】
図１２。８日間の連続処理後のＰＣ３Ｍ細胞のクローン原性能力に対する実施例１３７（ＳＵ１４３３）および実施例１６４（ＳＵ１６４４）の効果。
【１２７６】
ＰＣ３Ｍ異種移植片を有するヌードマウスにおける実施例１３７（ＳＵ１４３３）のインビボ評価
５×１０^{6}個のＰＣ３Ｍ－Ｌｕｃ－Ｃ６細胞の皮下注射によって、ヌードマウスで異種移植片を確立した。８日後に、体積がおよそ６０ｍｍ^{3}の腫瘍を有するマウスをそれぞれ８匹のマウスの３つの処置群にランダム化した。１つのマウス群は、注射用水（９０％）中５％（ｖ／ｖ）ＤＭＳＯ、５％（ｖ／ｖ）ｓｏｌｕｔｏｌ　ＨＳ１５および１５％（ｗ／ｖ）ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンのビヒクルに溶解した１日１回の５０ｍｇ／ｋｇ　ＳＵ１４３３の腹腔内注射（ｉ．ｐ．）を合計２１日間受けた。別の群は、ビヒクル（１００μＬ）単独の１日１回のｉ．ｐ．注射を受け、最後の群は処置を受けなかった。潜在的な毒性をモニタリングするために、体重を毎日測定し、実験動物を、標準的なガイドラインを使用して苦痛の徴候について評価した。その異種移植片が１９００ｍｍ^{3}に達したマウスを安楽死させた。皮下腫瘍を、処置直前およびその後２日ごとまたは３日ごとにキャリパーで測定した。楕円体幾何学の予測では、最大径の半分に２つの短径の平均の二乗を掛けることによって、直径を近似体積に変換した。全ての動物について、相対腫瘍体積（処置直前の体積で割った任意の時点の体積）を時間に対してプロットし、時間－体積曲線下面積を台形近似によって決定した。時間－体積曲線下面積を、群間の比較目的で処置有効性の尺度として使用した。実験治療群間の腫瘍成長の差について試験するために、マン・ホイットニーのＵ検定とＤｕｎｎの多重比較検定を使用した。
【１２７７】
結果　－　図１３
図１３。実施例１３７（ＳＵ１４３３）は、１日１回の５０ｍｇ／ｋｇのｉ．ｐ．投与により、ＰＣ３Ｍ異種移植片を有するヌードマウスにおける腫瘍成長を２１日間でおよそ６０％阻害する。
【手続補正２】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下に示される構造式（Ｉ）を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物もしくは溶媒和物：
【化１】



(I)

（式中、
R_1は、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{100}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$アリールから選択され；
（ｉ）R_fおよびR_gは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリールも、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、$C(O)OR_k$、$OC(O)R_k$、$C(O)N(R_l)R_k$、$N(R_l)C(O)R_k$、$S(O)_yR_k$、$SO_2N(R_l)R_k$、$N(R_l)SO_2R_k$、またはNR_lR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kおよびR_lは、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；
Ｘは、ＮまたはCR_2であり；R_2は、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルから選択され、
前記（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルは、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{200}は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$アリールから選択され；
（ｉ）R_mおよびR_nは、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pは、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pは、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオ

ロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_q$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_q$）Ｒ$_r$、Ｎ（Ｒ$_r$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_q$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_q$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_r$）Ｒ$_q$、Ｎ（Ｒ$_r$）ＳＯ$_2$Ｒ$_q$、またはＮＲ$_r$Ｒ$_q$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_q$は、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_r$は、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択され；

Ｒ$_3$は、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ$_2$）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{1～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＨまたはＳ（Ｏ）$_2$－（１～８Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル部分も、１つまたは複数のＲ$_{300}$置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ$_{300}$は、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_t$）Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、（ＣＨ$_2$）$_z$Ｎ（Ｒ$_t$）ＳＯ$_2$Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_u$Ｒ$_v$から選択され；

（ｉ）Ｒ$_s$およびＲ$_t$は、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_u$およびＲ$_v$は、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_u$およびＲ$_v$は、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成Ｒ$_o$およびＲ$_p$、ならびにＲ$_s$、Ｒ$_t$、Ｒ$_u$およびＲ$_v$について存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）Ｒ$_{300}$置換基グループ中のいずれのアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_w$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_w$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_w$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_w$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_w$）Ｒ$_x$、Ｎ（Ｒ$_x$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_w$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_w$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_x$）Ｒ$_w$、Ｎ（Ｒ$_x$）ＳＯ$_2$Ｒ$_w$、またはＮＲ$_w$Ｒ$_x$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_w$は、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒ$_x$は、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択されるか；

またはＲ$_2$およびＲ$_3$は、一緒になって－ＣＨ＝ＣＱ－または－Ｎ＝ＣＱ－基を形成するように結合しており；

Ｑは、水素、ハロ、シアノまたは式：

$$－Ｌ_1－Ｙ_1－Ｌ_2－Ｑ_1$$

（式中、

Ｌ$_1$は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

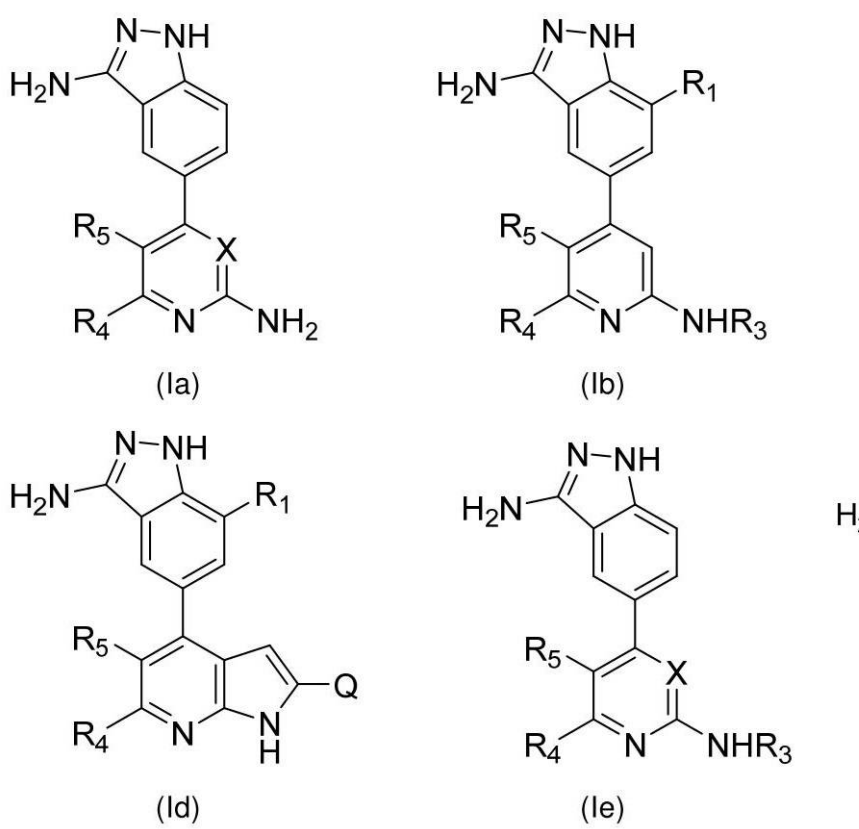
Ｙ$_1$は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、Ｎ（Ｒ$_{y1}$）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{y1}$）、またはＮ（Ｒ$_{y1}$）Ｃ（Ｏ）であり、Ｒ$_y$

$_1$は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；
　L_2は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
　Q_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）
の基であり；
　Ｑは、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、
　L_3は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
　Y_2は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、SO_2、Ｎ（R_{y2}）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（R_{y2}）、もしくはＮ（R_{y2}）Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（R_{y2}）、Ｎ（R_{y2}）SO_2から選択され、R_{y2}は、水素または（１～３Ｃ）アルキルから選択され；
　L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
　W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
　W_1は、オキソ、（１～４Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アルコキシ、アミノ、（１～４Ｃ）アルキルアミノ、ジ［（１～４Ｃ）アルキル］アミノＣ（Ｏ）ＯＨ、Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～４Ｃ）アルキル、（CH_2）$_{0～3}$－ヘテロシクリルまたはシアノから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
R_4は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
X_1は、R_2およびR_3が一緒になって－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成するように結合している場合、Ｎ；またはＣR_5であり、R_5は、水素、ハロ、シアノまたはアミノから選択され；
ｙは、０、１または２から独立して選択され；
ｚは、０、１、２または３から独立して選択され；
　但し、
　（ｉ）R_2およびR_3が共に水素である場合、R_1は水素ではなく；
　（ｉｉ）R_1およびR_3が共に水素である場合、R_2は水素ではなく；
　（ｉｉｉ）R_2およびR_3が結合して－ＣＨ＝ＣＨ－基を形成する場合、R_1は水素ではなく；
　（ｉｖ）Ｘが、Ｎであり、R_3が水素である場合、R_1は水素ではなく；
　（ｖ）L_1、Y_1およびL_2の全てが存在しない場合、Q_1はアリールでもヘテロアリールでもない）。
【請求項２】
　以下に示される構造式（Ｉａ）、（Ｉｂ）、（Ｉｃ）、（Ｉｄ）または（Ｉｅ）：

【化２】



（式中、R_1、X、R_3、R_4、R_5およびQは、それぞれ請求項１に定義されるとおりである）
を有する化合物である、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溶媒和物。

【請求項３】

R_1が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{100}置換基によって任意選択的に置換されており；

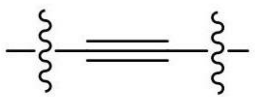
R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$(CH_2)_zC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)OR_f$、$(CH_2)_zOC(O)R_f$、$(CH_2)_zC(O)N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)C(O)R_f$、$(CH_2)_zS(O)_yR_f$、$(CH_2)_zSO_2N(R_j)R_h$、$(CH_2)_zN(R_g)SO_2R_f$、$(CH_2)_zNR_jR_h$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；R_hおよびR_jが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_hおよびR_jが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_k、$C(O)R_k$、C

（Ｏ）ＯＲｋ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｋ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｌ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｌ）Ｃ（Ｏ）Ｒｋ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｋ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｌ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｌ）ＳＯ２Ｒｋ、またはＮＲｌＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、ＲｋおよびＲｌが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１もしくは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溶媒和物。
【請求項４】
Ｒ１が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のＲ１００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｆ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｆ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、（ＣＨ２）ｚ－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；ＲｈおよびＲｊが、水素もしくは（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｈおよびＲｊが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよい３～７員環を形成し；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｋ、Ｃ（Ｏ）Ｒｋ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｋ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｋ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｌ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｌ）Ｃ（Ｏ）Ｒｋ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｋ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｌ）Ｒｋ、Ｎ（Ｒｌ）ＳＯ２Ｒｋ、またはＮＲｌＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、ＲｋおよびＲｌが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項５】
Ｒ１が、水素、ハロゲン、（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のＲ１００置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｆ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｆ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、（ＣＨ２）ｚＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、（ＣＨ２）ｚ－［５員もしくは６員ヘテロアリール］または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフル

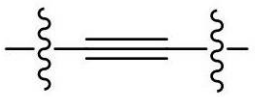
オロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲ$_k$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_k$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項６】
Ｒ$_1$が、水素、（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたは５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、フェニルまたはヘテロアリールが、１つまたは複数のＲ$_{100}$置換基によって任意選択的に置換されており；
Ｒ$_{100}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_f$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_f$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_f$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_f$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_j$）Ｒ$_h$、Ｎ（Ｒ$_g$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_f$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_f$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_j$）Ｒ$_h$、Ｎ（Ｒ$_g$）ＳＯ$_2$Ｒ$_f$、ＮＲ$_j$Ｒ$_h$、（ＣＨ$_2$）$_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；
（ｉ）Ｒ$_f$およびＲ$_g$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ$_{100}$置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリル、またはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲ$_k$から選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒ$_k$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項７】
Ｒ$_1$が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）ハロ；
（ｉｉｉ）メチル；
（ｉｖ）ＣＦ$_3$；
（ｖ）Ｒ$_{100}$によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化３】



；

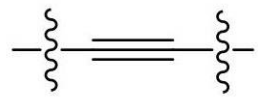
（ｖｉ）Ｒ$_{100}$によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｖｉｉ）Ｒ$_{100}$によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ$_{100}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ$_2$）$_z$ＯＲ$_f$、Ｃ（Ｏ）Ｒ$_f$、Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_f$、ＯＣ（Ｏ）Ｒ$_f$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_j$）Ｒ$_h$、Ｎ（Ｒ$_g$）Ｃ（Ｏ）Ｒ$_f$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_f$、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ$_j$）Ｒ$_h$、Ｎ（Ｒ$_g$）ＳＯ$_2$Ｒ$_f$、ＮＲ$_j$Ｒ$_h$、（ＣＨ$_2$）$_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルから選択され；
（ｉ）Ｒ$_f$およびＲ$_g$が、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはアリール部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項８】
Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）ハロ；
（ｉｉｉ）メチル；
（ｉｖ）ＣＦ３；
（ｖ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化４】



；

（ｖｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｖｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ１００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｆ、Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｆ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｆ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）Ｃ（Ｏ）Ｒｆ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｆ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｊ）Ｒｈ、Ｎ（Ｒｇ）ＳＯ２Ｒｆ、ＮＲｊＲｈ、（ＣＨ２）ｚ－［４～６員ヘテロシクリル］、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｆおよびＲｇが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；
（ｉｉ）Ｒ１００置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはＯＲｋから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｋが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項９】
Ｒ１が、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化５】



；

（ｉｉｉ）Ｒ１００によって任意選択的に置換されているフェニル；
（ｉｖ）５員または６員ヘテロアリール

から選択され；

R_{100}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_f$、$C(O)R_f$、$C(O)OR_f$、$OC(O)R_f$、$C(O)N(R_j)R_h$、$N(R_g)C(O)R_f$、$S(O)_yR_f$、$SO_2N(R_j)R_h$、$N(R_g)SO_2R_f$、NR_jR_h、$(CH_2)_z$－［４～６員ヘテロシクリル］、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_fおよびR_gが、水素または（１～２Ｃ）アルキルからそれぞれ独立して選択され；

（ｉｉ）R_{100}置換基グループ中のいずれの（１～４Ｃ）アルキル、ヘテロシクリルまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキルまたはOR_kから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_kが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１から８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１０】

Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルケニル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、

前記（１～６Ｃ）アルキル、（２～６Ｃ）アルケニル、（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；

（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、

請求項１から９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１１】

Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、水素、ハロゲン、（１～８Ｃ）アルキル、（２

～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、５員もしくは６員ヘテロアリールまたは４～７員ヘテロシクリルから選択され、
前記（２～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；
（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から１０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１２】
Ｘが、ＮまたはCR_2であり；R_2が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル、（２～８Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、または５員もしくは６員ヘテロアリールから選択され、
前記（１～６Ｃ）アルキニル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、フェニル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリルが、１つまたは複数のR_{200}置換基によって任意選択的に置換されており；
R_{200}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、$(CH_2)_zOR_m$、$(CH_2)_zC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)OR_m$、$(CH_2)_zOC(O)R_m$、$(CH_2)_zC(O)N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)C(O)R_m$、$(CH_2)_zS(O)_yR_m$、$(CH_2)_zSO_2N(R_o)R_p$、$(CH_2)_zN(R_n)SO_2R_m$、$(CH_2)_zNR_oR_p$、$(CH_2)_z$（３～７Ｃ）シクロアルキル、$(CH_2)_z$ヘテロシクリル、$(CH_2)_z$ヘテロアリール、または$(CH_2)_z$フェニルから選択され；
（ｉ）R_mおよびR_nが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；R_oおよびR_pが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_oおよびR_pが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１３】

Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、水素、フルオロ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、または（２～６Ｃ）アルキニルから選択され、

前記（２～６Ｃ）アルキニルが、１つまたは複数のＲ２００置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；

（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１４】

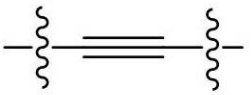
Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、

（ｉ）水素；

（ｉｉ）フルオロ；

（ｉｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、

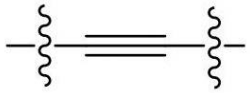
【化６】



；

（ｉｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているフェニル；

（ｖ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されている５員または６員ヘテロアリール
から選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；
Ｒ２００置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲｑ、Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）ＯＲｑ、ＯＣ（Ｏ）Ｒｑ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒｑ）Ｒｒ、Ｎ（Ｒｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒｑ、Ｓ（Ｏ）ｙＲｑ、ＳＯ２Ｎ（Ｒｒ）Ｒｑ、Ｎ（Ｒｒ）ＳＯ２Ｒｑ、またはＮＲｒＲｑから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、Ｒｑが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、Ｒｒが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、
請求項１から１３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項１５】
Ｘが、ＮまたはＣＲ２であり；Ｒ２が、
（ｉ）水素；または
（ｉｉ）Ｒ２００によって任意選択的に置換されているエチニル、すなわち、
【化７】



から選択され；
Ｒ２００が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、（ＣＨ２）ｚＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）ＯＲｍ、（ＣＨ２）ｚＯＣ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）Ｃ（Ｏ）Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＳ（Ｏ）ｙＲｍ、（ＣＨ２）ｚＳＯ２Ｎ（Ｒｏ）Ｒｐ、（ＣＨ２）ｚＮ（Ｒｎ）ＳＯ２Ｒｍ、（ＣＨ２）ｚＮＲｏＲｐ、（ＣＨ２）ｚ（３～７Ｃ）シクロアルキル、（ＣＨ２）ｚヘテロシクリル、（ＣＨ２）ｚヘテロアリール、または（ＣＨ２）ｚフェニルから選択され；
（ｉ）ＲｍおよびＲｎが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたはフェニルからそれぞれ独立して選択され；ＲｏおよびＲｐが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくはフェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲｏおよびＲｐが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでいてもよく、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つもしくは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている３～７員環を形成し；

（ｉｉ）R_{200}置換基グループ中のいずれの（３～７Ｃ）シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～２Ｃ）アルキル、（１～２Ｃ）ハロアルキル、（１～２Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_q、$C(O)R_q$、$C(O)OR_q$、$OC(O)R_q$、$C(O)N(R_q)R_r$、$N(R_r)C(O)R_q$、$S(O)_yR_q$、$SO_2N(R_r)R_q$、$N(R_r)SO_2R_q$、またはNR_rR_qから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており、R_qが、水素、（１～２Ｃ）アルキルまたはフェニルであり、R_rが、水素または（１～２Ｃ）アルキルから選択される、請求項１から１４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１６】

ＸがCR_2である、請求項１から１５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１７】

R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）$(CH_2)_{0\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のR_{300}置換基によって任意選択的に置換されており；

R_{300}が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、OR_s、$C(O)R_s$、$C(O)OR_s$、$OC(O)R_s$、$C(O)N(R_v)R_u$、$N(R_t)C(O)R_s$、$N(R_t)C(O)OR_s$、$S(O)_yR_s$、$SO_2N(R_v)R_u$、$N(R_t)SO_2R_s$、$(CH_2)_zNR_uR_v$から選択され；

（ｉ）R_sおよびR_tが、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；R_uおよびR_vが、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは$(CH_2)_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはR_uおよびR_vが、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、いずれの３～７員環形成R_oおよびR_p、ならびにR_s、R_t、R_uおよびR_vについて存在するいずれのアルキルまたはフェニル基も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、スルファモイル、および（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されており；

（ｉｉ）R_{300}置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている、

請求項１から１６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１８】

R_3が、水素、シアノ、（１～８Ｃ）アルキル、（３～７Ｃ）シクロアルキル、－$(CH_2)_{1\sim3}$（３～７Ｃ）シクロアルキル、炭素結合４～７員ヘテロシクリル、炭素結合５～６員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）（３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（１～８Ｃ）アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－$(CH_2)_{0\sim3}$（

３～７Ｃ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$［５員または６員ヘテロアリール］、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－（ＣＨ$_2$）$_{0～3}$フェニル、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｈまたは－Ｓ（Ｏ）$_2$－（１～６Ｃ）アルキルから選択され；

いずれのアルキル、シクロアルキル、フェニル、またはヘテロアリール部分も、１つまたは複数のＲ$_{300}$置換基によって任意選択的に置換されており；

Ｒ$_{300}$が、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、（１～４Ｃ）アルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、ＯＲ$_s$、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_v$）Ｒ$_u$、Ｓ（Ｏ）$_y$Ｒ$_s$、（ＣＨ$_2$）$_z$ＮＲ$_u$Ｒ$_v$から選択され；

（ｉ）Ｒ$_s$およびＲ$_t$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルまたは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択され；Ｒ$_u$およびＲ$_v$が、水素、（１～６Ｃ）アルキルもしくは（ＣＨ$_2$）$_z$フェニルからそれぞれ独立して選択されるか、またはＲ$_u$およびＲ$_v$が、これらが結合している窒素原子と一緒になって、さらなるヘテロ原子を任意選択的に含んでもよい３～７員環を形成し、

（ｉｉ）Ｒ$_{300}$置換基グループ中のいずれのシクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリールまたはフェニル部分も、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ヒドロキシル、または（１～２Ｃ）アルキルから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的にさらに置換されている、

請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項１９】

Ｒ$_3$が、水素またはアセチルから選択される、請求項１から１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項２０】

Ｒ$_4$が、水素またはフルオロから選択される、請求項１から１９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項２１】

Ｒ$_5$が、水素、シアノまたはフルオロから選択される、請求項１から２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項２２】

Ｑが、水素、または式：

$$-L_1-Y_1-L_2-Q_1$$

（式中、

Ｌ$_1$は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

Ｙ$_1$は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、Ｎ（Ｒ$_{y1}$）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{y1}$）、またはＮ（Ｒ$_{y1}$）Ｃ（Ｏ）であり、Ｒ$_{y1}$は、水素または（１～４Ｃ）アルキルから選択され；

Ｌ$_2$は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；

Ｑ$_1$は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、フェニル、（３～８Ｃ）シクロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルである）

の基であり；

Ｑが、オキソ、ヒドロキシ、（１～６Ｃ）アルキル、ハロ、（１～４Ｃ）ハロアルキル、（１～４Ｃ）ハロアルコキシ、（１～４Ｃ）アミノアルキル、（１～４Ｃ）ヒドロキシアルキル、シアノから独立して選択される１つもしくは複数の置換基グループ、または式：

$$-L_3-Y_2-L_4-W_1$$

（式中、

Ｌ$_3$は、存在せず；

Ｙ$_2$は、存在しないか、またはＯ、Ｓ、ＳＯ、ＳＯ$_2$、Ｎ（Ｒ$_{y2}$）、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｏ、ＯＣ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$_{y2}$）、もしくはＮ（Ｒ$_{y2}$）Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ$_{y2}$）、Ｎ（Ｒ$_{y2}$）ＳＯ$_2$から選択され、Ｒ$_{y2}$は、水素または（１～３Ｃ）ア

ルキルから選択され；
　L_4は、存在しないか、または（１～３Ｃ）アルキレンであり；
　W_1は、水素、（１～６Ｃ）アルキル、またはフェニルであり；
　W_1は、（１～２Ｃ）アルキルまたはハロから選択される１つまたは複数の置換基によって任意選択的に置換されている）
の１つもしくは複数の基によって任意選択的にさらに置換されており；
　但し、L_1、Y_1およびL_2が存在しない場合、Q_1がアリールでもヘテロアリールでもない、
請求項１から２１のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２３】
　５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－クロロ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－ブロモ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－フェニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
７－ブロモ－５－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（エチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（プロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（イソペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－｛２－［（Ｔｒａｎｓ－４－メチルシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
２－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；

３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
４－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ブタン－１－オール；
５－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）ペンタン－１－オール；
５－｛２－［（ｔｒａｎｓ－４－ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ］ピリジン－４－イル｝－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）プロパン－１－オール；
３－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）（メチル）アミノ）プロパン－１－オール；
５－（２－（（２－モルホリノエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－Ｎ３－メチルプロパン－１，３－ジアミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ベンズアミド；
エチル（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－イソペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロペンチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－シクロヘキシル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－ヒドロキシエチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－ヒドロキシプロピル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－メトキシエチル）尿素；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－１－（２－ヒドロキシエチル）－１－メチル尿素；

１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－ベンジル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェネチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－２－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－４－イルメチル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ヒドロキシメチル）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）ベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－フェノキシフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（ベンジルオキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（４－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（３－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（３－（（２－フルオロベンジル）オキシ）フェニル）尿素；
３－（３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ウレイド）－Ｎ－フェニルベンズアミド；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－フルオロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－クロロフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（４－（メチルスルホニル）フェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ｏ－トリル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－エチルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（２－イソプロピルフェニル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－（ピリジン－３－イル）尿素；

５－（２－アミノ－３－エチニルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロプロピルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロペンチルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（シクロヘキシルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（フェニルエチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（４－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（３－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（（２－アミノフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル３－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
メチル４－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンゾエート；
５－（２－アミノ－３－（（２－メトキシフェニル）エチニル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－フェニルペンタ－４－イン－１－オン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタ－４－イン－１－オール；
６－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルヘキサ－５－イン－２－オール；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
５－（２－アミノ－３－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－アミノ－３－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパ－１－イン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－Ｎ－メチルプロピオルアミド；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）－１－モルホリノペンタ－４－イン－１－オン；
５－（２－アミノ－３－シクロプロピルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ブタン－１－オール；
１－（２－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）エチル）シクロヘキサン－１－オール；
５－（２－アミノ－４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）ペンタン－１－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３－アミノフェニル）－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアルデヒド；
エチル３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゾエート；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
３－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
（４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ジメチルアミノ）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンズアミド；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（２－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェニル）メタノール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルベンゼンスルホンアミド；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フラン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（チアゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ブタ－３－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（２－アミノピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリミジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；

５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（２－シクロプロピルエチル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－フェネチル－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－３－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－アミノ－６－フルオロピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２，６－ジアミン；
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロブチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロペンチルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロプロピルメチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）プロパンニトリル；
２－（（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）エタン－１－オール；
Ｎ１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）エタン－１，２－ジアミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メトキシエチル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メトキシプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）プロピオンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，３，３－トリフルオロプロパンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）イソブチルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－

インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）ピバルアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロプロピルアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルブタンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロブタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロペンタンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－ヒドロキシアセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－メトキシアセトアミド；
５－（２－（シクロプロピルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（フェニルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－アミノ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－メトキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－モルホリノプロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－モルホリノブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－エチル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－プロピル尿素；
１－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３－フェニル尿素；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
エチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
ｔｅｒｔ－ブチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）スルファミン酸；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－

インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）メタンスルホンアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－６－フルオロピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－フェニル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド；
７－（フラン－３－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－エチニル－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロペンチルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロヘキシルエチニル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
３－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）プロパ－２－イン－１－オール；
４－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロペンタン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘキサン－１－オール；
１－（（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）エチニル）シクロヘプタン－１－オール；
７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（５－（ピペリジン－１－イル）ペンタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－（ピペリジン－１－イル）ヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
６－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘキサ－５－イン酸；
７－（３－アミノ－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ヘプタ－６－イン酸；
７－（４－フェノキシブタ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（６－フェノキシヘキサ－１－イン－１－イル）－５－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－

インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ネオペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（シクロヘキシルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－シクロヘキシルエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－ベンジル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
３－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）ペンタン－３－オール；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボン酸；
メチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
エチル４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（ピロリジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－シクロヘキシル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－イソペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－フェネチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－フェニルプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－アミノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジメチルアミノ）エ

チル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ブチル（エチル）アミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（２－（ジイソプロピルアミノ）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－Ｎ－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキサミド；
５－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン
５－（２－（（イソペンチルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－２－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（シクロヘキシルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（フェニルアミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－（ベンジルオキシ）フェニル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（２－メトキシエチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－N^2，N^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン；
５－（２－（（（３－メトキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（（３－イソプロポキシプロピル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
N^1－（（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メチル）－N^3，N^3－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン；
５－（２－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（モルホリノメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（アゼパン－１－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４－メチル－１，４－ジアゼパン－１－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［

２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（２－モルホリノエチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－（シクロヘキシルアミノ）プロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（３－モルホリノプロピル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ピペリジン－４－イルメチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）オキサゾール－２－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（シクロプロピルエチニル）－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（（３－メチルオキセタン－３－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルブタ－３－イン－２－オール；
５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－７－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）エチニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（シクロプロピルエチニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（５－モルホリノペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシ－３－メチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シクロプロパンカルボキサミド；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－シクロプロピル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロペンチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）メタノール；
２－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－

インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－イル）プロパン－２－オール；
メチル４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－２－カルボキシレート；
５－（２－（ジフルオロメチル）－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－シクロブチル－３Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジン－７－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）シアナミド；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）チアゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－メチルオキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）オキサゾール－２－アミン；
Ｎ－（４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－３，５－ジメチルイソオキサゾール－４－アミン；
５－（２－（（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
５－（２－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（２－メチル－２Ｈ－テトラゾール－５－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（ピリミジン－２－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－５－（２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
４－（３－アミノ－５－（２－（オキセタン－３－イルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－７－イル）フェノール；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－アミノフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イ

ル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（７－（４－アセトアミドフェニル）－３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
５－（２－アミノピリジン－４－イル）－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－３－アミン；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（４－（メチルスルホニル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－カルバモイルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
メチル（４－（３－アミノ－７－（３－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）カルバメート；
Ｎ－（４－（３－アミノ－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－２－イル）－２－シクロヘキシルアセトアミド；
６－アミノ－４－（３－アミノ－７－（３，３－ジメチルブタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ニコチノニトリル
から選択される、請求項１から２２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。
【請求項２４】
請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項２５】
（ｉ）治療に使用するための；
（ｉｉ）ＩＫＫアルファ調節に応答性の疾患もしくは状態の処置に使用するための；
（ｉｉｉ）増殖性障害（例えば、がん）の処置に使用するための；または
（ｉｖ）炎症の処置に使用するための、
請求項１から２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、または請求項２４に記載の医薬製剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2023/051242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/04 C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14
C07D471/04 A61P35/00 A61P29/00 A61K31/4439
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/132121 A1 (GLAXO GROUP LTD [GB]; SMITHKLINE BEECHAM CORP [US] ET AL.) 6 November 2008 (2008-11-06) claims 1, 2, 6, 7; compounds 1, 2 -----	1-25
X	WO 2008/154241 A1 (ABBOTT LAB [US]; AKRITOPOULOU-ZANZE IRINI [US] ET AL.) 18 December 2008 (2008-12-18) claims 1, 26, 28, 34; example 275 -----	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 July 2023	15/09/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Miniejew, Catherine

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2023/051242

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:

10-15(completely); 1-9, 16-25(partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/GB2023/051242

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 10-15(completely); 1-9, 16-25(partially)

compounds of formula (I) wherein R2 and R3 are not linked

---

2. claims: 1-9, 16-25(all partially)

compounds of formula (I) wherein R2 and R3 are linked

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2023/051242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008132121 A1	06-11-2008	NONE	
WO 2008154241 A1	18-12-2008	AU 2008262038 A1	18-12-2008
		BR PI0811065 A2	02-12-2014
		CA 2689117 A1	18-12-2008
		CN 101790526 A	28-07-2010
		EP 2167491 A1	31-03-2010
		JP 5451602 B2	26-03-2014
		JP 2010529137 A	26-08-2010
		JP 2014074057 A	24-04-2014
		KR 20100032886 A	26-03-2010
		RU 2009149696 A	20-07-2011
		SG 182187 A1	30-07-2012
		WO 2008154241 A1	18-12-2008
		ZA 200908624 B	26-08-2015

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)	A61K 31/4439		
A61K 31/437 (2006.01)	C07D 471/04	104Z	
C07D 487/04 (2006.01)	A61K 31/437		
A61K 31/519 (2006.01)	C07D 487/04	140	
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/519		
C07D 403/04 (2006.01)	A61K 31/506		
A61K 31/5377 (2006.01)	C07D 403/04		
A61K 31/4545 (2006.01)	A61K 31/5377		
A61K 31/444 (2006.01)	A61K 31/4545		
C07D 401/14 (2006.01)	A61K 31/444		
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 401/14		
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 405/14		
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 409/14		
C07D 413/14 (2006.01)	C07D 417/14		
A61K 31/496 (2006.01)	C07D 413/14		
A61K 31/55 (2006.01)	A61K 31/496		
A61K 31/551 (2006.01)	A61K 31/55		
	A61K 31/551		
	C07D 471/04	107Z	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

２．ＢＲＩＪ

３．テフロン

(72)発明者 マッカイ，サイモン・ピー．
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート １６１，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，ストラスクライド・インスティテュート・オブ・ファーマシー・アンド・バイオメディカル・サイエンシズ気付

(72)発明者 アルスフォーク，アイシャ・エイ．
サウジアラビア王国，リヤド，ピーオーボックス ８４４２８，プリンセス・ヌラ・ビント・アブドゥラフマン・ユニバーシティ気付

(72)発明者 アマール，ウサマ
英国，エディンバラ，サイトヒル・コート ９，エディンバラ・ネピア・ユニバーシティ気付

(72)発明者 アンソニー，ナホム・ジー．
英国，ニューカッスル・アポン・タイン，フラムリントン・プレイス，ニューカッスル・ユニバーシティ，メディカル・スクール，ポール・オゴーマン・ビルディング，キャンサー・リサーチ・ユーケイ・ニューカッスル・ドラッグ・ディスカバリー・センター，トランスレーショナル・アンド・クリニカル・リサーチ・インスティテュート気付

(72)発明者 ベゲット，ジェシカ
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート １６１，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，ストラスクライド・インスティテュート・オブ・ファーマシー・アンド・バイオメディカル・サイエンシズ気付

(72)発明者 バレッタ，ジャコモ
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート １６１，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，ストラスクライド・インスティテュート・オブ・ファーマシー・アンド・バイオメディカル・サ

イエンシズ気付
(72)発明者　ブリーン，デイヴィッド
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート　１６１，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，ストラスクライド・インスティテュート・オブ・ファーマシー・アンド・バイオメディカル・サイエンシズ気付
(72)発明者　フガン，ジュディス
英国，エアーシア，ダルリー，グレン・コート　１４
(72)発明者　ローソン，クリストファー
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート　１６１，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，ストラスクライド・インスティテュート・オブ・ファーマシー・アンド・バイオメディカル・サイエンシズ気付
(72)発明者　マスチ，ドミジアナ
イタリア共和国，ローマ，ラルゴ・フランチェスコ・ヴィト　１，カトリック・ユニバーシティ・オブ・ザ・セイクレッド・ハート，デパートメント・オブ・ベーシック・バイオテクノロジカル・サイエンシズ・インテンシヴォテクノロジカル・アンド・ペリオペラティヴ・クリニックス気付
(72)発明者　ロナ－ミンゲス，サビン
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート　１６１，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，ストラスクライド・インスティテュート・オブ・ファーマシー・アンド・バイオメディカル・サイエンシズ気付
(72)発明者　ライリー，クリストファー
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート　２９５，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，デパートメント・オブ・ピュア・アンド・アプライド・ケミストリー気付
(72)発明者　サックリング，コリン・ジェイ．
英国，グラスゴー，カテドラル・ストリート　２９５，ユニバーシティ・オブ・ストラスクライド，デパートメント・オブ・ピュア・アンド・アプライド・ケミストリー気付
(72)発明者　ウェスト，クリストファー
英国，グラスゴー，ベアーズデン，スイッチバック・ロード，ガースキューブ・エステート，キャンサー・リサーチ・ユーケイ・ビートソン・インスティテュート気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC37 BC38 BC42 BC60 BC62 BC67 BC69
BC73 BC82 CB05 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12 GA16
MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZB11 ZB21 ZB26 ZC20